

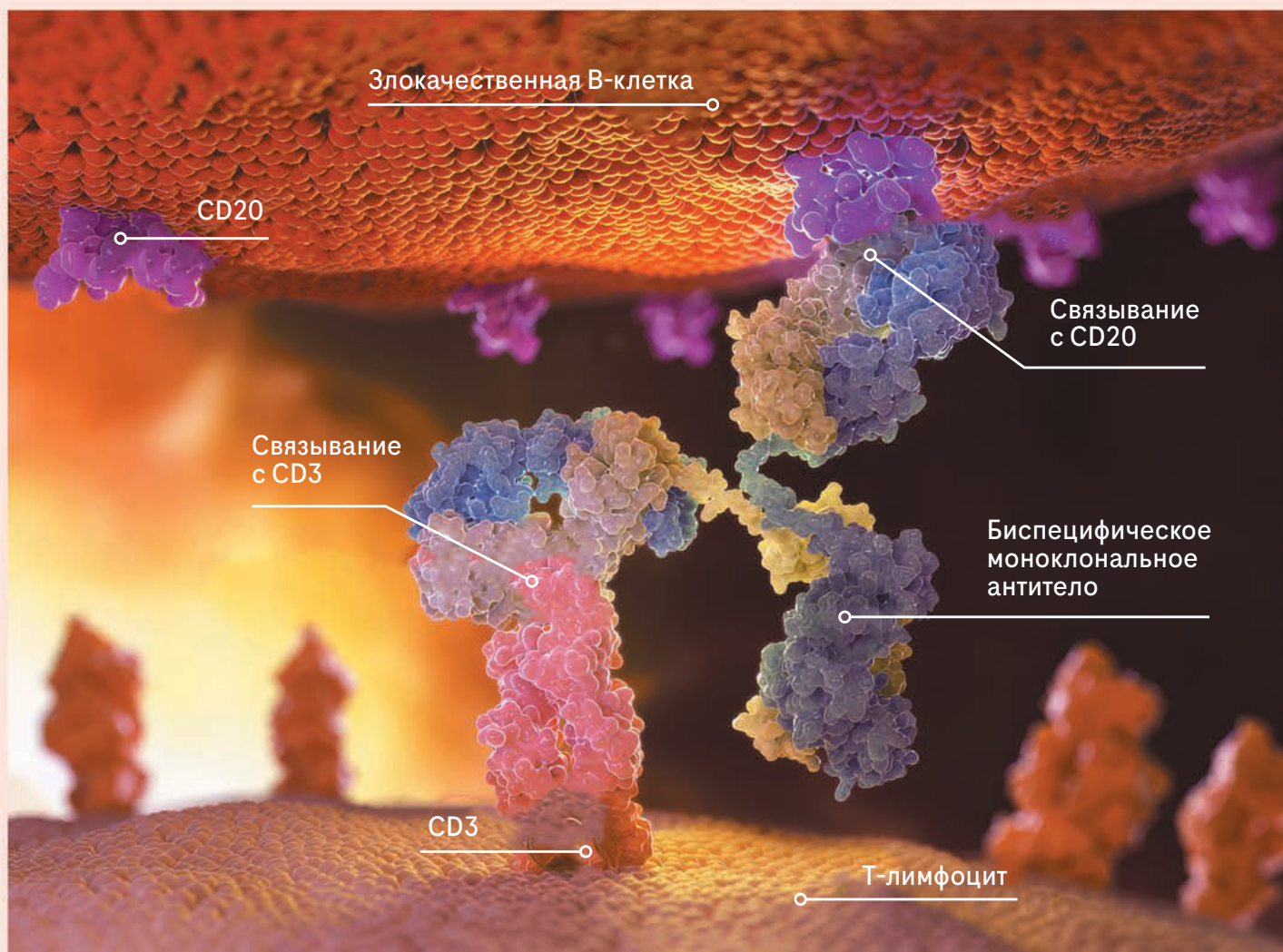
ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№ 2 2026

**Биспецифические моноклональные
анти-CD20×CD3 антитела проявляют высокую
противоопухолевую активность за счет
вовлечения собственных Т-лимфоцитов пациента
для уничтожения злокачественных В-клеток¹⁻⁵**



1. Ferl GZ, et al. Clin Transl Sci 2018;11:296–304; 2. Sun LL, et al. Sci Transl Med 2015;7:287ra70; 3. Bacac M, et al. Clin Cancer Res 2018;24:4785–97; 4. Dieckmann NM, et al. J Cell Science 2016;129:2:2881–6; 5. Falchi L et al. (2023) Blood 141 (5): 467–480.



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.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спасский 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-oki.ru

Дизайн и верстка: **Магомедова Милана Руслановна**

NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка сайта www.clinvest.ru на платформе Elpub.
Подписано в печать: 30.05.2026
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 № ФЧ77-80351

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-Oki.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. 3

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Динамика потребления агонистов глюкогоноподобного пептида-1 в Российской Федерации в период 2010–2025 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Гомон Ю. М., Колбин А. С., Медвенская Е. А., Резник В. А. 4

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственные поражения пищеварительной системы

Постников С. С., Теплова Н. В., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Варданян А. Г., Белоусова Л. Б. 14

ФАРМАКОНАДЗОР

Стратегии управления рисками лекарственных препаратов: современные международные тенденции и регуляторные решения

Луцевич К. А., Решетько О. В., Луцевич И. Н. 25

Роль цифровых технологий в системе фармаконадзора

Паршенков М. А., Зырянов С. К., Яворский А. Н. 41

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Практический опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19 и высокой коморбидностью

Абрамова А. А., Зырянов С. К. 52

Оптимизация стартовой эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей у госпитализированных пациентов на основе локального микробиологического мониторинга

Кетова Г. Г., Шамина О. М., Золотова Е. Ю., Паутова Е. П. 62

Особенности противовирусного медикаментозного лечения у пациентов COVID-19 и вирусной пневмонией с острым инфарктом миокарда

Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Варданян А. Г. 73

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

7 главных тенденций развития клинических исследований в 2026 году

Сазонова А. Н., Аликов А. В. 90

АУДИТ

Ретроспективный клинко-фармакологический аудит назначений нестероидных противовоспалительных препаратов и феномена «Triple Whammy» у полиморбидных пациентов амбулаторного звена

Юдин И. С., Шпигель А. С. 102

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика и фармакодинамика линезолида при лечении бактериальных инфекций у детей разных возрастных групп: что мы знаем сегодня?

Зырянов С. К., Бондарева И. Б., Пуцман Г. А. 113

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Полиморфизмы CYP1 и толщина эндометрия в день введения триггера овуляции

Лапштаева А. В., Сычев И. В., Пузакова Д. В., Федоринова Е. Е., Чилова Р. А., Сычев Д. А. 130

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ЛПС-связывающие системы и эндотелиальная синтаза оксида азота у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Келеджиева Э. В. .. 140

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Современная ультразвуковая диагностика дисфункции тазового дна: возможности метода в клинической практике

Раджабова Ш. Ш., Раджабова М. А. 149

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Оценка эффективности эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки

Абдулжалилов М. К., Саидибиров Ш. М. 156



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.	Zurdinova 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-oki.ru

Design and layout: **Milana Magomedova**

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

Signed in print: 30.05.2026
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
Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Patient-Oriented.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Journals
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Antibiotics and Chemotherapy
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
Pharmacogenetics and
Pharmacogenomics

HealthEconomics.ru
Izdat-OKI.ru

Web-portals
Center for Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK.....3

PHARMACOEPIDEMOLOGY

The dynamics of consumption of glucagon-like peptide-1
agonists in the Russian Federation in the period 2010-2025:
a pharmacoepidemiological study
Gomon YuM, Kolbin AS, Medvenskaya EA, Reznik VA4

DRUG SAFETY

Drug-induced gastrointestinal lesions
*Postnikov SS, Teplova NV, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN,
Vardanyan AG, Belousova LB*.....14

PHARMACOVIGILANCE

Risk management strategies for medicinal products: current international
trends and regulatory decisions
Lutsevich KA, Reshetko OV, Lutsevich IN25
The role of digital technologies in the pharmacovigilance system
Parshenkov MA, Zyryanov S.K, Yavorsky AN.....41

REAL-WORLD STUDIES

Practical experience with olokizumab in patients with COVID-19
and high comorbidity
Abramova AA, Zyryanov SK.....52
Optimization of initial empiric therapy for urinary tract infections
in hospitalized patients based on local microbiological surveillance
Ketova GG, Shamina OM, Zolotova EYu, Pautova EP62
Features of antiviral drug treatment in patients with COVID-19
and viral pneumonia with acute myocardial infarction
Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Vardanyan AG73

CLINICAL TRIALS

7 key trends in clinical trial development in 2026
Sazonova AN, Alikov AV90

AUDIT

Retrospective clinical and pharmacological audit of non-steroidal
anti-inflammatory drug prescriptions and the "Triple Whammy"
phenomenon in polymorbid outpatients
Yudin IS, Shpigel AS102

CLINICAL PHARMACOKINETICS

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in the treatment
of bacterial infections in children of different age groups: what do
we know today?
Zyryanov SK, Bondareva IB, Putsman GA.....113

PHARMACOGENETICS

CYP1 polymorphisms and endometrial thickness on the day of ovulation
trigger administration
*Lapshtaeva AV, Sychev IV, Puzakova DV, Fedorinova EE, Chilova RA,
Sychev DA*130

INTERNAL MEDICINE

LPS-binding systems and endothelial nitric oxide synthase in gout patients
Bublely KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Keledzhieva EV140

ACTUAL REVIEW

Modern ultrasound imaging of pelvic floor dysfunction: clinical
applications and capabilities
Radzhabova MA, Radzhabova MA149

NEW HEALTH TECHNOLOGY

Evaluation of the effectiveness of the endoluminal method of preventing
postoperative complications of suturing a perforated duodenal ulcer
Abdulzhilov MK, Saiddibirov ShM.....156

Уважаемые коллеги!

Представляю вашему вниманию второй номер журнала «Качественная клиническая практика» за 2026 год. В этом выпуске мы собрали материалы, отражающие широкий спектр актуальных проблем современной клинической фармакологии, фармакотерапии и смежных дисциплин — от фундаментальных механизмов лекарственного взаимодействия до практических аспектов применения цифровых технологий в здравоохранении.

Открывает номер фармакоэпидемиологическое исследование динамики потребления агонистов глюкагоноподобного пептида-1 в Российской Федерации за 15-летний период. Работа демонстрирует впечатляющий 733-кратный рост использования этой группы препаратов, что отражает глобальные тренды в терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения.

Раздел безопасности лекарств представлен фундаментальным обзором лекарственных поражений пищеварительной системы, где авторы подробно анализируют механизмы развития нежелательных реакций от полости рта до печени и поджелудочной железы. Особое внимание уделено НПВП-гастропатиям и антибиотик-ассоциированным поражениям кишечника.

Два материала посвящены современному фармаконадзору. В одном из них рассматриваются международные стратегии управления рисками лекарственных препаратов (REMS в США и EU-RMP в Европейском союзе). Другой обзор анализирует роль цифровых технологий и искусственного интеллекта в системе фармаконадзора, включая перспективы их внедрения в практику государств-членов ЕАЭС.

Блок исследований реальной клинической практики включает три работы. Первая посвящена опыту применения олокизумаба у коморбидных пациентов с COVID-19 — показано, что упреждающая терапия достоверно снижает летальность и потребность в респираторной поддержке. Вторая работа представляет алгоритм оптимизации эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей на основе локального микробиологического мониторинга. Третье исследование анализирует особенности противовирусной терапии у пациентов с COVID-19, осложнённым острым инфарктом миокарда, выявляя потенциальные кардиопротективные свойства фавипиравира.

Обзор тенденций развития клинических исследований в 2026 году освещает семь ключевых направлений: искусственный интеллект, гибридные модели, данные реальной клинической практики, готовность исследовательских центров, пациент-партнёрство, передовые виды терапии и электронное информированное согласие.

Раздел клинического аудита представлен ретроспективным анализом назначений НПВП и феномена «Triple Whammy» у полиморбидных амбулаторных пациентов. Авторы демонстрируют высокую частоту потенциально нефротоксичных комбинаций у пациентов со сниженной функцией почек, что требует внедрения автоматизированных систем поддержки врачебных решений.

В разделе клинической фармакокинетики представлен систематический обзор фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у детей разных возрастных групп. Обосновывается необходимость терапевтического лекарственного мониторинга для персонализации дозирования, особенно у новорождённых и недоношенных пациентов.

Фармакогенетическое исследование выявило ассоциации полиморфизмов генов *CYP1A2* и *CYP1B1* с толщиной эндометрия в день введения триггера овуляции у пациенток с ановуляторным бесплодием в программах ЭКО, что открывает перспективы персонализации протоколов подготовки эндометрия.

В разделе внутренних болезней опубликована работа о липополисахарид-связывающих системах и эндотелиальной синтазе оксида азота у больных подагрой. Впервые выявлена значимая положительная корреляция между уровнями BPI и NOS3, что свидетельствует о взаимосвязи врождённого иммунитета и эндотелиальной функции.

Завершает номер обзор современных возможностей ультразвуковой диагностики дисфункции тазового дна, где подробно рассмотрены трансперинеальный, 3D и 4D подходы, а также роль метода в выборе консервативной и хирургической тактики.

Благодарю авторов за качественные и актуальные работы, а также членов редакционной коллегии и рецензентов за их неоценимый вклад в подготовку этого выпуска. Уверен, что представленные материалы будут полезны практикующим врачам, клиническим фармакологам, исследователям и организаторам здравоохранения.

Приглашаю к активному сотрудничеству и жду ваших новых публикаций!

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



Динамика потребления агонистов глюкогоноподобного пептида-1 в Российской Федерации в период 2010–2025 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Гомон Ю. М.¹, Колбин А. С.^{1,2}, Медвенская Е. А.³, Резник В. А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) применяются в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения.

Цель. Оценить динамику потребления аГПП-1 в РФ в период с момента регистрации первого аГПП-1 по настоящее время.

Материалы и методы. Из базы IQVIA были выгружены сведения о продажах лираглутида, эксенатида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида и тирзепатида в период 2010–2025 гг. в России. Для каждого из годов наблюдения был рассчитан показатель потребления «количество DDD на 1000 жителей в день», оценена динамика потребления в каждом из сегментов рынка (розница, госпитальный сегмент, ДЛР/РЛО) и в каждом из регионов РФ.

Результаты. Анализ потребления аГПП-1 в Российской Федерации продемонстрировал, что за 15 лет их использование выросло в 733 раза — с 0,006 в 2010 г. до 4,4 DDDs на 1000 жителей в день в 2025 г. Рост в основном был обусловлен потреблением семаглутида. Так, в 2020 г. было использовано 628,1 тыс. DDDs, а в 2025 г. — уже 207 млн DDDs (рост в 329 раз). В 2025 г. на российском рынке появилось ЛС двойного действия тирзепатид, потребление которого за год составило 24,5 млн DDDs. Во все годы наблюдения за исключением 2023 г. доминировали розничные продажи, т. е. та доля лекарственных препаратов, которая была приобретена пациентами за собственный счёт. Анализ региональных особенностей потребления выявил, что уровень варьировал от 0,18 DDDs в республике Алтай до 10,71 DDDs на 1000 жителей в день в г. Санкт-Петербург. В топ-5 регионов с максимальным потреблением аГПП-1 вошли Санкт-Петербург (10,71), Москва (9,3), Московская область (7,42), Ямало-Ненецкий автономный округ (7,35), Магаданская область (7,08 DDDs на 1000 жителей в день). При этом, для всех регионов доминировали розничные продажи, доля ДЛО/РЛО сегмента составила 17, 11, 5, 25 и 20 % соответственно.

Выводы. Расширение практики применения аГПП-1 в том числе за счёт средств системы здравоохранения может способствовать снижению глобального бремени заболевания (Global Burden of Disease) и социально-экономического бремени СД2 и ожирения в России.

Ключевые слова: агонисты глюкагоноподобного пептида-1; гастроинтестинальный пептид; сахарный диабет 2 типа; ожирение; дополнительное лекарственное обеспечение; льготное лекарственное обеспечение

Для цитирования: Гомон Ю. М., Колбин А. С., Медвенская Е. А., Резник В. А. Динамика потребления агонистов глюкагоноподобного пептида-1 в Российской Федерации в период 2010–2025 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):4–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0022>. EDN: HRLJJQ.

Поступила: 29.03.2026. В доработанном виде: 12.05.2026. Принята к печати: 15.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

The dynamics of consumption of glucagon-like peptide-1 agonists in the Russian Federation in the period 2010–2025: a pharmacoepidemiological study

Yulia M. Gomon¹, Alexey S. Kolbin^{1,2}, Eva A. Medvenskaya³, Vitaly A. Reznik⁴

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. George the Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Glucagon-like peptide-1 agonists (aGPP-1) are used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity.

Objective. To evaluate the dynamics of aGPP-1 consumption in the Russian Federation (RF) in the period from the moment of registration of the first aGPP-1 in 2010 to the present.

Materials and methods. Information about liraglutide, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide and tirzepatide sales in the period 2010–2025 in RF has been downloaded from the IQVIA database. For each of the years of observation, the consumption indicator “number of DDD per 1000 inhabitants per day” was calculated, the dynamics of consumption in each of the market segments (retail, hospital segment, preferential medical treatment) and consumption in regions of the Russian Federation were estimated.

Results. An analysis of the consumption of aGPP-1 in the RF showed that over the past 15 years, their use has increased 733 times — from 0.006 in 2010 to 4.4 DDDs per 1,000 inhabitants per day in 2025. The increase was mainly due to the consumption of semaglutide. So, in 2020, 628.1 thousand DDDs were used, up to 2025 — already 207 million DDDs (an increase of 329 times). In 2025 a double-acting drug, tirzepatide, appeared on the RF market, the consumption of which amounted to 24.5 million DDDs per year. In all the years of observation, with the exception of 2023, retail sales dominated. An analysis of regional consumption patterns (sales for 2025 were analyzed) revealed that the sales level ranged from 0.18 DDDs in the Altai Republic to 10.71 DDDs per 1,000 inhabitants per day in St. Petersburg. Overall, the top 5 regions with the highest consumption of aGPP-1 are St. Petersburg (10.71), Moscow (9.3), Moscow Region (7.42), Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (7.35), Magadan Region (7.08 DDDs per 1,000 inhabitants per day). At the same time, retail sales dominated for all regions, with the preferential medical treatment segment accounting for 17, 11, 5, 25, and 20 %, respectively.

Conclusions. The expansion of the practice of using glucagon-like peptide-1 agonists, including at the expense of the healthcare system, can help reduce the global burden of disease and the socio-economic burden of T2DM and obesity in RF.

Keywords: agonists of glucagon-like peptide-1; gastrointestinal peptide; type 2 diabetes mellitus; obesity; additional drug provision; preferential drug provision

For citation: Gomon YuM, Kolbin AS, Medvenskaya EA, Reznik VA. The dynamics of consumption of glucagon-like peptide-1 agonists in the Russian Federation in the period 2010–2025: a pharmacoepidemiological study. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2026;(2):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0022>. EDN: HRLJJQ.

Received: 29.03.2026. **Revision received:** 12.05.2026. **Accepted:** 15.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

В настоящее время лекарственные средства группы агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1, glucagon-like peptide-1) применяют в клинической практике в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения [1]. Глюкагоноподобный пептид-1 — это инкретиновый гормон, вырабатываемый в основном L-клетками кишечника и некоторыми клетками головного мозга после приёма пищи, основными функциями которого являются усиление глюкозозависимой секреции инсулина, стимулиро-

вание биосинтеза инсулина, ингибирование секреции глюкагона, подавление деятельности желудочно-кишечного тракта и регулирование аппетита [2]. Клинически это позволяет достичь нормогликемии, снизить массу тела, а также риски сердечно-сосудистых событий, что делает их не просто лекарственными средствами (ЛС) симптоматической терапии, а средствами, модифицирующими течение диабета и ожирения [3, 4]. Первый в мире аГПП-1 эксенатид был одобрен в 2005 году для лечения СД2 [5]. Сведения об агонистах глюкагоноподобного пептида-1, зарегистрированных в РФ, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 зарегистрированные в РФ

Table 1

Glucagon-like peptide-1 agonists registered in the Russian Federation

МНН	Год регистрации по показанию [6] Year of registration		Год включения в российские клинические рекомендации [7] Year of inclusion in Russian guidelines	
	СД2 Diabetes mellitus	Ожирение Obesity	СД2 Diabetes mellitus	Ожирение Obesity
лираглутид	2010	2016	2015	2016 — взрослые 2021 — дети
эксенатид*	2011	-	2015	-
семаглутид	2019 инъекции 2021 таблетки	2024	2019	2024
ликсисенатид/инсулин гларгин	2021	-	2015	-
дулаглутид	2022	-	2019	-
тирзепатид	2025	2025	-	-

Примечания: * — на январь 2026 г. отсутствует действующее регистрационное удостоверение; МНН — международное непатентованное название; СД — сахарный диабет.

Notes: * — as of January 2026, there is no valid registration certificate; INN — international nonproprietary name; DM — diabetes mellitus.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, перспективы использования аГПП-1 связаны с расширением практики их применения у пациентов с ожирением, с появлением пероральных форм, а также разработкой комбинированных ЛС.

Цель настоящего исследования (Objective) — оценить динамику потребления аГПП-1 в РФ в период с момента регистрации первого аГПП-1 в 2010 г. по настоящее время.

Материалы и методы / Materials and methods

Было проведено фармакоэпидемиологическое исследование — количественный обзор применения лекарственных средств (Drug Utilization Review; DUR) [8]. В качестве единицы измерения DUR использовали показатель «установленная дневная доза» (Defined Daily Doses; DDDs) — средняя суточная поддерживающая доза лекарства при использовании его по основному показанию у взрослых [1]. Из базы IQVIA (компания, специализирующаяся в области сбора и анализа фармацевтических данных) были выгружены сведения о продажах лираглутида, эксенатида, ликсисенатида, дулаглу-

тида, семаглутида и тирзепатида в период в России 2010–2025 гг. [1]. Представленные данные содержали информацию о международном непатентованном названии (МНН), торговых наименованиях ЛС, количестве проданных DDDs по годам. Были выделены несколько сегментов продаж: розница — приобретение ЛС за счёт личных средств пациента; дополнительное и региональное лекарственное обеспечение (ДЛО и РЛО) — обеспечение пациентов с СД2 лекарственными препаратами за счёт средств системы здравоохранения в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет»; а также госпитальный сегмент.

Для каждого из годов наблюдения был рассчитан показатель потребления «количество DDD на 1000 жителей в день», который показывает долю населения, ежедневно получающего определённое ЛС [9]. Показатель 10 DDDs на 1000 жителей в день можно интерпретировать следующим образом: в репрезентативной группе из 1000 жителей в любой анализируемый день года в среднем использовали 10 DDDs лекарства, т.е. 1 % (10/1000) населения, принимает это ЛС каждый день в течение года. Показатель был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{DDD на 1000 жителей в день} = \frac{\text{Суммарное количество DDD за год} \times 1000}{\text{Численность населения} \times 365}, \text{ где}$$

Суммарное количество DDD за год — *общее количество установленных суточных доз (Defined Daily Doses), проданных или выписанных за анализируемый календарный год.*

Численность населения — *средняя (или на начало/конец года) численность населения региона/страны.*

365 — *количество дней в году (для високосного года — 366, но обычно используют 365 для стандартизации).*

Умножение на 1000 — *приведение к размерности «на 1000 жителей».*

Показатель показывает, какая доля населения в среднем ежедневно принимает данный препарат

(или группу препаратов) в дозе, эквивалентной одной DDD. Например: значение 10 DDD на 1000 жителей в день означает, что в любой день года 1 % населения (10 из 1000) получает одну DDD этого лекарства; или при значении 4,4 — ежедневно 0,44 % населения (4,4/1000) получают одну DDD аГПП-1.

Результаты / Results

Анализ потребления аГПП-1 в Российской Федерации продемонстрировал, что за 15 лет их использование выросло в 733 раза — с 0,006 в 2010 г. до 4,4 DDDs на 1000 жителей в день в 2025 г. (рис. 1).

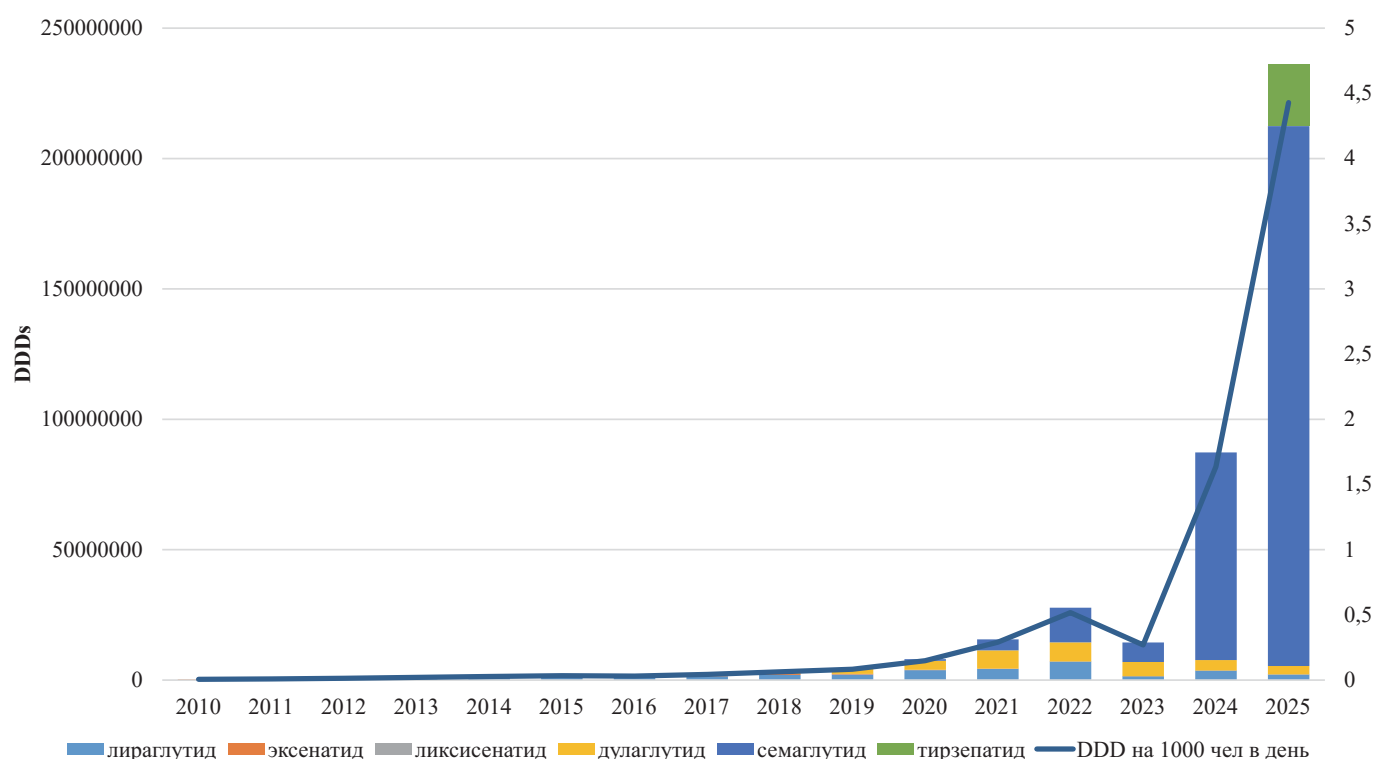


Рис. 1. Потребление агонистов глюкагоноподобного пептида-1 по годам

Fig. 1. Consumption of glucagon-like peptide-1 agonists by year

Как видно из данных, представленных на рис. 1, рост в основном был обусловлен потреблением семаглутида. Так, в 2020 г. было использовано 628,1 тыс. DDDs, а в 2025 г. — уже 207 млн DDDs (рост в 329 раз). В 2025 г. на российском рынке появилось ЛС двойного действия тирзепатид, потребление которого за год составили 24,5 млн DDDs.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, преимущественным каналом продаж для лираглутида, семаглутида и тирзепатида была розница, доля которой составила соответственно 86, 89 и 99 % (рис. 2). Для эксенатида доля розничных продаж была рав-

ной доле сегмента ДЛО и РЛО (по 44 %), ликсисенатид и дулаглутид преимущественно приобретались за счёт средств системы здравоохранения в рамках ДЛО и РЛО (70 и 56 % продаж соответственно).

Рассматривая сегменты рынка по годам (рис. 3, 4), видно, что за исключением 2023 г., пациенты приобретение ЛС за счёт личных средств. При этом на фоне стремительного роста продаж в указанном сегменте доля госпитального к 2025 г. упала до 0,33 %, ДЛО и РЛО — до 7,9 % всех DDDs, несмотря на фактический рост объёмов потребления во всех сегментах рынка.

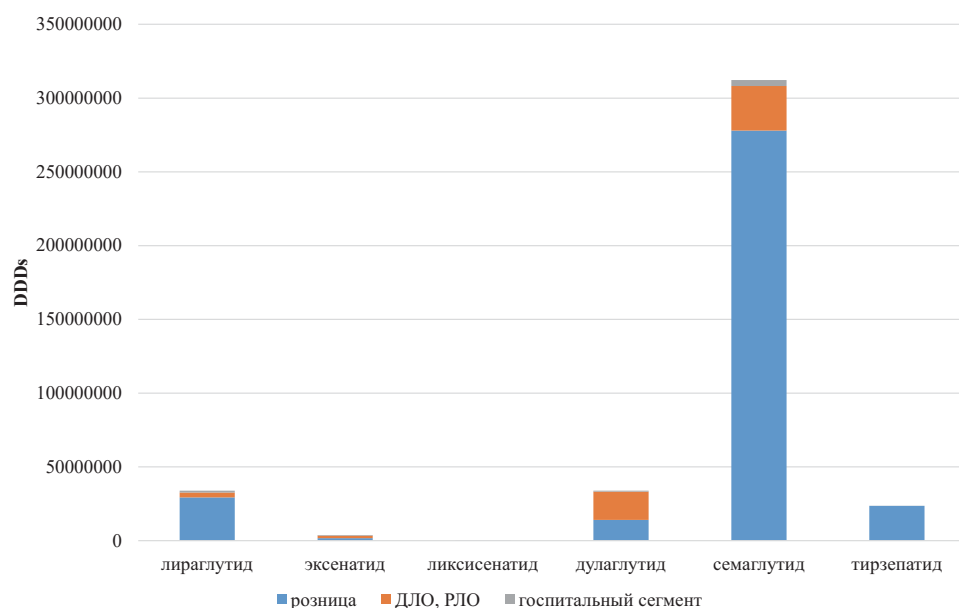


Рис. 2. Каналы продаж по каждому из наименований агонистов глюкагоноподобного пептида-1

Fig. 2. Sales channels for each of glucagon-like peptide-1 agonists

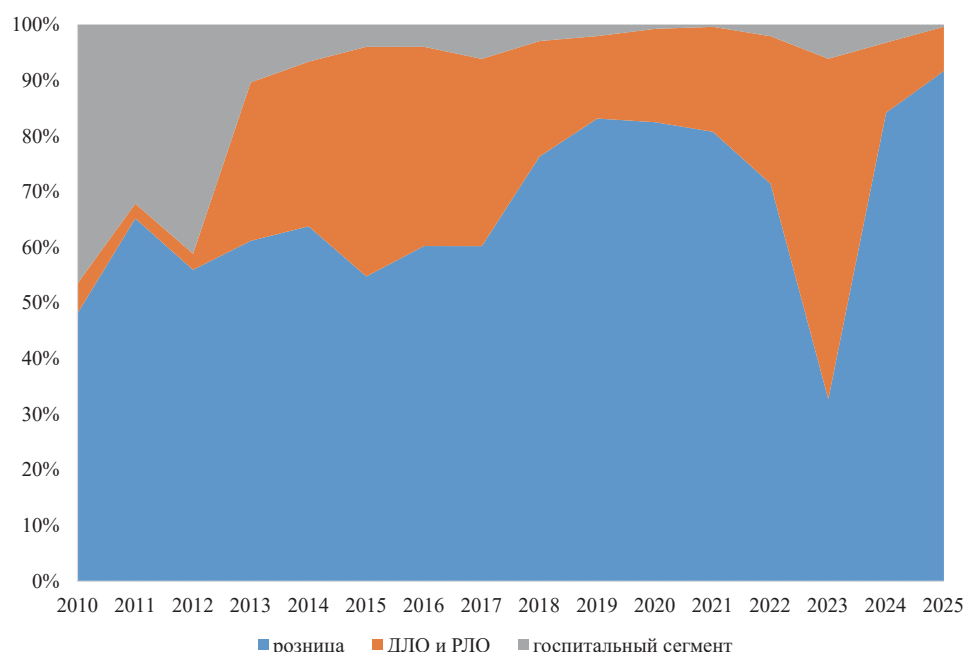


Рис. 3. Доля сегментов рынка по годам

Fig. 3. The share of market segments by year

Анализ региональных особенностей потребления выявил, что уровень варьировал от 0,18 DDDs в республике Алтай до 10,71 DDDs на 1000 жителей в день в Санкт-Петербурге. В целом в топ-5 регионов с максимальным потреблением агПП-1 вошли Санкт-Петербург (10,71), Москва (9,3), Московская область (7,42), Ямало-Ненецкий автономный округ (7,35), Магаданская область (7,08 DDDs на 1000 жителей в день). При этом для всех регионов доминировали розничные продажи, а доля

ДЛО/РЛО составила 17, 11, 5, 25 и 20 % соответственно (рис. 5).

Регионами с минимальным потреблением на 1000 жителей в день были Республика Алтай, Северо-Кавказский федеральный округ, Республика Тыва, Республика Дагестан и Республика Бурятия, потребление в которых составляло 0,18; 0,3; 0,57; 1,17 и 1,24 DDDs на 1000 жителей в день соответственно. При этом доля ДЛО/РЛО составила 100; 5,7; 1,6; 10,5 и 29,8 % соответственно.

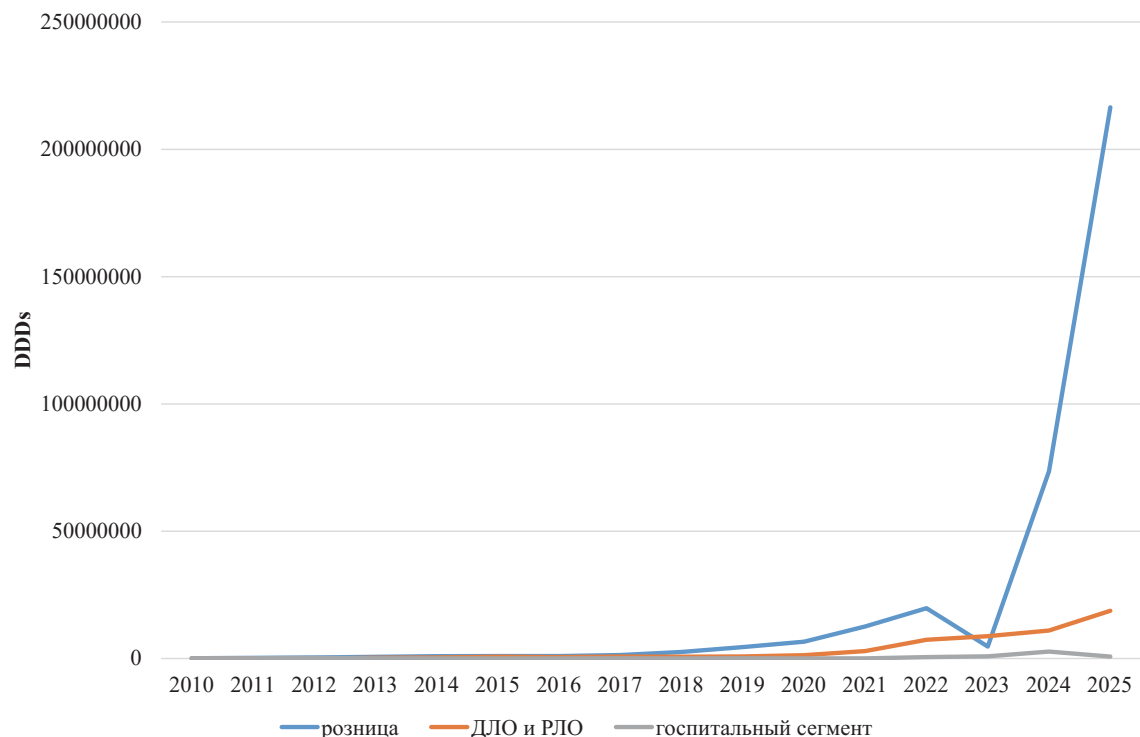


Рис. 4. Продажи в отдельных сегментах рынка по годам
Fig. 4. Sales in market segments by year

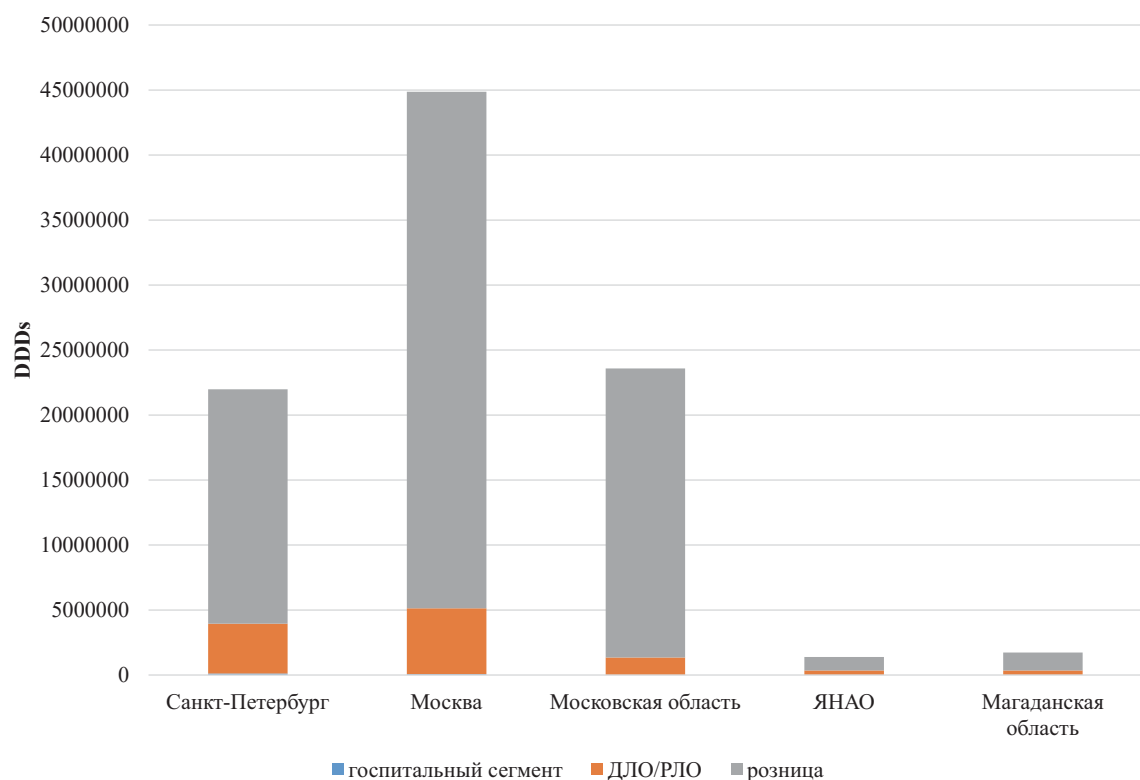


Рис. 5. Распределение продаж по сегментам рынка в топ-5 регионах — лидерах продаж аГПП-1 с учётом численности проживающего населения
Fig. 5. Distribution of sales by market segments in the top 5 regions — leaders of sales of aGPP-1, taking into account the number of residents

Примечания: ЯНАО — Ямало-Ненецкий автономный округ; ДЛО/РЛО — дополнительное и льготное лекарственное обеспечение
Notes: YaNAO — Yamalo-Nenets Autonomous Okrug; DLO/RLO — additional and preferential drug provision

Обсуждение / Discussion

Многokратный рост потребления агППП-1 в РФ, продемонстрированный в нашем исследовании, отмечается во всём мире [11, 12, 13, 15]. В США опрос, проведённый в мае 2024 г., в котором участвовало 1,5 тыс. респондентов, показал, что на момент проведения исследования 6 % взрослого населения принимали агППП-1 или ЛС двойного действия, а ещё 12 % — принимали их в недавнем прошлом [16]. В Дании число пользователей семаглутида в период 2019–2021 гг. составляло 4 на 1000 взрослых человеко-лет, а затем увеличилось, достигнув максимума в 10 на 1000 взрослых человеко-лет в первом квартале 2023 г. [11]. В Великобритании в первом квартале 2025 года 4,9 млн взрослых (каждый десятый) либо недавно принимали агППП-1 или ЛС двойного действия, либо были заинтересованы в том, чтобы сделать это в ближайшем будущем [17].

При этом несмотря на рост потребления агППП-1 в РФ, обеспеченность пациентов с СД2 остаётся низкой. Согласно данным Федерального регистра СД2 (данные предоставлены Компанией АО «Астон Консалтинг») и экспертному мнению, доля лиц, получающих агППП-1 в РФ в 2022 г. составила только 1 % [13]. Согласно международным фармакоэпидемиологическим исследованиям доля пациентов с СД2, получающих агППП-1, в период 2013–2017 гг. составляла 0,6–10 %, с ростом в период 2017–2020 гг. уже до 20 % [18]. Описаны социокультурные факторы, влияющие на частоту назначения агППП-1: вероятность назначения агППП-1 тем ниже, чем ниже уровень образования пациента, уровень его дохода, а также в тех случаях, когда пациент относился к этническим меньшинствам или к лицам пожилого и старческого возраста [19].

Кроме низкой частоты назначения агППП-1 пациентам с СД2 известна проблема низкой приверженности пациентов с СД2 и ожирением указанной терапии. Так, в странах Европы пациенты с СД2 непрерывно принимают ЛС группы агППП-1 в течение года в 80 % случаев, в то же время как в Израиле и США только в 50 % [20, 21, 22, 23]. Показатели приверженности терапии при назначении пациентам с ожирением ещё ниже: непрерывный приём ЛС в течение года наблюдают только в 32–50 % случаях их назначения [24, 25, 26]. Более того, было показано, что только 10 % пациентов следовали рекомендуемому увеличению дозы семаглутида каждые четыре недели, и только 12 % достигли рекомендованной целевой дозы в 2,4 мг, при этом каждый третий потребитель продолжал принимать дозу в 1,0 мг в течение длительного времени [27].

Одним из значимых факторов низкой приверженности терапии, безусловно, является её высокая стоимость, что делает крайне актуальным поиск стратегий преодоления указанных ограничений.

В настоящее время продолжается процесс разработки новых мультитаргетных агонистов, что потенциально позволит повысить клиническую и экономическую эффективность их использования. В клинической практике уже используют ЛС двойного действия — агонист ГПП-1 и гастроинтестинального пептида (ГИП) тирзепатид, являющийся наиболее эффективным среди предшественников в отношении снижения массы тела [28]. Проводятся клинические исследования первого тройного агониста ГПП-1, ГИП и глюкагона ретатрутида [29]. Результаты исследования II фазы продемонстрировали его высокую эффективность в отношении снижения массы тела: к 48-ой неделе лечения при применении в дозировке 8 и 12 мг 1 раз в неделю снижение массы тела превысило 25 % у 43 и 48 % пациентов-участников исследования соответственно.

Наряду с повышением эффективности терапии агППП-1, важное значение в плане снижения стоимости терапии и повышения её доступности более широкому кругу пациентов имеет появление воспроизведённых ЛС: так, в нашем исследовании продемонстрировано, что резкий рост потребления семаглутида произошёл в том числе на фоне значимого снижения его утилитарной стоимости. Появление новых воспроизведённых лекарств, безусловно, требует пересмотра клинико-экономической эффективности терапии агППП-1 при принятии решений о возмещении затрат на лекарственное обеспечение пациентов с СД2 и ожирением в рамках ДЛЮ/РЛО.

Высокая стоимость агППП-1 и вопросы её возмещения системами здравоохранения особенно у пациентов с СД2 в сочетании с ожирением требуют оценки их экономической эффективности в том числе в сравнении с другими медицинскими технологиями, например, бариатрическими вмешательствами [30, 31, 32]. Недавно проведённый в Канаде клинико-экономический анализ продемонстрировал, что при текущей стоимости и эффективности агППП-1 желудочное шунтирование по Ру является наиболее экономически эффективной стратегией: стоимость его дополнительной полезности (incremental cost-utility; ICUR) составляет CAD\$ 43 445 за 1 QALY в то время как ICUR для наиболее эффективного в отношении снижения массы тела из всех доступных на рынке агППП-1 тирзепатида составил CAD\$ 45 708 за 1 QALY [30]. В США наиболее экономически эффективной стратегией лечения ожирения I ст. оказалась рукавная гастропластика (US\$ 4105/QALY), ожирения

II/III ст. — рукавная гастрэктомия (US\$ 7821/QALY) [31]. В то время как экономическая эффективность семаглутида при применении у пациентов с ожирением I, II и III ст. составила US\$ 508 414/QALY, US\$ 420 483/QALY и US\$ 350 637/QALY соответственно. Таким образом, повышение эффективности аГПП-1 и снижение их стоимости остаются ключевыми факторами, определяющими экономическую эффективность и доступность указанной терапии для широкого круга пациентов с СД2 и ожирением.

В руководстве ВОЗ по использованию аГПП-1 у взрослых, вышедшем в декабре 2025 г., подчёркивается, что несмотря на то, что за последнее десятилетие аГПП-1 и двойные агонисты ГИП/ГПП-1 стали многообещающими методами лечения ожирения и связанных с ним заболеваний, сохраняются серьёзные пробелы в знаниях об их долгосрочной клинической эффективности и безопасности [1]. Более полное понимание этих аспектов позволит более точно оценить соотношение риск/польза в связи с их применением в широкой клинической практике и разработать стратегии более широкого доступа для пациентов в рамках мультимодальных клинических алгоритмов. Последнее, безусловно, требует проведения клинико-экономических исследований их эффективности и оценки влияния на бюджет в странах с разным уровнем дохода.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

Потребление агонистов глюкогоноподобного пептида-1 в период 2010–2025 гг. в Российской Фе-

дерации выросло многократно: с 0,006 в 2010 г. до 4,4 DDDs на 1000 жителей в день в 2025 г. (в 733 раза).

Рост преимущественно обусловлен потреблением семаглутида: в 2020 г. было использовано 628,1 тыс. DDDs, а в 2025 г. — уже 207 млн DDDs (рост в 329 раз).

Расширение практики применения агонистов глюкогоноподобного пептида-1 в том числе за счёт средств системы здравоохранения может способствовать снижению глобального бремени заболевания (Global Burden of Disease) и социально-экономического бремени СД2 и ожирения в России.

Ограничения исследования / Study limitations

Полнота и репрезентативность данных IQVIA требует сравнительной оценки в том числе с данными, собранными на индивидуальном уровне.

Ввиду того, что зарегистрированные режимы применения аГПП-1 вариабельны, установленные дневные дозы могут не соответствовать реально применяемым, что не позволяет в полной мере оценить реальное количество пациентов, получающих указанную группу ЛС. Также в расчётах учтена 100 % приверженность пациентов терапии, что, как было сказано выше, вероятно, не соответствует действительности, что также могло повлиять на результаты исследования.

С учётом того, что потребление оценивали по продажам, а не на индивидуальном уровне, оценить долю пациентов с СД2 без ожирения, приобретающих аГПП-1 за собственный счёт, не представляется возможным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Гомон Ю. М. — идея, планирование исследования, статический анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; Медвенская Е. А. — идея, написание и редактирование текста рукописи; Колбин А. С. и Резник В. А. — редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version. Gomon YuM conceived the idea, planned, calculated, wrote and edited the manuscript text. Medvenskaya EA conceived the idea, wrote and edited the manuscript text. Kolbin AS and Reznik VA edited the manuscript text, formalized conclusions, and approved the manuscript text.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики

Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

РИНЦ SPIN-код: 1839-9558

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Медвенская Ева Александровна — СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: 79818343988@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0587-6258

РИНЦ SPIN-код: 9205-4479

Резник Виталий Анатольевич — д. м. н., главный врач клиники ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2776-6239

РИНЦ SPIN-код: 9761-6624

Financing

The study had no sponsorship.

Ethics approval

According to the authors, the study was based on previously published anonymized data and did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study was exempt from ethics approval.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

RSCI SPIN-code: 1839-9558

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

RSCI SPIN-code: 7966-0845

Eva A. Medvenskaya — St. George the Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: 79818343988@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0587-6258

RSCI SPIN-code: 9205-4479

Vitaly A. Reznik — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinic of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2776-6239

RSCI SPIN-code: 9761-6624

Список литературы / References

1. Celletti F, Farrar J, Deregil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA*. 2026;335(5):434. DOI: 10.1001/jama.2025.24288 EDN: BEYTL
2. Lin MP, Xue BJ, Bai XJ. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Dependent Signaling in Cardiovascular Health and Disease: A Mini-review. *J Cardiovasc Transl Res*. 2026 Feb 22;19(1):29. DOI: 10.1007/s12265-026-10759-7
3. Galli M, Benenati S, Laudani C, et al. Cardiovascular Effects and Tolerability of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of 99,599 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Nov 18;86(20):1805-1819. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.08.027 EDN: MOSNYJ

4. Mullur N, Morissette A, Morrow NM, Mulvihill EE. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol*. 2024 Sep 19;263(1):e240046. DOI: 10.1530/JOE-24-0046 EDN: LLJFNE
5. Fredrick TW, Camilleri M, Acosta A. Pharmacotherapy for Obesity: Recent Updates. *Clin Pharmacol*. 2025 Sep 19;17:305-327. DOI: 10.2147/CPAA.S497904 EDN: VCJYRA
6. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>. [State Register of Medicines]
7. Клинические рекомендации и консенсусы. <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/klinicheskie-rekomendacii-i-nauchno-prakticheskie-zhurnaly/konsensusy-i-klinicheskie-rekomendacii>. [Clinical guidelines and consensus statements]
8. Клиническая фармакология: национальное руководство. под ред. В.И. Петрова, Д.А. Сычева, А.Л. Хохлова. - 2 изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТА-Медиа, 2024.-816 с. [Clinical Pharmacology: National Guidelines. Edited by V.I. Petrov, D.A. Sychev, A.L. Khokhlova. - 2nd ed., revised and enlarged. - Moscow: GEOTA-Media, 2024.-816 p.]
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/use_of_atc_ddd/use_of_atc_ddd.
10. IQVIA Россия и СНГ. <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia>.
11. Mailhac A, Pedersen L, Pottegård A, et al. Semaglutide (Ozempic®) Use in Denmark 2018 Through 2023 – User Trends and off-Label Prescribing for Weight Loss. *Clin Epidemiol*. 2024 Apr 25;16:307-318. DOI: 10.2147/CLEP.S456170 EDN: XXRVCS
12. Suissa K, Schneeweiss S, Kim DW, Patorno E. Prescribing trends and clinical characteristics of patients starting antiobesity drugs in the United States. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jul;23(7):1542-1551. DOI: 10.1111/dom.14367 EDN: QGORJL
13. Elangovan A, Shah R, Smith ZL. Pharmacotherapy for Obesity-Trends Using a Population Level National Database. *Obes Surg*. 2021 Mar;31(3):1105-1112. DOI: 10.1007/s11695-020-04987-2 EDN: UMXIWW
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 - 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123 [Dedov I.I., Shetakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123 (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM13035 EDN: DVDJWJ
15. Ruiz PL, Karlstad Ø, Nøkleby K, et al. Pharmacological treatment of obesity in adults in Norway 2004-2022. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jun;26(6):2102-2110. DOI: 10.1111/dom.15515 EDN: CELREL
16. Poll: 1 in 8 adults say they've taken a GLP-1 drug, including 4 in 10 of those with diabetes and 1 in 4 of those with heart disease. KFF. 2024. <https://www.kff.org/health-costs/press-release/poll-1-in-8-adults-say-theyve-taken-a-glp-1-drug-including-4-in-10-of-those-with-diabetes-and-1-in-4-of-those-with-heart-disease>.
17. Jackson SE, Brown J, Llewellyn C, et al. Prevalence of use and interest in using glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss: a population study in Great Britain. *BMC Med*. 2026 Jan 8;24(1):1. DOI: 10.1186/s12916-025-04528-7
18. Scheen AJ. Underuse of GLP-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes despite a favorable benefit-safety profile. *Expert Opin Drug Saf*. 2024 Jul;23(7):797-810. DOI: 10.1080/14740338.2024.2354885
19. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Socioeconomic aspects of incretin-based therapy. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1859-1868. DOI: 10.1007/s00125-023-05962-z EDN: RBWOAY
20. Palanca A, Ampudia-Blasco FJ, Calderón JM, et al. Real-World Evaluation of GLP-1 Receptor Agonist Therapy Persistence, Adherence and Therapeutic Inertia Among Obese Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2023 Apr;14(4):723-736. DOI: 10.1007/s13300-023-01382-9 EDN: FCDZTZ
21. Lassen MCH, Johansen ND, Modin D, et al. Adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes mellitus: A nationwide registry study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Nov;26(11):5239-5250. DOI: 10.1111/dom.15872 EDN: BVKNAV
22. Kassem S, Khalaila B, Stein N, et al. Efficacy, adherence and persistence of various glucagon-like peptide-1 agonists: nationwide real-life data. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Oct;26(10):4646-4652. DOI: 10.1111/dom.15828 EDN: WFNTSX
23. Weiss T, Carr RD, Pal S, et al. Real-World Adherence and Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the United States. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Nov 27;14:2337-2345. DOI: 10.2147/PPA.S277676 EDN: NVTVVK
24. Do D, Lee T, Peasah SK, et al. GLP-1 Receptor Agonist Discontinuation Among Patients With Obesity and/or Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 May 1;7(5):e2413172. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.13172 EDN: KPITTG
25. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025 Jan 2;8(1):e2457349. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57349 EDN: FCWJJCZ
26. Gleason PP, Urick BY, Marshall LZ, et al. Real-world persistence and adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonists among obese commercially insured adults without diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 Aug;30(8):860-867. DOI: 10.18553/jmcp.2024.23332
27. Ladebo L, Ernst MT, Mailhac A, et al. Real-World Use of Semaglutide for Weight Management: Patient Characteristics and Dose Titration-A Danish Cohort Study. *Diabetes Care*. 2024 Oct 1;47(10):1834-1837. DOI: 10.2337/dc24-1082 EDN: XICJYY
28. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519 EDN: XWEMUK
29. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972 EDN: UBXXFC
30. Gupta N, Babyak A, Chorbajian A, et al. A cost-effectiveness analysis of behavioural, pharmacological, and surgical obesity treatments in Canada. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Oct;27(10):5748-5760. DOI: 10.1111/dom.16627 EDN: NSLLPY
31. Saumoy M, Gandhi D, Buller S, et al. Cost-effectiveness of endoscopic, surgical and pharmacological obesity therapies: a microsimulation and threshold analyses. *Gut*. 2023 Nov 24;72(12):2250-2259. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330437 EDN: IAVUNJ
32. Luo WY, Adams UC, Coviello AD, et al. Costs of Cutting Weight-An Economic Evaluation of GLP-1 Agonists vs Gastric Bypass. *JAMA Surg*. 2025 Dec 1;160(12):1390-1392. DOI: 10.1001/jamasurg.2025.4385 EDN: JASYBN



Лекарственные поражения пищеварительной системы

Постников С. С., Теплова Н. В., Костылева М. Н.,
Грацианская А. Н., Варданян А. Г., Белоусова Л. Б.

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

Аннотация

Актуальность. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из самых частых осложнений при приеме лекарственных средств.

Цель. Привлечь внимание клиницистов к лекарственным поражениям ЖКТ, подчеркнуть их потенциально опасный и летальный характер, показать многофакторность и условия развития.

Методы. Проведен анализ опубликованных данных о лекарственных поражениях всех отделов ЖКТ — от полости рта до толстой кишки, а также поджелудочной железы и печени. Источниками послужили оригинальные статьи, систематические обзоры, клинические рекомендации и отдельные клинические случаи, преимущественно за последние 20 лет.

Результаты. Наиболее частыми и опасными причинами лекарственных поражений ЖКТ являются нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, вызывающие эрозивно-язвенные изменения, кровотечения и перфорации. Антибиотики широкого спектра ассоциированы с кандидозом и псевдомембранозным колитом. Описаны поражения пищевода («таблеточный эзофагит»), тонкой и толстой кишки, а также лекарственный панкреатит и гепатит. Особое внимание уделено факторам риска (пожилой возраст, генетические особенности метаболизма, комбинированная терапия) и трудностям диагностики.

Заключение. Лекарственные поражения ЖКТ занимают ведущее место среди нежелательных реакций. Для их своевременного распознавания необходимо учитывать полиэтиологичность, неспецифичность клинической картины и возможность отсроченного развития.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт; лекарственные препараты; нестероидные противовоспалительные препараты; антибиотики; лекарственный панкреатит; гепатотоксичность; побочные эффекты

Для цитирования: Постников С. С., Теплова Н. В., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Варданян А. Г., Белоусова Л. Б. Лекарственные поражения пищеварительной системы. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):14–24. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0023>. EDN: SZXBUP.

Поступила: 08.01.2026. В доработанном виде: 14.05.2026. Принята к печати: 15.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Drug-induced gastrointestinal lesions

Sergey S. Postnikov, Natalia V. Teplova, Maria N. Kostyleva, Anna N. Gratsianskaya,
Argishti G. Vardanyan, Ludmila B. Belousova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Gastrointestinal tract damage is one of the most common complications when taking medications orally.

Objective. To draw the attention of clinicians to drug-induced gastrointestinal lesions, emphasizing their often dangerous and even fatal nature, and to demonstrate the multifactorial nature and conditions of their development.

Methods. An analysis of published data on drug-induced lesions of all parts of the gastrointestinal tract — from the oral cavity to the large intestine, as well as the pancreas and liver — was conducted. Sources included original articles, systematic reviews, clinical guidelines, and individual case reports, mostly from the last 20 years.

Results. The most common and dangerous causes of drug-induced gastrointestinal lesions are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, which cause erosive and ulcerative changes, bleeding, and perforation. Broad-spectrum antibiotics are associated with candidiasis and pseudomembranous colitis. Lesions of the esophagus (“pill esophagitis”),

small and large intestines, as well as drug-induced pancreatitis and hepatitis, are described. Particular attention is paid to risk factors (elderly age, genetic characteristics of drug metabolism, combination therapy) and diagnostic difficulties.

Conclusion. Drug-induced gastrointestinal lesions occupy a leading position among adverse drug reactions. Timely recognition requires consideration of their multifactorial nature, nonspecific clinical presentation, and possible delayed onset.

Keywords: gastrointestinal tract; medications; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; antibiotics; drug-induced pancreatitis; hepatotoxicity; side effects

For citation: Postnikov SS, Teplova NV, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Vardanyan AG, Belousova LB. Drug-induced gastrointestinal lesions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2026;(2):14–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0023>. EDN: SZXBUP.

Received: 08.01.2026. **Revision received:** 14.05.2026. **Accepted:** 15.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Около 75 % всех выпускаемых лекарственных средств (ЛС) изготавливается для приёма через рот как наиболее удобного и дешевого способа лечения. Однако длительный контакт со слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у плохо всасывающихся препаратов, особенно при нарушении моторики ЖКТ или ЛС с замедленным высвобождением не всегда обходится без нежелательных последствий для пищеварительного тракта. Этому способствует также высокая биологическая активность и чувствительность к ксенобиотикам (особенно у детей) клеток, образующих ткани ЖКТ. В результате по частоте и разнообразию клинических форм и проявлений лекарственные поражения пищеварительной системы занимают одно из первых мест лекарственной патологии человека.

Поражения верхних отделов ЖКТ / Lesions of the upper gastrointestinal tract

Ротовая полость. При применении целого ряда ЛС, используемых как местно, так и системно, могут возникать различного рода нежелательные изменения начального отдела ЖКТ [1].

Контактные стоматиты. Известно раздражающее действие с развитием катарального стоматита таких антисептиков для местного применения, как раствор Люголя.

Ульцерация слизистой рта в основном связывается с такими препаратами, как такролимус, алендронат, гидроксимочевина, допускается такая возможность и для блокаторов кальциевых каналов. Кроме того, среди нежелательных лекарственных реакций (НЛР) хелатора меди пенициллина, применяемого при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова), отмечается и поражение

слизистой рта — глоссит, афтозно-язвенный стоматит [2].

Ксеростомия (сухой рот) — развивается снижение слюноотделения вследствие атропиноподобного действия таких препаратов, как антидепрессанты (амитриптилин), антипсихотики (хлорпромазин), антигистамины (лоратадин, клоропирамин, клемастин).

Инфекционные, чаще грибковые стоматиты. Грибы, в частности, рода *Candida*, являясь условно-патогенной флорой слизистой полости рта, могут активироваться при уменьшении защитных свойств макроорганизма (естественной противогрибковой резистентности), например, под влиянием антибиотиков (АБ) широкого спектра действия или глюкокортикоидов (ГКС), цитостатиков, облучения голов и шеи.

Наиболее ранимый контингент — новорождённые, особенно недоношенные дети с очень низкой массой тела при рождении (острый кандидоз — «молочница») и пожилые больные с сахарным диабетом, особенно истощённые [3, 4].

Гиперплазия дёсен. Впервые этот НЛР был отмечен более 60 лет назад почти у 50 % больных, длительно принимавших антиконвульсант фенитоин. Затем эти изменения дёсен стали отмечаться при использовании блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, верапамил) с частотой 80–83 % в опубликованных данных. При этом риск и частота гиперплазии могли колебаться в зависимости от состояния гигиены полости рта. Для иммунодепрессанта циклоспорина также характерен этот НЛР (частота до 70 %), а главными факторами риска являются более высокие дозы и сывороточные концентрации препарата. Возникающие изменения дёсен регрессируют после отмены препарата или под влиянием 2-недельного курса метронидазола *per os*, если лечение циклоспорином продолжается [5].

Пищевод. С одной стороны, это транзитный орган, пребывание в котором ЛС кратковременное и поэтому осложнения фармакотерапии (ОФТ), казалось бы, должны встречаться реже, чем поражения других отделов ЖКТ. Однако пребывание ЛС в пищеводе может затянуться по целому ряду причин (о которых разговор ниже), во-вторых, ОФТ могут быть не только в процессе прохождения ЛС по пищеводу (антеградный тип поражения), но и при обратном забросе пищевого комка или кислого рефлюктанта вместе с ЛС (ретроградный тип поражения). Последнее возможно при фоновой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или приёме препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер: природные и синтетические ксантины (кофе, эуфиллины), холинолитики (атропин, платифиллин), препараты с выраженным холинолитическим (антидепрессанты) или атропиноподобным (антигистамины I поколения) действием. Кроме того, время контакта желудочного содержимого и ЛС со слизистой пищевода определяется эффективностью работы пищеводного клиренса. Пищеводный клиренс как способность к самоочищению, зависит от активности перистальтики пищевода и обработки пищевого комка щелочной средой слюны и обволакивающего эффекта слизистого секрета пищевода [6]. Удлинение времени опорожнения пищевода вследствие замедления перистальтики (снижение клиренса) может произойти из-за медикаментозного вмешательства, например, при приёме опиатов или существующей нейрпатологии (миастении), а также при наличии стриктур в терминальном отделе пищевода как следствие ГЭРБ.

Замедление транзита, соответственно, удлинение времени воздействия на слизистую пищевода может быть связано и с лекарственной формой препарата и условиями приёма, например, при проглатывании таблеток крупных размеров или желатиновых капсул (с их «липучестью» и склонностью задерживаться на одном месте) без запивания достаточным количеством воды, особенно со сниженной продукцией слюны. При этом более чем в 50 % случаев драже или желатиновые капсулы при проглатывании могут задерживаться свыше 5 минут.

Среди других предрасполагающих факторов — приём ЛС, вызывающих сухость во рту (ксеростомию) и лишающих слюну её обволакивающих свойств, что затрудняет прохождение пищевого комка, драже, пилюль, таблеток, удлиняя время контакта ЛС со слизистой пищевода — «таблеточный» эзофагит [7].

Возникающее в этих условиях поражение пищевода (воспаление, ульцерация) чаще локализуется в переходной зоне пищевода — между верхним и средним отделами — месте, где пищевод подвергается лёгкой компрессии со стороны дуги аорты.

С замедлением транзита по пищеводу связано прямое токсическое действие многих (>70 %) ЛС, однако ведущими являются препараты из группы НПВС при всех способах введения (*per os*, в/м, в/в): 8–40 % для неселективных (индометацин, кетопрофен, кеторолак) и 5–8 % для селективных (пироксикам) с частотой язвообразования 10–25 %. При этом комбинация НПВС и аспирина увеличивала риск язвенных кровотечений в 10–12 раз. Далее идут тетрациклины (особенно доксициклин) — 22 % и бисфосфонаты (преимущественно алендронат) — 9–15 %, а антиконвульсанту с замедленным высвобождением Депакин® Хроно и препарату сульфата закисного железа в форме желатиновых капсул приписывается возможность вызывать развитие эзофагита с перфорацией пищевода [3, 5, 8].

Инфекционные поражения пищевода. Чаще всего это кандидозный эзофагит. Развивается у истощённых больных всех возрастов, но особенно у престарелых пациентов, страдающих сахарным диабетом при лечении антибиотиками, цитостатиками, ГКС (особенно ингаляционными при проглатывании ингалянта). В условиях иммуносупрессии грибы рода *Candida*, сапрофитирующие на слизистой рта и глотки, становятся патогенными и распространяются на слизистую пищевода.

Желудок и двенадцатиперстная кишка. Хотя и возможно попутное повреждение пищевода при пероральном приёме ЛС, всё же основная нагрузка ложится на желудок с поверхностными или эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) и угрозой перфорации или язвенных кровотечений. К сожалению, пероральный приём гастротоксичных препаратов не единственный путь повреждения СОЖ. После парентерального введения ЛС (в/в и даже в/суставном) происходит их гематогенный и лимфогенный перенос в сосуды желудка и дальнейшее выделение препарата слизистой. Интересна сама по себе возможность повреждения СОЖ при в/суставном введении гастротоксичных препаратов, что подтверждает выдвинутое нами ранее положение о существовании суставного клиренса [9]. Кроме того, в случае дуоденогастрального рефлюкса происходит возвратное поражение антральных отделов желудка ЛС, ушедших в тощую кишку.

По частоте поражения СОЖ первые места занимают ГКС и НПВС. По степени риска язвообразо-

вания в желудке и двенадцатиперстной кишке ГКС располагаются в следующем порядке: преднизолон → гидрокортизон → триамцинолон → дексаметазон. При этом острые стероидные язвы в 27,7 % случаев осложняются прободением, а в 33,8 % — кровотечением [10]. По мнению некоторых авторов [1], частота изъязвлений зависит не столько от дозы средств, сколько от фонового заболевания (в основном диффузные болезни соединительной ткани), а также от продолжительности применения.

В патогенезе стероидных язв, как считается [1], имеет значение увеличение продукции HCL и повреждение слизи-бикарбонатного слоя, выстилающего СОЖ. Наблюдается и гендерная зависимость: мужчины (как и при язвенной болезни) страдают чаще.

К особенностям стероидных язв относится их более частое расположение по большой кривизне желудка, что допускает контактный генез язвообразования, нередкую множественность, малосимптомное или даже латентное течение, неглубокий плоский характер повреждения и достаточно быстрое (в течение 2–3 недель) исчезновение после отмены «виновного» препарата. Кроме того, отмечается часто сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в соотношении 2:1.

Вследствие широты показаний НПВС являются часто назначаемыми ЛС: более 300 млн пациентов в мире их принимают ежегодно. При этом острые НПВС-гастроуденопатии, которые варьируют от диспепсических проявлений до эрозивно-язвенных повреждений нередко с кровотечением или перфорацией, выявляются примерно у 70 % больных, регулярно принимающих НПВС на протяжении 6 недель и более, при этом летальность составляет почти 10 % [10].

Факторы риска. Со стороны пациента — пожилой возраст, курение, низкая физическая активность, самолечение, язвенный анамнез. Важное место занимают индивидуальные генетические особенности пациентов, связанные со скоростью биотрансформации НПВС при участии ферментов CYP450, среди которых ведущая роль принадлежит CYP2C9. Известно по крайней мере 85 аллельных вариантов этого фермента с нормальной 2C9*1 или сниженной функцией 2C9*2,5,8,11, а также полным её отсутствием 2C9*3,6,13. При наличии у пациентов двух последних вариантов можно ожидать заметного замедления биотрансформации НПВС, выраженного удлинения полуэлиминации и увеличения их концентрации в плазме, что и создаёт условия для развития НПР [3, 11]. Со стороны ЛС.

Среди НПВС наибольшим риском язвообразования обладает индометацин, кеторолак, кетопрофен, пироксикам, а наименьшим — диклофенак, ибупрофен, сулиндак (производное индолуксусной кислоты) и аспирин (производное салициловой кислоты). Однако использование вместе с НПВС ЛС, замедляющих моторику ЖКТ — наркотические анальгетики, антихолинергические средства, фенотиазиновые антипсихотики, способствует более длительному контакту аспирина со слизистой оболочкой желудка, что увеличивает риск ulcerации [11]. Увеличивает этот риск приём НПВС вместе с ГКС и длительность лечения НПВС. К сожалению, существенно не снизило частоту осложнений создание лекарственных форм НПВС с кишечным покрытием или быстро растворимого аспирина [1].

Производное анилина парацетамол является слабым неселективным ингибитором обоих ЦОГ (циклооксигеназа) энзимов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Однако в одном из исследований показано, что риск ulcerации СОЖ и кровотечений у парацетамола сопоставим с другими НПВС при повышении дозы этого простого анальгетика до 2 г и более в день — дозозависимый эффект [5, 12].

Возможно также поражение гастродуоденальной зоны и при использовании другого простого анальгетика — производного пиразолона метамизола натрия (анальгина), при этом характер поражения имеет много общего с действием аспирина [13].

Патогенез НПВС-гастропатий связан в первую очередь с подавлением НПВС протективной для слизистой оболочки ЦОГ-1 и редукцией бикарбонатного слоя, а также со стимуляцией образования цитокинов, способствующих адгезии нейтрофильных лейкоцитов, формирующих в сосудах СОЖ «белые» тромбы со снижением кровотока. Кроме того, НПВС являются слабыми кислотами и могут оказывать прямой повреждающий эффект, а индометацин делает это также и опосредованно — являясь антагонистом ингибиторов карбоангидразы, он активирует тем самым карбоангидразу, что приводит к повышению секреции HCL. К тому же индометацин способен вызывать апоптоз эпителиальных клеток СОЖ [1].

К особенностям НПВС-язвенных повреждений относят их малосимптомное течение и потому они нередко (у 40–50 % больных) обнаруживаются при внезапном желудочном кровотечении. В отличие от стероидных, НПВС-язвы локализуются преимущественно в антральных и препилорических отделах. Кроме того, вызванные нестероидами патологиче-

ские изменения не являются характерными для какого-то определённого класса (группы) препаратов, т.е. имеют сходную для всех НПВС клиническую и эндоскопическую картину.

Заслуживает внимание поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при лекарственной гиперкальциемии. Чаще всего она возникает у взрослых вследствие избыточного приёма витамина D при лечении гипопаратиреоза, а у детей при случайном отравлении или лечении рахитоподобных заболеваний. Возникновение гастродуоденальных язв в этих случаях связано с гиперплазией железистого эпителия, повышением кислотности и образованием пепсина. Обычно эти язвы достаточно быстро исчезают после прекращения приёма витамина D [10].

Поражение нижних отделов ЖКТ / Damage to the lower gastrointestinal tract

Тонкая кишка. Лекарственные поражения кишечника могут быть обусловлены прямым токсическим действием на слизистую оболочку, влиянием на брыжеечные сосуды или нейромышечные сплетения стенки кишки. Побочное действие НПВС не ограничивается желудком и двенадцатиперстной кишкой, а согласно [3], тонкая кишка является даже более частой мишенью для нестероидов, при этом прямое токсическое поражение слизистой обычно протекает субклинически (латентно) и выявляется спустя многие месяцы при проведении капсульной эндоскопии.

О масштабах проблемы можно судить по данным [14], в соответствии с которыми НПВС-энтеропатии, в том числе такие тяжёлые её проявления, как перфорации, язвы, стриктуры, отмечаются примерно у 71 % пациентов, длительно принимавших эти препараты, а среди НПВС выделяются диклофенак и индометацин [5, 7]. Преодолевая слизистый барьер кишечника за счёт ингибирования простагландинов E, F, J, образующихся в стенке кишки, индометацин способствует образованию язв, некрозов и перфораций в тощей кишке у пациентов с ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани. При этом повреждение слизистой сопровождается инвазией грамотрицательной (Gram-negative) флоры и формированием воспалительных изменений. Кроме того, некоторыми авторами допускается, что основой индометациновых язв может быть тромбоз сосудов кишечника [1]. Описана также перфорация тонкой кишки и после в/в применения индометацина по поводу персисти-

рующего Боталлова протока у недоношенного новорождённого ребёнка [15].

Поражение слизистой токсического характера с развитием острого лекарственного энтерита происходит при передозировке метотрексата у больных ревматологического профиля, а также связывается с тетрациклинами — природными (тетрациклин) или полусинтетическими (доксикалин) с возможной атрофией слизистой (частичной или субтотальной) и развитием глютеневой энтеропатии (синдромальная целиакия) [16].

Применение IFN-альфа у больных с гепатитом С благодаря иммуномодулирующим свойствам препарата, в частности, активации CD4 Т-клеток, играющих центральную роль в контроле иммунного ответа на глютен, может также сопровождаться развитием синдромальной целиакии или обострением уже имеющейся первичной целиакии [17].

Геморрагический энтерит (0,1 %) наблюдается в основном у пожилых мужчин при лечении препаратами гепарина, проявляясь воспалительными изменениями в слизистой и многочисленными изъязвлениями. Наблюдавшиеся изменения могли усиливаться при одновременном использовании АБ, подавляющих синтез витамина К микрофлорой кишечника [10]. В отдельных случаях на фоне применения дикумариновых производных может развиваться механическая непроходимость вследствие гематом в подслизистом слое. Механическая непроходимость в виде тонкокишечной инвагинации фиксировалась (в 12 %) во время прививания детей тетравалентной вакциной [18], а динамическая (паралитическая) непроходимость наблюдалась авторами статьи при использовании винкристина у онкологического ребёнка 5 лет [19]. Токсический эффект винкристина с поражением интрамуральных ганглиев в данном случае объясняется низким уровнем его биотрансформации вследствие возрастного снижения активности CYP3A4 и почти полного отсутствия CYP3A5 у 80 % кавказцев (девочка из Дагестана). Могут наблюдаться также вторичные изменения тонкой кишки, связанные с наполнителями таблеток и капсул: присутствие неочищенного крахмала, содержащего глютен или лактозы является неприемлемым для пациентов, страдающих, соответственно, целиакией или непереносимостью дисахаридов [7].

Толстая кишка. В результате интенсивного использования АБ одним из самых частых осложнений является антибиотик-ассоциированная диарея, вызываемая *Clostridium difficile*, и наиболее тяжёлое её проявление — псевдомембранозный колит. Однако возникающее в результате АБ-терапии подавление

защитной анаэробной флоры (лакто- и бифидобактерий) может сопровождаться также избыточным ростом грибковой флоры (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*) с вовлечением кроме толстой кишки также и ректосигмоидального отдела — грибковые колиты, проктосигмоидиты [10].

По влиянию на кишечную флору трудно выделить какую-то особую группу АБ, однако одной из самых назначаемых являются β -лактамы, в частности, цефалоспорины (78,6 %), а из них цефиксим и препараты с двойным выведением (почечным и печёночным) — цефтриаксон и цефоперазон и их комбинация с макролидами (действующие ещё и как прокинетики) [7, 20, 21, 22].

Нейтропенический колит (тифлит) с некротизирующими изменениями слизистой возникает в период глубокой нейтропении после полихимиотерапии у онкологических больных вследствие повреждения цитотоксическим ЛС и оживления условно-патогенной флоры [5].

Кроме того, при проведении иммуносупрессии кишечник становится чувствительным не только к бактериальной, но и к такой оппортунистической инфекции, как цитомегаловирусная инфекция с типичными включениями, выявляемыми при биопсии.

Допускается также связь между повторным, на протяжении лет (как, например, у больных с муковисцидозом) использованием АБ и развитием неспецифического язвенного колита. Такая же связь подмечена в случае применения пероральных контрацептивов у женщин [18].

Кроме связанного с иммуносупрессией инфекционного поражения толстой кишки, на фоне применения некоторых химиотерапевтических средств (цисплатин, 5-фторурацил) возможно развитие ишемического колита. Такой же эффект могут вызывать и препараты из других групп — вазопрессоры, антипсихотики, оральные контрацептивы, производные спорыньи [3, 6].

Однако влияние на толстую кишку некоторых групп ЛС (НПВС) может быть не только вредоносным, но и полезным. Так, в эпидемиологических исследованиях было показано последовательное снижение риска развития колоректального рака у пациентов, регулярно принимающих аспирин. Кроме того, в нескольких рандомизированных исследованиях на примере сулиндака и целекоксиба было показано уменьшение числа и размеров аденом у пациентов с семейной формой аденоматозного полипоза — предшественника рака. Механизм, лежащий в основе этого феномена — ингибирование ЦОГ-2, которая экспрессируется в 90 % онкоклеток спора-

дического рака толстой кишки и на 40 % клеток аденом, восстанавливая апоптоз и тормозя ангиогенез. Однако у сулиндака и аспирина в профилактической дозе 100 мг отсутствует влияние на ЦОГ-2, хотя сохраняется протективный эффект. Тем самым допускается другой механизм протекции — индукция экспрессии регуляторного белка p21, ассоциированного с апоптозом онкоклеток и клеток интестинальной аденомы [14, 23].

Поджелудочная железа. Частота лекарственного панкреатита, диагностика которого строится в основном на серии случаев и отдельных сообщениях, составляет в общей популяции 0,1–5,3 %, тогда как в педиатрической практике 15–30 % [8].

Лекарства, вызывающие панкреатит, делятся на 6 групп:

1. препараты для лечения ВИЧ-инфекции (диданозин, пентамидин);
2. антибактериальные средства (тетрациклин, метронидазол, сульфаниламиды);
3. диуретики (тиазиды, фуросемид);
4. иммунодепрессанты (L-аспарагиназа, азатиоприн, 6-меркаптопурин);
5. антиконвульсанты (вальпроаты);
6. противовоспалительные средства.

Смешанная группа ЛС содержит эстрогены, препараты кальция, тамоксифен, ингибиторы АПФ.

ЛС, так или иначе ассоциированные с лекарственным панкреатитом, подразделяются на определённо вызывающие поражение поджелудочной железы — 24 препарата, но с известной частотой из них только 5 (ингибиторы АПФ, амиодарон, цитарабин, азатиоприн, L-аспарагиназа, вальпроевая кислота) и вероятно связанные с лекарственным панкреатитом (26 препаратов) [8].

Предлагаемые критерии медикаментозного поражения поджелудочной железы являются общими для всех лекарственных поражений:

1. осложнение развилось во время применения того или иного препарата;
2. другие возможные причины отсутствовали;
3. обратное развитие изменений после отмены подозреваемого препарата;
4. рецидив панкреатита после повторного назначения подозреваемого препарата.

Последнее условие хотя и редко выполняется по этическим соображениям, но именно оно позволило Датскому комитету по неблагоприятным лекарственным реакциям установить достоверную связь (ретроспективное исследование) между приёмом ме-

салазина, азатиоприна и симвастатина и развитием острого панкреатита.

Патогенез лекарственного панкреатита может быть связан с аллергической реакцией (сульфаниламиды, азатиоприн и 6-меркаптопурин), объясняться прямым токсическим действием (диуретики, стероиды), индукцией гипертриглицеридемии (эстрогены, тамоксифен), которая и провоцирует панкреатит [24]. При лечении большими дозами витамина Д имеет значение возникающая гиперкальциемия с отложением кальциевых солей в паренхиме и канальцах поджелудочной железы с обструкцией протоков. Обструкцию канальцев с развитием острого реактивного панкреатита авторы статьи наблюдали у нескольких детей после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (опыт не опубликован). АБ тетрациклиновой группы выделялись в довольно высоких концентрациях в неизменном виде с желчью, могут оказывать угнетающее действие на активность некоторых панкреатических ферментов, главным образом липазы.

Один из предполагаемых механизмов лекарственного панкреатита — повышение вязкости панкреатического сока с нарушением секреции и активности энзимов может иметь место, например, при продолжительном лечении салуретиками («хлортиазидные панкреатиты»). Известно, что секреция канальцевого эпителия поджелудочной железы в значительной степени обусловлена активностью карбоангидразы, которой особенно богаты клетки этого эпителия. Угнетение активности этого энзима даже лечебными дозами ацетазоламида может привести к снижению до 50 % экзокринной функции поджелудочной железы [10].

Диабетогенное влияние с тенденцией к повышению уровня глюкозы в крови при лечении диуретическими препаратами связано с прямым или вторичным (в связи с гипокалиемией) торможением выхода инсулина из β -клеток поджелудочной железы и блокадой его периферического действия [10].

Общие усреднённые сроки развития лекарственного панкреатита не определены, так как он может выявляться и после первой дозы и даже спустя годы после начала терапии [8].

Течение лекарственного панкреатита может быть острым (чаще всего) с обратимостью функции после отмены подозреваемого препарата или хроническим, если функция поджелудочной железы долго или совсем не восстанавливается, например, при хроническом панкреатите, возникающем при длительном лечении ГКС диффузных болезней соединительной ткани.

Оказывают влияние на течение лекарственного панкреатита фоновые состояния пациента: длительное парентеральное питание, ВИЧ-инфекция (при лечении диданозином), трансплантация почки, воспалительные заболевания кишечника, а также принадлежность к женскому полу и латентные нарушения углеводного обмена.

Проявления лекарственного панкреатита носят обычно умеренный характер и нередко спонтанно редуцируются. Вместе с тем, по данным за 30 лет Датского комитета по изучению побочных эффектов, из всех случаев подозреваемого лекарственного панкреатита 68 % случаев требовало госпитализации, а летальность составила 9 % вследствие фульминантного течения, а наибольшая смертность от лекарственного панкреатита была связана с азатиоприном, диданозином, фуросемидом и гидрохлортиазидом [7, 24].

Печень. Авторы статьи не раз обращались к теме лекарственного поражения печени и в устных выступлениях, и в печати со статьями обзорного характера или с описанием клинических случаев [25–28].

Однако со времени нашей последней публикации прошло более двух лет и с тех пор появились новые данные, уточняющие прежние представления, например, касающиеся идиосинкратической реакции печени. Ранее (2006 г.) она формулировалась как генетически обусловленная повышенная реакция печени на ЛС, вызванная дефектом ферментных систем, участвующих в биотрансформации ЛС — окислении и конъюгации [29]. В соответствии с уточняющими данными фармакогенетическим маркером при впервые возникающем поражении печени у детей, например, связанном с применением меропенема и тигециклина, является носительство гомозиготного генотипа $CYP3A5^{*3}/3$ [30], а фенотипическим его эквивалентом является холестатический гепатит, особенностью которого у детей будет более низкий, чем у взрослых уровень билирубина [31].

По другой точке зрения, в генезе идиосинкратического поражения печени основным считается нарушение адаптивной иммунной системы. Печень является иммунотолерантным органом при наличии у неё механизмов (например, регуляторных Т-лимфоцитов и цитокинов), препятствующих выраженной иммунной реакции на воспалительные молекулы, патогены и ЛС, попадающие в печень из ЖКТ. Срыв адаптивного иммунитета приводит к идиосинкратическому повреждению печени. Главными исполнительными клетками адаптивного

иммунного ответа являются цитотоксические клетки CD8 (Т-киллеры) и В-клетки, продуцирующие антитела к ЛС, а регуляция адаптивного иммунитета осуществляется с участием клеток CD4 (Т-хелперов) [31].

Дополнительными механизмами идиосинкратической реакции печени являются образование активных форм кислорода, ингибирование лекарствами каналикулярных помп выделения желчных кислот, повреждение митохондрий.

Изменения в печени гепатоцеллюлярного или гепатохолестатического типа, возникающие в результате идиосинкратической реакции, например, на амоксициллин + клавулановая кислота, бентазепам, аторвастатин, каптоприл, не всегда заканчиваются обратным развитием после отмены «виновного» препарата. В ряде случаев (по отдельным данным почти у трети больных) процесс хронизируется, переходя в цирроз или хронический гепатит (подтверждённые биопсией), при этом начальные изменения смешанного (гепатохолестатического) характера оказались более склонны к хронизации [32].

Наиболее тяжёлым проявлением лекарственного поражения печени является острая печёночная недостаточность, которая заканчивается либо смертью (собственный неопубликованный опыт смерти ребёнка раннего возраста от депакинового гепатита) либо при благоприятных условиях пересадкой печени. По данным [27], острая печёночная недостаточность с последующей трансплантацией чаще всего отмечалась при использовании следующих четырёх групп препаратов: ацетаминофен (40 %), противотуберкулёзные препараты (8 %), антиконвульсанты (7 %), антибиотики (6 %). При этом годовая выживаемость составила всего 52 % для антиконвульсантов, но 76 % для ацетаминофена и 82 % для противотуберкулёзных препаратов.

Заключение / Conclusion

Многоуровневое устройство ЖКТ, его длина в несколько метров, обширная площадь слизистой создают условия для длительного контакта с ЛС (химически активными веществами) и возможность повреждения любого из участков ЖКТ. Поэтому не случайно, что побочные эффекты со стороны ЖКТ занимают первое место среди всех нежелательных реакций на ЛС, а лидирующие позиции занимают НПВС.

Помимо прямого повреждающего действия на слизистую оболочку нередко с образованием язв и последующих повреждений, некоторые ЛС, например АБ, оказывают опосредованное влияние, подавляя физиологическую флору и тем самым способствуя росту патологической флоры — бактериальной или грибковой с развитием воспалительных изменений кишечника.

Распознать и идентифицировать именно лекарственное поражение ЖКТ — нелёгкое дело. Не всегда помогает шкала Naranjo (1981 г.), состоящая из 10 условий, два из которых — отмена подозреваемого препарата и назначение плацебо — трудно выполнить, например, в условиях полихимиотерапии. Кроме того, одно из главных условий шкалы — временной промежуток между началом применения ЛС и появлением изменений (клинических и лабораторных) может быть слишком растянут, чтобы служить опорой в диагностике. К тому же не существует строго специфических морфологических изменений, характерных для лекарственной патологии.

Тем не менее все эти трудности не должны ослаблять усилий клиницистов и клинических фармакологов по выявлению и публикации тех или иных случаев лекарственного поражения ЖКТ для последующего их толкования и обсуждения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие 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.

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.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Постников Сергей Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: clinpharm@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0001-8468-6959
РИНЦ SPIN-код: 8442-8897

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

Костылева Мария Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru
ORCID ID: 0000-0002-7656-1539
РИНЦ SPIN-код: 6757-4901

Грацианская Анна Николаевна — к. м. н., доцент, 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: annagrats@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-0876-8973
РИНЦ SPIN-код: 9025-3037

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
e-mail: argisht@mail.ru
ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Белоусова Людмила Борисовна — старший лаборант, ординатор кафедры 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
РИНЦ SPIN-код: 1067-5725

ABOUT THE AUTHORS

Sergey S. Postnikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, 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: clinpharm@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0001-8468-6959
RSCI SPIN-code: 8442-8897

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

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, Moscow, Russian Federation
e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru
ORCID ID: 0000-0002-7656-1539
RSCI SPIN-code: 6757-4901

Anna N. Gratsianskaya — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, 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: annagrats@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-0876-8973
RSCI SPIN-code: 9025-3037

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
e-mail: argisht@mail.ru
ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Ludmila B. Belousova — Senior Laboratory Assistant, Resident 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: lubelousova@mail.ru
ORCID ID: 0009-0007-9130-3267
RSCI SPIN-code: 1067-5725

Список литературы / References

- Зборовский А. Б., Тюренков И. Н., Белоусов Ю. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных. Москва: Мед. информ. агентство, 2008. ISBN: 5-89481-463-4 EDN: QLRDOD [Zborovsky A. B., Tyurenkov I. N., Belousov Yu. B. Adverse side effects of drugs. Moscow: Medical Information Agency, 2008].
- Михайлов, Игорь Борисович. Основы фармакотерапии детей и взрослых : руководство для врачей / И. Б. Михайлов. — Москва, Санкт-Петербург : АСТ ; Сова, 2005. — 798 с. : 24 см.; ISBN 5-17-030020-4. [Mikhailov, Igor Borisovich. Fundamentals of Pharmacotherapy for Children and Adults: A Guide for Physicians / I. B. Mikhailov. - Moscow, St. Petersburg: AST; Sova, 2005. - 798 p.: 24 cm; ISBN 5-17-030020-4.].
- Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008;5(3):25-34. [Buslaeva G.N. Candidiasis in newborns. Bulletin of pediatric pharmacology and nutrition. 2008;5(3):25-34. (In Russ.)].
- Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2003 Jul;2(4):421-429. DOI: 10.1517/14740338.2.4.421.
- Солмова В.С. Клинико-эндоскопические сопоставления при эзофагитах у детей. Автореферат кандидатской диссертации. Москва, 1983. [Solmova V.S. Clinical and endoscopic comparisons in esophagitis in children. Abstract of a candidate of medical sciences dissertation. Moscow, 1983. (In Russ.)].
- Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterology*. 2014 Jan;5(1):49-57. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100316.
- Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists (2017).
- Постников С.С. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апл. Автореферат докторской диссертации. Москва, 2003. EDN: ООПБАЕ [Postnikov S.S. Comparative efficacy and safety of monofluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin, perfluoroxacin) in the treatment and prevention of life-threatening infections in children with cystic fibrosis and apl. Abstract of a doctoral dissertation. Moscow, 2003. (In Russ.)].
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / [Х. Акил и др.]; под общ. ред. А. Г. Гилмана ; ред.: Дж. Хардман и Л. Лимберд; пер. с англ. под общ. ред. Н. Н. Алипова. — Москва : Практика, 2006. — 1648 с., [14] л. цв. ил. : ил., табл. : 27 см; ISBN 5-89816-060-4 (В пер.). [Clinical Pharmacology According to Goodman and Gilman / [H. Akil et al.]; under the general editorship of A. G. Gilman; eds.: J. Hardman and L. Limberd; trans. from English under the general editorship of N. N. Alipov. - Moscow: Praktika, 2006. - 1648 p., [14] p. color ill. : ill., tab. : 27 cm - (Classes of Modern Medicine); ISBN 5-89816-060-4 (In translation). (In Russ.)].
- Жирикова А.С., Денисенко Н.П., Крюков А.В., и др. Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):178-189. Doi: 10.30895/2312-7821-2024-409 [Zhiryakova A.S., Denisenko N.P., Kryukov A.V., et al. Patients' Pharmacogenetic Characteristics and the Risk of Adverse Reactions to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Case Reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):178-189. (In Russ.)].
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Clinical pharmacology: national guidelines / edited by Yu. B. Belousov, V. G. Kukes, V. K. Lepakhin, V. I. Petrov - Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
- Crofford LJ. Rational use of analgesic and anti-inflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2001 Dec;345(25):1844-1846. DOI: 10.1056/nejm200112203452512.
- Болезни органов пищеварения у детей / Руководство для врачей. Под редакцией проф. А.В. Мазурина. Москва. «Медицина». 1984 год. [Diseases of the Digestive Organs in Children / A Manual for Physicians. Edited by Prof. A.V. Mazurin. Moscow. "Medicine." 1984. (In Russ.)].
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020 Oct;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Nov;56(5):477-82. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01980.x.
- Докторова С.А., Андреева И.В., Кречикова Д.Г., и др. Токсические реакции при вероятной и установленной передозировке метотрексата у пациентов ревматологического профиля: серия клинических случаев. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):396-408. doi: 10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408 [Doktorova S.A., Andreeva I.V., Krechikova D.G., et al. Toxic Reactions in Probable and Confirmed Methotrexate Overdose in Rheumatology Patients: A Case Series. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):396-408. (In Russ.)].
- Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, et al. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet*. 2000 Oct 28;356(9240):1494-5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02880-4.
- Nakagomi T. Intussusception and an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001 Jun 14;344(24):1866; author reply 1866-7.
- Постников С.С., Стрыков В.А., Костылева М.Н., и др. Случай динамической непроходимости кишечника, обусловленной индивидуальной непереносимостью винкристина у ребенка 5 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(1):32-35. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-32-35 [Postnikov S.S., Strykov V.A., Kostyleva M.N., et al. The case of dynamic intestinal obstruction, caused by an individual intolerance to vincristine in a child of 5 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(1):32-35. (In Russ.)].
- Городецкая Г.И., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., и др. Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):105-120. Doi: 10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120 [Gorodetskaya G.I., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., et al. Retrospective Analysis of the Safety of Antibacterial Medicinal Products for Elderly Patients with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):105-120. (In Russ.)].
- Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А., и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):34-42. Doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42 [Demchenkova E.Yu., Gorodetskaya G.I., Mazerkina I.A., et al. Major Aspects of Detection and Monitoring of Adverse Reactions Associated with Cephalosporin Antibiotic Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):34-42. (In Russ.)].
- Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Антибиотики и микробиология человека. *ВЕСТНИК РАЕН*. 2015;15(4):59-64. EDN: UKLGWF [Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N. Antibiotics and human microecology. *VESTNIK RAEN*. 2015;15(4):59-64.].
- Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):230-2. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13915-3 EDN: GMUFFB.
- Lat I, Foster DR, Erstad B. Drug-induced acute liver failure and gastrointestinal complications. *Crit Care Med*. 2010 Jun;38(6 Suppl):S175-87. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de0db2.
- Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Татарин П. А. Лекарственные болезни печени. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2012;91(4):126-131. EDN: PAMJUD [Postnikov S. S., Gratsianskaya A. N., Kostyleva M. N., Tatarinov P. A. Medicated liver diseases. *Pediatrics. Journal them. G. N. Speransky*. 2012;91(4):126-131. (In Russ.)].
- Sergey Postnikov, Nataliya Teplova, Aleksey Ermilin, Anna Gratsianskaya, Marya Kostyleva. Drug-Induced Liver Diseases in Children and Adolescents. *American Journal of Pediatrics*. 2019;5(2):56-63. DOI: 10.11648/j.ajp.20190502.14.

27. Постников С.С., Теплова Н.В., Брюсов Г.П., и др. Случай тяжелого поражения печени у ребенка 12 лет при намеренной передозировке парацетамола. *Медицинский алфавит*. 2023;(18):28-33. Doi: 10.33667/2078-5631-2023-18-28-33 [Postnikov S.S., Teplova N.V., Brusov G.P., et al. Case of severe liver damage in 12-year-old child with intentional overdose of paracetamol. *Medical alphabet*. 2023;(18):28-33. (In Russ.)].
28. Постников С.С., Теплова Н.В., Николаев В.В., и др. Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):146-151. Doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151 [Postnikov S.S., Teplova N.V., Nikolaev V.V., et al. A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):146-151. (In Russ.)].
29. Власова А.В., Шубина Ю.Ф., Газиев И.Р., Сычев Д.А. Фармакогенетические предикторы лекарственного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей: результаты наблюдательного исследования. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):167-177. doi: 10.30895/2312-7821-2024-392 [Vlasova A.V., Shubina Yu.F., Gaziev I.R., Sychev D.A. Pharmacogenomic Predictors of Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: Observational Study Results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):167-177. (In Russ.)].
30. Власова А.В., Шубина Ю.Ф., Сычев Д.А. Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):155-166. Doi: 10.30895/2312-7821-2023-389 [Vlasova A.V., Shubina Yu.F., Sychev D.A. Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: A Prospective Observational Study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):155-166. (In Russ.)].
31. Мазеркина И.А. Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность — от патогенеза к снижению риска. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):204-214. Doi: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-204-214 [Mazerkina I.A. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: From Pathogenesis to Risk Reduction. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):204-214. (In Russ.)].
32. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006 Dec;44(6):1581-1588. DOI: 10.1002/hep.21424.



Стратегии управления рисками лекарственных препаратов: современные международные тенденции и регуляторные решения

Луцевич К. А., Решетько О. В., Луцевич И. Н.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»,
Саратов, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. К концу 1990-х гг. система фармаконадзора трансформировалась от реактивной модели к проактивному управлению рисками лекарственных препаратов на протяжении всего жизненного цикла. Однако вопросы стандартизации оценки эффективности мер по минимизации риска и адаптации международных подходов в национальных регуляторных системах остаются дискуссионными.

Цель. Описать современные международные тенденции внедрения стратегий управления рисками фармакотерапии в контексте регуляторной науки и принятия нормативных решений.

Материал и методы. Проведён анализ публикаций, посвящённых программам минимизации рисков лекарственных средств, за период 2008–2024 гг. Поиск выполнен в базах MEDLINE/PubMed, Google Scholar с использованием ключевых слов: risk management, pharmacovigilance, drug safety, risk assessment, risk minimization measures, safety communications. Отобраны полнотекстовые оригинальные статьи, обзоры и систематические обзоры на английском языке. Дубликаты, постеры и тезисы конференций исключены. В окончательный обзор включено 59 источников.

Результаты. Показано, что ключевыми инструментами упреждающего управления рисками в США являются программы оценки рисков и стратегии смягчения последствий (REMS), а в Европейском союзе — планы управления рисками (EU-RMP) с дополнительными мерами минимизации риска (aRMM). Анализ нормативных документов FDA, EMA, ICH и CIOMS выявил эволюцию требований от добровольных RiskMAP (2005 г.) к юридически обязательным REMS (с 2007 г.) и модульной системе GVP в ЕС (с 2012 г.). Отмечено, что оценка эффективности мер минимизации риска становится активно развивающейся областью регуляторной науки, однако стандартизация отчётности (например, контрольный список RIMES) и методологическая строгость исследований остаются недостаточными.

Заключение. Существующая парадигма управления рисками является критически важной для одобрения лекарственных препаратов и их безопасного применения. Без улучшения прозрачности и унификации отчётности возможности извлечения доказательств из прошлого опыта минимизации рисков остаются ограниченными. Необходимо дальнейшее междисциплинарное сотрудничество для совершенствования методов оценки и разработки новых инструментов минимизации рисков с учётом персонализированной медицины и цифровых технологий.

Ключевые слова: управление рисками; фармаконадзор; безопасность лекарственных препаратов; оценка рисков; меры по минимизации рисков; коммуникации по вопросам безопасности; REMS; EU-RMP

Для цитирования: Луцевич К. А., Решетько О. В., Луцевич И. Н. Стратегии управления рисками лекарственных препаратов: современные международные тенденции и регуляторные решения. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):25–40. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0024>. EDN: TGGOBQ.

Поступила: 02.03.2026. В доработанном виде: 15.05.2026. Принята к печати: 20.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Risk management strategies for medicinal products: current international trends and regulatory decisions

Konstantin A. Lutsevich, Olga V. Reshetko, Igor N. Lutsevich

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract

Relevance. By the end of the 1990s, the pharmacovigilance system had transformed from a reactive model to proactive risk management of medicines throughout their life cycle. However, issues of standardising the evaluation of risk minimisation measures and adapting international approaches to national regulatory systems remain debatable.

Objective. To describe current international trends in the implementation of pharmacotherapy risk management strategies in the context of regulatory science and regulatory decision-making.

Material and methods. We analysed publications on risk minimisation programmes for medicinal products published between 2008 and 2024. The search was conducted in MEDLINE/PubMed and Google Scholar using the following keywords: risk management, pharmacovigilance, drug safety, risk assessment, risk minimization measures, safety communications. Full-text original articles, reviews and systematic reviews in English were selected. Duplicates, posters and conference abstracts were excluded. The final review included 59 sources.

Results. The key tools for proactive risk management are Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) in the United States and EU Risk Management Plans (EU-RMPs) with additional risk minimisation measures (aRMM) in the European Union. Analysis of FDA, EMA, ICH and CIOMS guidance documents revealed an evolution from voluntary RiskMAPs (2005) to legally binding REMS (since 2007) and the modular GVP system in the EU (since 2012). Assessing the effectiveness of risk minimisation measures is becoming an actively developing area of regulatory science; however, standardisation of reporting (e. g., the RIMES checklist) and methodological rigour remain insufficient.

Conclusion. The current risk management paradigm is critical for drug approval and safe use. Without improved reporting transparency and harmonisation, opportunities to generate evidence from past risk minimisation efforts remain limited. Further interdisciplinary collaboration is needed to improve evaluation methods and develop novel risk minimisation tools, taking into account personalised medicine and digital technologies.

Keywords: risk management; pharmacovigilance; drug safety; risk assessment; risk minimization measures; safety communications; REMS; EU-RMP

For citations: Lutsevich KA, Reshetko OV, Lutsevich IN. Risk management strategies for medicinal products: current international trends and regulatory decisions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):25–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0024>. EDN: TGGOBQ.

Received: 02.03.2026. **Revision received:** 15.05.2026. **Accepted:** 20.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

После трагедии с талидомидом в 60-х гг. прошлого века приоритетом для регуляторных органов при реформировании процедуры тестирования и регистрации лекарственных препаратов (ЛП) стала риск-ориентированная парадигма, приведшая к появлению международной системы фармаконадзора [1]. Важным инструментом была признана оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску (-ам) ЛП, проводимая различными методами на протяжении всего жизненного цикла препарата на любом этапе обращения и характеризующаяся рядом ограничений [2]. Возросли нормативно-правовые требования и руководящие принципы по лекарственной безопасности, оставаясь, между тем, сосредоточенными на характеристике препарата до, а не после выхода на рынок, и с отсутствием процедур или регламента для рассмотрения управления рисками после его регистрации.

Если ранние инициативы по регулированию ЛП можно охарактеризовать как намерения по «управлению рисками», то к концу 1990-х гг. в системе фармаконадзора произошла трансформация к более активному подходу [3]. Как указано в стратегических планах двух ведущих в мире надзорных служб — Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA), частью такого подхода в условиях жестко регулируемой среды является проактивный фармаконадзор, направленный на раннее выявление и минимизацию терапевтических рисков [4, 5]. В рамках упреждающего подхода современные системы фармаконадзора направлены на определение изменений соотношения «польза-риск» фармакотерапии, которые становятся очевидными только во время повседневного использования препарата [6].

Цель / Objective

Описать текущие тенденции в международной реализации стратегий управления рисками фармакотерапии в контексте регуляторной науки, которая, рассматривая необходимые для поддержки нормативных решений концептуальные мероприятия, способствует переходу регуляторной практики к обеспечению безопасного и надлежащего использования лекарственных препаратов.

Материалы и методы / Material and methods

При написании данного обзора использовали руководство PRISMA (Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов). Проведён анализ работ, связанных с формальными программами и оценкой минимизации рисков, опубликованных в период 2008–2024 гг.

и размещённых в базах данных MEDLINE/PubMed, Google Scholar. Исследования были идентифицированы с использованием соответствующих терминов Medical Subject Headings и связанных ключевых слов: risk management; pharmacovigilance; drug safety; risk assessment; risk minimization measures; safety communications. Первоначальные результаты поиска включали 1736 ссылок. Критерии отбора публикаций: наличие полнотекстовой версии на английском языке, тип публикации — оригинальная/обзорная статья, систематический обзор. Кроме того, вручную проводился просмотр библиографии рецензируемых статей. Из анализа были исключены статьи, не соответствующие целям работы, дублирующие статьи, постеры, материалы конференций (доклады и тезисы). Полный процесс поиска литературы и выбора статей представлен на рис. 1. В окончательный обзор были включены 59 статей.

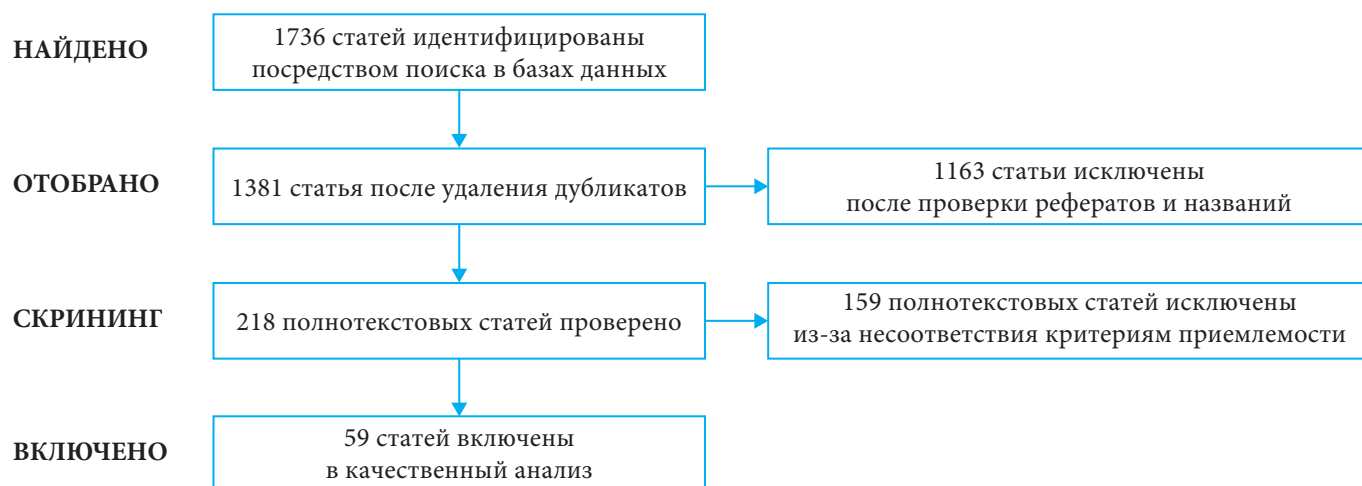


Рис. 1. Схема отбора статей

Fig. 1. Flow diagram of selection of articles

Примечание: причины исключения статей из обзора (n=159): ошибочная тема, не связаны с рисками, полный текст недоступен, анализирующие влияние других вмешательств.

Note: reasons for excluding articles from the review (n=159): erroneous topic, not associated with risks, full text is not available, articles analysing the impact of other interventions.

Результаты / Results

В последние годы система управления рисками, специально касающаяся использования и воздействия ЛП у человека, быстро эволюционировала со всё большей интеграцией оценки риска с разработкой новых препаратов и принятием нормативных решений [7, 8]. Несмотря на различия в формулировках термина «управление рисками» в нормативных

документах США и Европейского союза (ЕС; EU), оба приведенных описания концептуально схожи. По определению ЕМА, система управления рисками — «...это набор мероприятий и вмешательств фармаконадзора, предназначенных для выявления, характеристики, предотвращения или минимизации рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности этих действий и вмешательств»¹.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems_en.pdf

**Международный опыт реализации принципов
управления рисками лекарственных препаратов /
International experience in implementing
the principles of drug risk management**

Отличительной чертой современного фармаконадзора служит упреждающее управление рисками на всех этапах жизненного цикла ЛП, основанное на особых подходах. В 2001 г. Международная конференция по гармонизации (ICH) согласовала концептуальный документ для определения руководства по управлению рисками (ICH E2E), доработанный в 2004 г. В руководстве ICH E2E² дан структурированный повторяемый процесс выявления и оценки рисков с целью более точного определения всей информации о профиле безопасности ЛП на момент регистрации и на ранних этапах пострегистрационной фазы посредством двух основополагающих концепций: спецификации по безопасности, описывающей профиль риска продукта, и плана по фармаконадзору, в котором излагается, как эти риски отслеживаются и характеризуются. Однако не был затронут вопрос по мерам минимизации рисков [9]. В свою очередь, в 2005 г. в докладе Рабочей группы VI Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS)³ рекомендовалось разработать концепцию фармаконадзора, который должен начинаться на ранних этапах процесса разработки ЛП и продолжаться в пострегистрационном периоде.

На основе руководства ICH E2E регуляторы США и ЕС приняли аналогичные подходы к введению в действие программ контроля рисков, выпустив в 2005 г. руководящие принципы по разработке и использованию соответственно планов действий по минимизации рисков (Risk Minimization Action Plans; RiskMAP) и планов по управлению рисками (Risk Management Plans; EU-RMP). Далее регуляторами в США и ЕС был выдвинут ряд общих концепций управления рисками, одна из которых предполагала наличие «общего и непрерывного процесса минимизации рисков на протяжении всего жизненного цикла продукта с целью оптимизации соотношения пользы и риска» [9]. Это достигалось за счёт использования конкретных мер и инструментов по минимизации риска, а также оценки эффективности этих мер.

В 2014 г. данная концепция была отражена в документе Рабочей группы IX CIOMS⁴, в котором были изложены принципы идентификации и применения инструментов минимизации рисков в дополнение к оценке эффективности таких мер. Эти руководящие принципы определили планирование управления рисками и стали международным нормативным требованием, тем самым осуществив упреждающие подходы к надзору за безопасностью и оценке рисков ЛП. Несмотря на некоторые элементы координации текущая мировая ситуация состоит из различных требований к управлению рисками в разных юрисдикциях, когда национальными или региональными регуляторами были предприняты разнообразные требования к минимизации рисков.

Как в США, так и в государствах-членах ЕС законодательно определено право регулятора потребовать от держателей регистрационного удостоверения (РУ) разработку, внедрение и оценку программы минимизации рисков в качестве инструмента фармаконадзора и средства доступа ЛП на фармацевтический рынок [4, 10, 11]. В США выпуск регулятором концептуальных документов привёл в 2005 г. к публикации руководящих принципов с рекомендациями по следующим трём темам:

- a. дорегистрационная оценка рисков⁵;
- b. надлежащая практика фармаконадзора и фармакоэпидемиологическая оценка⁶;
- c. разработка и использование планов действий по минимизации рисков (RiskMAP)⁷.

Последнее руководство послужило основой для последующей подготовки более строгой и обязательной программы, связанной с негативными последствиями применения определённых ЛП [12]. В ЕС правовой основой для кардинальных изменений в системе управления рисками стали статья 8 Директивы 2001/83/ЕС⁸, требующая включения в заявление на получение РУ для ЛП «подробного описания фармаконадзора и, при необходимости, системы управления рисками, которую будет внедрять заявитель», и статья 6 Регламента (ЕС) № 726/2004⁹. В 2005 г. на основе вступившей в силу в ЕС рекомендации ICH E2E вышло руководство ЕМА по системам управления

2 https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf

3 https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgmt_Safety_Info.pdf

4 https://cioms.ch/sd7fdh93gewd882ds/jkdf79ds7dl092dq-purple-book/CIOMS_IX_Risk_minimisation_SECURED_20140811v8.pdf

5 <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/UCM072002.pdf>

6 <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/UCM071696.pdf>

7 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-use-risk-minimization-action-plans>

8 <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>

9 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02004R0726-20190330>

рисками для лекарственных продуктов для использования человеком¹⁰. Далее в 2006 г. регулятором был выпущен подробный стандарт структуры и содержания плана управления рисками (EU-RMP). А в 2008 г. была опубликована окончательная версия другого ключевого документа — «Руководство по фармаконадзору для лекарственных препаратов, предназначенных для использования человеком («Том 9А»)»¹¹, в который вошли рекомендации ЕМА 2005 г.

Соединенные Штаты Америки: стратегия управления важным риском отдельных лекарственных препаратов / The United States of America: a strategy for managing the important risk of certain medicines

В соответствии с Федеральным законом 1938 г. о лекарственных средствах (FD&C), регуляторный орган несет ответственность за обеспечение безопасности и эффективности всех отпускаемых по рецепту ЛП для использования пациентами [13–15]. Публичный Закон 2007 г. о поправках к Управлению по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDAAA) добавил в FD&C новый раздел 505–1 (21 U. S. C. 355–1)¹², расширивший полномочия FDA в отношении регулирования национальной системы по лекарственной безопасности. С принятием FDAAA регулятор получил возможность одобрения ЛП и биологических продуктов, регистрация которых из-за потенциальных проблем с безопасностью в противном случае могла быть отложена на неопределённый срок.

Регулятору, в соответствии с разделом IX (подзаголовок А) FDAAA, чтобы гарантировать преимущества фармакотерапии относительно её рисков, было дано право запрашивать от держателей РУ разработанную программу оценки рисков и стратегии смягчения их последствий (Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS) в любой момент жизненного цикла ЛП. Это вновь было подтверждено в Законе от 2012 г. о безопасности и инновациях Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDASIA)¹³. Программа REMS в качестве обязательного плана управления рисками, в котором используются инструменты, выходящие за рамки информации о назначении, по сути, представляет собой смену парадигмы относительно

ограниченных правоприменительных полномочий планов RiskMAP, изначально рассматриваемых как добровольные [12].

Условия, цели и план реализации программы REMS: элементы для обеспечения безопасного использования лекарственных препаратов / Conditions, goals and implementation plan of the REMS program: elements for ensuring the safe use of medicines

Законодательные положения FDAAA позволили обеспечить пациентам безопасный доступ к некоторым ЛП с известными или потенциальными серьёзными рисками, которые в противном случае не были бы доступны [10, 13, 16–20]. FDAAA предоставил FDA полномочия при появлении новой информации о безопасности требовать от производителя изменений в инструкции по применению препарата. В случае принятого решения о необходимости программы REMS регулятор должен учитывать «следующие шесть факторов:

серьёзность любых известных или потенциальных нежелательных явлений, которые могут быть связаны с препаратом, и фоновую частоту таких явлений среди популяции, которая, вероятно, будет использовать препарат;

1. ожидаемую пользу от препарата в отношении заболевания или состояния;
2. серьёзность заболевания или состояния, которое необходимо лечить с помощью препарата;
3. является ли препарат новым молекулярным образованием;
4. ожидаемую или фактическую продолжительность лечения препаратом;
5. предполагаемую численность популяции, которая может употреблять этот препарат»¹⁴.

На ранних этапах реализации большинство программ REMS включали концепции, ориентированные на распространение информации о рисках ЛП. В 2009 г. регулятор опубликовал подробный проект руководства для промышленности, которое было пересмотрено в 2017 г. и вышло в окончательном виде в 2023 г. под названием «Формат и содержание документа REMS»¹⁵. В соответствии с полномочиями FDA, документ установил цели и требования программы

10 <https://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>

11 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf

12 <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>

13 <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>

14 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM521504.pdf>

15 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM184128.pdf>

REMS. Ещё два специальных документа касательно программы REMS были выпущены регулятором ранее в 2011 г. Первый документ разъяснял роль «руководства по лекарственным препаратам», в то время как второй в виде пересмотренного в 2019 г. проекта руководства для промышленности охватывал влияние FDA на пострегистрационные исследования безопасности и требования к клиническим испытаниям. В изданных документах изложены общие требования и ожидаемые последствия, но отсутствуют конкретные инструменты, которые могли бы быть использованы производителями.

При условии, что регулятор в рамках плана реализации программы REMS сделает необходимое определение для каждого её компонента, от производителя может потребоваться предоставить определённую информацию как пациентам, например, руководство по приёму препарата (Medication Guide; MG)¹⁶ и вкладыш в упаковку (Patient Package Insert; PPI), так и медицинским работникам, например, план по коммуникации (Communication Plan; CP). Также предписаны ограничения на распространение или применение препарата посредством одного или нескольких «элементов для обеспечения безопасного использования» (Elements to Assure Safe Use; ETASU) [10, 21]. Так, MG может потребоваться, если регуляторный орган определит, что препарат «представляет серьёзную и значительную проблему для здоровья, требующую распространения одобренной регулятором информации для пациентов», которая может помочь информировать о том, как использовать препарат и избежать серьёзных побочных реакций [20]. Вместе с тем после выпуска FDA в 2011 г. документа о роли MG регулятор перестал его требовать в качестве основного образовательного инструмента и обязательного компонента программы REMS, однако оставил частью одобренной информации о назначении. В большинстве случаев FDA включает MG в состав программы REMS только в ситуации, если имеются какие-либо клинические вмешательства, например консультирование пациентов. Что касается плана по коммуникации (CP), то программа REMS может потребовать от производителей связаться напрямую с поставщиками медицинских услуг для решения вопросов в области оказания медицинской помощи, разработки определенной технологии упаковки или безопасной утилизации препаратов, представляющих серьёзный риск передозировки или злоупотребления [22].

В соответствии с новым разделом закона FD&C 505–1 (21 U. S. C. 355–1), регулятор может также по-

требовать, чтобы «из-за присущей [препарату] токсичности или потенциальной вредности» программа REMS включала дополнительные элементы, известные как ETASU (REMS-ETASU). Прежде чем потребовать включить ETASU в программу, FDA должно принять два принципиальных решения. Во-первых, прийти к заключению, что препарат эффективен, но связан с серьёзными побочными реакциями и может быть одобрен только в том случае, если ETASU будут в состоянии смягчить конкретный серьёзный риск, указанный в информации о назначении. Во-вторых, для первоначально одобренного препарата без ETASU должно быть определено, что другие менее обременительные компоненты, такие как MG или CP, не смогут смягчить серьёзный риск. Примерами серьёзных и жизнеугрожающих рисков являются повреждение органов, прогрессирование заболевания и смерть, воздействие на плод (например, эмбриофетальная токсичность, последствия для развития и тератологические эффекты), а также тяжёлые аллергические реакции [10, 15]. При этом в программах REMS наиболее частыми рисками были отмечены эмбриофетальная токсичность и злоупотребление или неправильное использование ЛП [21].

В большинстве программ REMS-ETASU заявленные цели предполагают определённую комбинацию повышения осведомленности о конкретном риске и снижения его частоты или важности. Задачи программы REMS могут различаться в зависимости от характера целевого риска. Для тех случаев, когда риск можно предсказать и предотвратить путём осуществления конкретного вмешательства, в целях это четко должно быть указано. Примеры включают проверку отрицательного результата теста на беременность во время приема препаратов с эмбриофетальной токсичностью или мониторинг количества лейкоцитов у пациентов, принимающих продукт, который может вызвать агранулоцитоз. И наоборот, некоторые программы REMS-ETASU нацелены на риски, которые не обязательно можно предсказать, предотвратить или смягчить. В таких случаях отмечаются более неоднозначно сформулированные цели [10].

Таким образом, ETASU используются для ЛП, которые в противном случае из-за серьёзных рисков для безопасности были бы недоступны, и эти элементы уникальны для каждой программы REMS. Согласно плану реализации, который представляет собой систему мониторинга и оценку отвечающих за выполнение определённых задач программы REMS, ETASU могут предъявлять определенные требования, кото-

16 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM244570.pdf>

рым должны соответствовать медицинские работники, аптеки, пациенты и другие заинтересованные стороны. Элементы могут включать обучение и сертификацию специалистов, сертификацию аптек или других организаций, отпускающих препарат, ограничения на условия его отпуска, необходимую документацию о безопасных условиях перед его отпуском, требования к постоянному мониторингу пациентов и/или регистрацию пациентов в регистре [23].

Раздел 505–1 FD&C требует, чтобы при разработке программы REMS-ETASU в качестве основных факторов учитывались доступ пациентов к препарату и нагрузка на систему оказания медицинской помощи. В законе говорится, что ETASU не должны «необоснованно обременять доступ пациентов к препарату», учитывая конкретный важный риск, который необходимо смягчить, и должны «быть соразмерными конкретному серьёзному риску, указанному в информации о назначении препарата». В законе, в частности, выделяются три категории пациентов:

1. пациенты с серьёзными или опасными для жизни заболеваниями или состояниями;
2. пациенты с трудностями в доступе к медицинской помощи, «например, пациенты из сельских или недостаточно обслуживаемых с медицинской точки зрения районов»;
3. пациенты с функциональными ограничениями [20].

Кроме того, раздел 505–1 определяет «насколько практически осуществимы [меры]», которые необходимо предпринять для минимизации нагрузки на систему здравоохранения. Эти меры включают в себя приведение ETASU для данного препарата в соответствие с таковыми для других препаратов с аналогичными важными рисками и разработку ETASU, «чтобы они были совместимы с установленными системами распределения, закупок и отпуска для лекарственных препаратов» [20].

До введения недавней поправки к разделу 505–1 статут программы REMS предположительно требовал, чтобы воспроизведенные эквиваленты (генерические препараты), на которые распространяются сокращенные заявки на новые препараты (Abbreviated New Drug Applications; ANDA), использовали общую систему программы REMS (Shared System; SS REMS) с включенным в список референтным препаратом (обычно оригинальным), если этот препарат подлежит программе REMS-ETASU [13, 20]. В соответствии

с измененным положением закона в этой ситуации ANDA могут теперь использовать SS REMS с включенным в список референтным препаратом или использовать «другой, сопоставимый аспект» ETASU¹⁷. ETASU квалифицируются как «различные, [но] сопоставимые», если они используют разные методы или инструменты, но при этом достигают той же степени безопасности, что и исходные ETASU [20].

Модификация, пересмотр и оценка эффективности программы REMS / Modification, revision and evaluation of the effectiveness of the REMS program

За последние два десятилетия все больше внимания уделяется модернизации пострегистрационной безопасности и системе управления рисками ЛП, в том числе способу реализации и графику для предоставления оценок эффективности программы REMS. Основные компоненты программы REMS включают механизмы для информирования медицинских работников о надлежащем использовании ЛП, описание связанных с продуктом рисков для пациентов и контроль доступа к продуктам посредством скрининга рисков, то есть путём проведения анкетирования, диагностического тестирования и использования специализированных аптек. Существует два способа добавить, изменить или удалить любую цель или компонент утвержденной программы REMS¹⁸. Первый способ реализуется по инициативе субъекта, владеющего одобренной заявкой на подпадающий под действие программы REMS препарат, для которого должно быть представлено «адекватное обоснование» вместе с предлагаемым изменением. Второй путь имеет место, когда FDA требует внесения изменений, например, на основании решения о том, что одна или несколько целей или элементов должны быть добавлены, изменены или удалены из одобренной программы REMS. Это необходимо, чтобы, во-первых, гарантировать, что преимущества препарата перевешивают его риски; во-вторых, минимизировать бремя соблюдения требований системы оказания медицинской помощи; и, в-третьих, учесть различные, сопоставимые аспекты ETASU в отношении сокращенной заявки на новый препарат [20]. Регулятор также может принять решение об отмене программы REMS полностью, что было сделано для ряда ЛП. В соответствии с формулировкой закона о том, когда может потребоваться программа REMS, FDA пояснило, что закрывает программу REMS,

17 <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Development-of-a-Shared-System-REMS-Guidance-for-Industry.pdf>

18 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM441226.pdf>

если определит, что отсутствует необходимость в мерах «для обеспечения того, чтобы польза от препарата перевешивала его риски»¹⁹.

Содержание каждой программы REMS зависит от её целей. Как минимум, компании, продающие продукты с программой REMS, после маркетингового запуска препарата должны взять на себя обязательство по оценке эффективности мер контроля риска через регулярные промежутки времени, подавая график для её оценок. Предоставление регулятору с установленной периодичностью (18 месяцев, 3 года и 7 лет) отчётов оценки программы REMS позволяет понять её влияние на проксимальные показатели (например, знания, отношение и поведение участвующих лиц) и дистальные показатели (результаты, связанные с безопасностью), а также проанализировать эффективность отдельных компонентов программы, таких как маркировка и упаковка для пациентов, план по коммуникации для медицинских работников и другие элементы системы здравоохранения, реализуемые для обеспечения безопасного применения ЛП [15]. План оценки программы REMS изложен в первоначальных письмах регулятора о её одобрении для всех NDA (New Drug Application) и BLA (Biologics License Application) и доступен для общественности на веб-сайте REMS@FDA²⁰ (или по адресу DRUGS@FDA). По состоянию на 10.07.2024 г. отражены 72 действующие программы, большинство из которых включают в себя сложные многоуровневые вмешательства. Раздел IX FDAAA также потребовал от FDA разработать пострегистрационную систему идентификации и анализа рисков ЛП, проверяя каждые 2 недели базу данных неблагоприятных событий и размещая ежеквартально новые сигналы безопасности на созданном регулятором веб-сайте [19].

В 2019 г. регулятор выпустил проект руководства для промышленности под названием «Оценка REMS: отчётность и планирование»²¹, в котором призвал «заявителей и исследовательское сообщество разрабатывать новые методы оценки программы REMS». Для оценки были определены пять категорий, в том числе:

1. информационно-просветительская программа и коммуникация;
2. реализация и эксплуатация программы;
3. знание;
4. безопасное использование;

5. результаты в отношении здоровья и/или их суррогаты.

В зависимости от сложности программы REMS количество мер оценки может варьироваться, и каждый конкретный план включает в себя ряд мер оценки процессов и результатов. Примером меры оценки процесса может служить количество лиц в медицинских учреждениях и аптеках, прошедших обучение касательно программы REMS. Примером меры оценки результатов могут быть количество и частота возникновения конкретных представляющих интерес побочных реакций, например таких, как частота серьёзных кровотечений или тяжёлая нейтропения [22].

Оптимизация соблюдения программ REMS в интегрированной системе здравоохранения / Optimizing compliance with REMS programs in an integrated healthcare system

Обеспечение выполнения всех утверждённых FDA программ REMS в системе здравоохранения, многочисленных, уникальных и постоянно меняющихся, является непростой задачей [24]. В первую очередь, такие программы производители обязаны разрабатывать для несущих риск продуктов, полагаясь на опыт и знания медицинских работников. Хотя программам REMS отведена важная роль в продвижении на рынок ЛП, однако по поводу их результативности специалистами были высказаны многочисленные опасения, в частности, отмечены логистические ограничения и потребность в дорогостоящих для реализации ресурсах [10].

Вместе с тем признание обременения программ REMS, особенно REMS-ETASU, на систему здравоохранения инициировало регулятора в 2011 г. к их интеграции²², цель которой, улучшив на разных платформах стандартизацию и оценку эффективности программы с помощью различных инструментов и методов, включить её в информационные технологии в области здравоохранения [18]. Следующим шагом регулятор определил инициативу для построения общей платформы программ REMS, преимущества которой включают сокращение объема работы по интеграции, упрощение процесса разработки и создание централизованных инструментов и ресурсов [18]. Наконец, внедрение и оценка эффективности программы REMS представляет неотъемлемую часть

19 <https://www.fda.gov/drugs/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-remis/frequently-asked-questions-faqs-about-remis>

20 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>

21 <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-drugs-gen/documents/document/UCM629743.pdf>

22 <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM350852.htm>

цикла, включающего оценку соотношения пользы и рисков, коммуникацию между заинтересованными лицами и анализ результатов на протяжении всего жизненного цикла терапевтического продукта, обозначаемого аббревиатурой BRACE (Benefit-Risk Assessment, Communication, and Evaluation) [18, 25]. Между тем часто подвержены сомнениям и не всегда очевидны эффективность и воздействие программ [10, 21, 22, 26, 27], что затрудняет их поддержку и, следовательно, соблюдение требований [18, 28].

Был проведён ряд научных оценок программы REMS [27, 29–35], которые в случае конкретных продуктов дали разные результаты, или выявили систематические недостатки в структуре и функциях программы. В некоторых случаях программа REMS была связана со значительным сокращением потенциально небезопасного использования рецептурных препаратов [30], в то же время в других обстоятельствах программы REMS были настолько ограничены в своей разработке и реализации, что их успех невозможно было оценить [35], или такие оценки не выявили никакого воздействия [34]. При этом складывается общее мнение, что ограниченность оценок наблюдается из-за проблем со сбором фактических данных относительно эффективности программ минимизации рисков, наряду с отсутствием стандартизированного формата планов оценки [22].

В отчёте Управления генерального инспектора США (2012 г.) отмечено, что пробелы в отчётности касательно эффективности программ ограничивают возможности регулятора по определению того, действительно ли программы минимизации рисков повышают безопасность ЛП, в связи с чем рекомендуется разработать и внедрить план по выявлению, подготовке, проверке и оценке компонентов программы REMS [36]. В ответ на это экспертами было предложено усовершенствовать программы, включив в них элементы «системы непрерывного обучения» [26, 37, 38]. Такой подход подчеркивает постоянное обучение и совершенствование персонала, прозрачность, ориентацию на пациента и реагирование на контекст здравоохранения, а также учёт внешних факторов окружающей среды. Процесс управления рисками в этой развивающейся обучающейся системе здравоохранения играет центральную роль, оценивая соотношение пользы и риска препарата с течением времени, реализуя меры по минимизации риска (-ов), оценивая влияние таких мер и, по мере необходимости, изменяя их для обеспечения максимальной эффективности и адаптации ста-

туса регистрации препарата при поступлении новой информации [25, 39]. Кроме того, с целью повышения качества и последовательности отчётности по минимизации терапевтического риска и поддержки синтеза доказательств недавно был опубликован контрольный список под названием «Рекомендации по отчётности, предназначенные для исследований по оценке минимизации фармацевтического риска» (RIMES) [40]. В связи с этим в данной области отмечен быстрый рост научных рекомендаций [41, 42].

Европейский союз: принципы стратегии управления рисками лекарственных препаратов в системе фармаконадзора / European Union: principles of the risk management strategy for medicines in the pharmacovigilance system

В ЕС основа системы фармаконадзора представлена регуляторной сетью, состоящей из уполномоченных органов, именуемых Национальными компетентными органами (НКО) государств-членов, Европейской комиссии (ЕК) и ЕМА. Постоянное сотрудничество между ними обеспечивает координацию и согласование индивидуальных усилий для достижения общей цели защиты общественного здоровья посредством подхода, в основе которого лежит существование четких ролей и обязанностей [43]. Модель регулирования ЕС предусматривает, что, в то время как НКО сохраняют ответственность за авторизованные на их территории ЛП, ЕМА обеспечивает координацию для поддержки научной оценки, надзора и мониторинга безопасности всех ЛП на рынке ЕС. Ключевым инструментом, отвечающим за все виды деятельности системы управления рисками, выступает созданный в составе ЕМА Комитет по оценке рисков в фармаконадзоре (PRAC). Начатый в 2005 г. пересмотр европейской системы фармаконадзора, привёл к процессам её усиления и серьёзным изменениям действующей нормативно-правовой базы²³. Принятые в декабре 2010 г. Европарламентом Директива 2010/84/EU и Регламент (EU) № 1235/2010, внесшие поправки в действующие документы, запустили существенные перемены в мониторинге безопасности ЛП на территории ЕС, консолидировав систему фармаконадзора. Закон, представляющий собой значительное с 1995 г. изменение в регулировании ЛП для человека, сопровождался имплементационным постановлением (EU № 520/2012), юридически обязательным актом, опубликованным ЕК в июне 2012 г., в котором подробно описаны различные аспекты применения нового законодательства.

23 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework-pharmacovigilance>

Параллельно экспертами ЕМА и НКО были разработаны руководящие принципы по надлежащей практике фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices; GVP)²⁴. Значимой особенностью обновленного и вступившего в силу в июле 2012 г. законодательства ЕС, стали 16 модулей Правил GVP, охватывающие основные процессы фармаконадзора [11, 44–48]. Правила GVP, как комплекс мер для улучшения осуществления фармаконадзора, распространяются на соискателей/держателей РУ, ЕМА и органы регулирования в государствах-членах ЕС. Эти меры охватывают разрешенные на продажу препараты как в рамках централизованной процедуры авторизации через ЕМА, так и посредством национальных и взаимно признанных действий. Текущая практика Правил GVP интегрирует основные процессы европейского фармаконадзора и подходы, связанные с конкретным продуктом или целевой популяцией.

План управления рисками: пересмотренный формат и целенаправленность на связанные с безопасностью проблемы в контексте клинической значимости / Risk management plan: revised format and focus on safety-related issues in the context of clinical relevance

Введённый ЕМА в практику в 2005 г. EU-RMP, а позже представленный в руководстве 2008 г. («Том 9А»), с внедрением Правил GVP в 2012 г. стал юридически обязательным элементом регистрационного досье на получение разрешения на продажу в ЕС любых ЛП. Как инструмент упреждающего планирования, EU-RMP ориентирован на управление важными рисками на протяжении всего жизненного цикла продукта с целью обеспечить, чтобы польза от конкретного ЛП превышала риски с максимально достижимой разницей [47, 49]. При этом роль EU-RMP в качестве ключевого документа развивалась параллельно с обновлением нормативных руководств, отражающих возросший опыт как НКО и ЕМА, так и держателей РУ [47]. Принятый регулятором в июне 2012 г. нормативный документ под названием «Руководство по надлежащей практике фармаконадзора (GVP), модуль V — системы управления рисками», предназначенный для планирова-

ния управления рисками, представлял собой смещение акцента с простого управления рисками на их понимание в контексте пользы. Причём в апреле 2014 г. вступила в силу адресованная главным образом для уточнения терминологии первая редакция модуля V (версия 1) Правил GVP²⁵. После многочисленных оценок и предложений, принятых от заинтересованных сторон, регулятором в марте 2017 г. была опубликована более полная редакция модуля V (версия 2) Правил GVP²⁶, что ознаменовало смену парадигмы в подходе к планированию управления рисками. Наряду с этим, в октябре 2018 г. вступило в силу «Руководство по формату плана управления рисками (RMP) в ЕС — в интегрированном формате, версия 2.0.1»²⁷, сопровождающее модуль V (версия 2) Правил GVP. По сути, модуль V (версия 2) Правил GVP подвергся трём основным изменениям: 1) дополнительное разъяснение направленности EU-RMP в отношении вопросов безопасности, которые необходимо включить; 2) повышенное внимание к динамичному характеру EU-RMP, включая соображения по переклассификации и устранению связанных с безопасностью проблем на протяжении всего жизненного цикла продукта; и 3) обновленные требования для поддержки разработки пропорциональных риску EU-RMP в зависимости от типа первоначальной заявки на получение РУ (например, воспроизведенные препараты, фиксированные комбинации и биоаналоги) [48].

Согласно нормативной документации, EU-RMP состоит из трёх взаимосвязанных и повторяющихся ключевых компонентов: спецификации по безопасности, плана по фармаконадзору и плана минимизации риска (-ов) [44, 47, 48, 50, 51]. Так, спецификация по безопасности обобщает данные о профиле безопасности продукта в определённый момент времени с акцентом на «важные идентифицированные риски», «важные потенциальные риски» и «отсутствующую информацию», понятий с общей формулировкой — «проблемы по безопасности». В контексте управления рисками термин «важный» означает всё, что будет зависеть от ряда факторов, включая воздействие на отдельного пациента, серьёзность риска и влияние на общественное здоровье. Класси-

24 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

25 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded_en.pdf

26 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf

27 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf

фикация важных рисков, подлежащих включению в EU-RMP, со временем подвергалась переоценке: с нежелательного явления (НЯ), включая темы из раздела 4.8 «Нежелательные эффекты» краткого описания характеристик продукта (SmPC) с 2005 по 2012 гг., до непредвиденной нежелательной реакции (ННР), которая, согласно Директиве 2010/84/EU, является клинически важной и, вероятно, входит или может быть добавлена в раздел 4.3 «Противопоказания» или 4.4 «Предупреждения и меры предосторожности» информации о продукте с 2012 г. Следствием изменения требований и формата EU-RMP стало многочисленное наследие продуктов, утверждённых до 2012 г., когда началась серьёзная работа по соответствующему переводу документации для существующих продуктов в соответствии с новыми требованиями, которая всё ещё продолжается.

Проблемы, связанные с безопасностью, требуют выявления, дальнейшей характеристики и количественной оценки новых важных рисков, а также обобщение знаний для решения вопросов, касающихся отсутствующей информации или конкретных мер по минимизации рисков. EU-RMP однозначно ориентирован на считающиеся важными идентифицированные и потенциальные риски, так как они могут в первую очередь повлиять на баланс пользы и риска (-ов) продукта или иметь последствия для общественного здоровья. Идентифицированный риск определяется как нежелательный клинический результат, для которого имеются адекватные научные доказательства причинной связи с ЛП. Потенциальный риск также определяется как нежелательный клинический результат, в отношении которого имеются научные данные, позволяющие подозревать возможность причинно-следственной связи с препаратом, хотя имеющихся данных для подтверждения недостаточно. В то же время понятие «отсутствующая информация» означает ограниченные знания о безопасности продукта для определенного предполагаемого использования, например, долгосрочного или в особых группах пациентов. Отсутствующую информацию предлагается ограничивать пробелами в знаниях о безопасности при использовании продукта по утвержденным показаниям, когда есть научные основания подозревать, что его профиль безопасности отличается от охарактеризованного ранее [47, 48]. Таким образом, в результате значительного изменения в содержании нормативного документа в фокусе оказывается более продуманный, краткий, действенный и основанный на фактических данных EU-RMP. Это контрастирует с первоначальной редакцией руководства относительно EU-RMP, которое часто приводило к составле-

нию обширных перечней связанных с безопасностью проблем, из которых для многих не требовалось активного управления рисками [48].

План по фармаконадзору, описывающий методы для мониторинга и/или дальнейшей характеристики важных рисков, включенных в спецификацию по безопасности, устанавливает, каким образом риски и отсутствующая информация о них будут идентифицированы, охарактеризованы и отслежены в пострегистрационный период. Этот план состоит из двух видов мероприятий: (1) рутинные действия по фармаконадзору, выходящие за рамки отчётности о побочных реакциях и обнаружения сигналов; и (2) дополнительные действия по фармаконадзору. Описанные типы действий могут включать интервенционные (клинические), неинтервенционные (эпидемиологические) или неклинические исследования. Хотя EU-RMP предполагался в качестве документа планирования, его конкретная роль в системе фармаконадзора и то, как он должен был формироваться с течением времени, оставались неясными вплоть до введения обновленного модуля V (версия 2) Правил GVP. Регулятором были даны необходимые разъяснения относительно динамичного характера планирования управления рисками; а именно, это «непрерывный процесс, происходящий на протяжении всего жизненного цикла продукта, который начинается на этапе предварительной регистрации, оценивается во время подачи заявки на получение регистрационного удостоверения и продолжается на протяжении всего периода после авторизации». Ожидается, что в процессе зрелости продукта, по мере получения новых знаний о его профиле пользы и риска, будет меняться специфика EU-RMP, что со временем приведет к изменению связанных с безопасностью проблем. Таким образом, в отличие от более ранних версий модуль V (версия 2) Правил GVP содержит пояснения по переклассификации и устранению связанных с безопасностью проблем в рамках EU-RMP, исходя из необходимости и осуществимости их дальнейшей оценки и/или потребности в конкретных мерах по минимизации рисков (RMM).

План минимизации рисков: выбор мер, внедрение и оценка эффективности (методы, проблемы и интерпретация) / Risk minimization plan: selection of measures, implementation and effectiveness assessment (methods, problems and interpretation)

Описывая мероприятия, предназначенные для минимизации важных рисков, связанных с продуктом, EU-RMP тем самым обеспечивает безопасность пациентов за счёт оптимизации профиля пользы

и риска (-ов). В апреле 2014 г. регулятором в качестве руководства по выбору инструментов и показателей эффективности мероприятий по минимизации рисков впервые был опубликован модуль XVI (версия 1) Правил GVP. В марте 2017 г. получила одобрение его пересмотренная редакция — модуль XVI (версия 2) Правил GVP, а в 2021 г. был подготовлен проект очередного обновления (версия 3). Согласно модулю XVI (версия 2) Правил GVP, «меры по минимизации риска — это вмешательства, направленные на предотвращение или уменьшение возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, или на снижение их тяжести или воздействия на пациента в случае возникновения нежелательных реакций. Планирование и реализация мер по минимизации риска и оценка их эффективности являются ключевыми элементами управления рисками». Следует отметить, что оценка эффективности мер по минимизации риска становится активно развивающейся областью регуляторной науки [52–54].

Подобно структуре плана по фармаконадзору, план минимизации рисков состоит из двух типов мер по минимизации. К первому типу относятся применимые ко всем ЛП «рутинные» меры (rRMM) с акцентом на рекомендации по конкретным клиническим мерам для устранения важных рисков. Ко второму — «дополнительные» меры (aRMM), которые считаются необходимыми для безопасного и эффективного использования продукта [45, 52, 54–59]. Большинство связанных с безопасностью проблем могут быть надлежащим образом решены с помощью rRMM, включая ограничения размера упаковки и каналы распространения, правовой статус препарата, подходящие формулировки информации в «кратком описании характеристик продукта» (SmPC) для медицинских работников и «информационных листках для пациентов» (PIL). Однако этого может оказаться недостаточным, что допускает введение aRMM, дополняющих rRMM. aRMM могут включать дополнительные образовательные материалы для медицинских работников и пациентов, более строгие программы контролируемого доступа/системы распространения, программы предотвращения беременности (PPP) и прямые коммуникации с профессионалами здравоохранения (DHPC). Необходимость в aRMM для ЛП оценивается как при получении централизованного разрешения на маркетинг, так и в течение пострегистрационного периода [55, 60]. Кроме того, новая информация о рисках может потребовать пострегистрационного введения, изменения или прекращения использования aRMM [51]. При этом дополни-

тельное бремя aRMM для медицинских работников, пациентов и держателей РУ должно быть пропорционально уровню риска (-ов) [59].

Мониторинг эффективности aRMM, как важного элемента управления рисками ЛП, является безусловным требованием Директивы 2010/84/EU, которая гласит, что держатель РУ должен «контролировать исход мер по минимизации риска, которые содержатся в RMP или которые установлены в качестве условий разрешения на продажу» [54]. С этой целью в модуле XVI (версия 2) Правил GVP для оценки эффективности aRMM представлена нормативная база. В руководстве подчеркивается, что сроки измерения эффективности aRMM должны определяться в каждом конкретном случае для любого ЛП. Тем не менее, предложены рекомендации по моментам времени, которые имеют особое значение для такой оценки, а именно, после первоначального внедрения aRMM (например, в течение 12–18 месяцев) и во время продления РУ (т.е. через пять лет после первичной регистрации).

Проводить оценку эффективности aRMM рекомендуется с использованием показателей процесса и/или показателей конечного результата (final outcome indicators), предпочтительно используя подход «двойных доказательств», как рекомендовано в руководствах и литературе [61, 62]. Показатели процесса измеряют уровень реализации программы, её исполнение в соответствии с планом, а также влияние на получение клинических знаний и изменение клинических действий, поведение целевой группы пользователей. Показатели результата обеспечивают общий уровень контроля рисков, достигаемый с помощью aRMM, например, снижение частоты и/или степени тяжести побочной реакции или других исходов, связанных с безопасностью [45, 53, 61–63]. Чтобы установить, были ли эти aRMM на самом деле эффективными, и решить, следует ли предпринимать корректирующие действия, необходимо провести исследования, оценивающие эффективность этих мер в различные моменты времени после внедрения aRMM. Систематическая оценка для подтверждения эффективности aRMM представляет собой заключительный и, вероятно, самый сложный шаг, который необходимо предпринять в целях сохранения общественного здоровья [52, 61, 64].

Как правило, aRMM можно оценивать с помощью рутинных мероприятий, например, представления регуляторному органу периодических обновляемых отчётов по безопасности (PSUR) ЛП и/или дополнительных мероприятий по фармаконадзору. Однако потребность в быстроте осуществления дополни-

тельных мероприятий должна быть правильно сбалансирована с качеством исследования [5, 59]. В соответствии с европейским законодательством о фармаконадзоре, проводимые исследования с целью оценки эффективности RMM входят в компетенцию пострегистрационных исследований безопасности (PASS). В качестве нормативной основы для PASS модулем VIII (версия 3) Правил GVP установлены руководящие принципы от разработки протокола исследования до окончательного отчёта под контролем PRAC [65]. PASS определяется как любое исследование, относящееся к зарегистрированному ЛП, проводимое с целью выявления, характеристики или количественной оценки угрозы по безопасности, подтверждения профиля безопасности ЛП или измерения эффективности мер по управлению риском. Большинство таких исследований представляют собой перекрестные опросы, предназначенные в основном для оценки знаний и самооценки поведения целевой аудитории в сравнении с содержанием RMM, а также исследования потребления лекарственных средств (DUS) с применением вторичных источников данных [54, 66–68]. Однако мало изучены методологии выборки, используемые в исследованиях по оценке эффективности RMM. В первую очередь следует уделять внимание репрезентативности исследуемой выборки с точки зрения обобщения воздействия aRMM на целевую популяцию. В рекомендациях указывается на необходимость основательного рассмотрения исходной совокупности, описания основы выборки, предоставления подробной информации, методов выборки и документирования доли не ответивших лиц и их характеристики [69]. Хотя сбор доказательных данных и детальная оценка последствий отнимают много времени, однако, если необходимы корректировки aRMM, их следует внедрить как можно быстрее, чтобы защитить здоровье пациентов и/или снизить ненужную нагрузку на заинтересованные стороны [52]. Доступный через Европейскую сеть центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (ENCePP) электронный регистр пострегистрационных исследований ЕС (Регистр EU PAS) [70], является хранилищем протоколов и отчётов PASS. В ряде работ он использовался для оценки характеристик и методологических аспектов оценки aRMM [45, 54, 62, 66, 68]. Таким образом, формальная оценка эффективности aRMM на пострегистрационном этапе имеет решающее значение для постоянной переоценки баланса пользы и риска ЛП, поскольку при этом проверяется, достигнуты ли цели aRMM и достаточно ли интегрированы эти мероприятия в обычную клиническую практику [5, 59].

Заключение / Conclusion

Внедрение американской программы REMS и её европейского эквивалента — плана по управлению рисками (EU-RMP), частью которого являются меры по минимизации рисков, продвинуло эволюцию стандартов управления рисками в системе фармаконадзора. Как правило, обе концепции, REMS и EU-RMP, сводятся к управлению и предотвращению важных рисков, связанных с ЛП, с целью гарантировать, что польза перевешивает риски. Тем не менее ни один из регуляторов не даёт конкретных указаний о том, как риск должен быть связан с пользой, ни в качественном, ни в количественном отношении.

Вслед за США и ЕС, сформировавших в первые годы нового века системы управления рисками, по всему миру были приняты новые правила, кардинально изменившие нормативную конфигурацию, обеспечив более структурированный и целенаправленный подход в отношении лекарственной безопасности. В ряде стран отсутствует конкретная законодательная основа, позволяющая правительству требовать от фармацевтической компании предоставления RMP. И органы регулирования принимают меры, основываясь на более широких и менее конкретных полномочиях в рамках существующих правил. В других странах принят законодательный подход, согласно которому законы требуют внедрения RMP с соответствующими мероприятиями по минимизации риска для определённых ЛП. В 2016 г. Российская Федерация как государство — член Евразийского экономического союза (ЕАЭС) впервые приняла Правила GVP ЕАЭС, подготовленные рабочей группой на основе Правил GVP ЕС (2012 г.), что определило необходимость унификации существующей национальной системы фармаконадзора. Детальный анализ требований европейских и евразийских Правил GVP даёт возможность установить вероятные различия, что важно при планировании и гармонизации работы систем фармаконадзора в ЕАЭС и ЕС. При этом текущая редакция Правил GVP ЕАЭС (с 2022 г.) не является простым переводом Правил GVP ЕС, оставаясь синхронизированной с Европейской редакцией, действовавшей на начало 2021 г., с учётом положений и требований других нормативно-правовых актов ЕАЭС.

Существующая парадигма управления рисками, оказывая стратегическое влияние на протяжении всего жизненного цикла продукта, является критически важной темой для фармацевтической отрасли и регуляторных органов в получении одобрения препарата на маркетинг. Ключевые программы без-

опасности лекарственных препаратов, известные как «стратегии оценки и смягчения риска» (REMS) в США и «дополнительные меры минимизации риска» в ЕС, должны периодически оцениваться, чтобы определить, насколько они эффективны в минимизации целевого риска, связанного с фармакотерапией. Без улучшения отчётности и прозрачности возможности сбора доказательств в этой области и извлечения выгоды из прошлых усилий по снижению рисков остаются ограниченными. Минимизация рисков на современном этапе — это динамично развивающаяся область исследований на стыке фармаконадзора, фармакоэпидемиологии и регуляторной науки, которая предлагает инновационные подходы

и играет важную роль в продвижении пациентоориентированной медицинской помощи. Вместе с тем для совершенствования методов оценки, повышения эффективности разработки программ минимизации рисков и разработки новых, более эффективных инструментов минимизации рисков и связанных с ними стратегий внедрения, существует необходимость в более широком междисциплинарном сотрудничестве. Такие факторы, как перемены общественных ожиданий, новые технологии и типы терапевтических продуктов, а также растущая персонализация медицины, оказывая воздействие на систему фармаконадзора, становятся основанием изменений в отношении управления рисками фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Луцевич К. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Решетько О. В. — общее руководство, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Луцевич И. Н. — сбор, систематизация и анализ нормативных документов и литературы; доработка текста рукописи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Луцевич Константин Александрович — к. м. н., доцент, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация
e-mail: lutsevich78@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-8519-2181
РИНЦ SPIN-код: 8219-6339

Решетько Ольга Вилоровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: reshetko@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3107-7636
РИНЦ SPIN-код: 7569-7915

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 paper, read and approved the final version of the article before publication. Lutsevich KA — conceptualised and designed the study, collected and analysed literature data, and drafted the manuscript. Reshetko OV — administered the project, edited the manuscript, and approved the final version for publication. Lutsevich IN — collected, analysed, and systematised regulatory documents and scientific literature; and finalised the manuscript.

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin A. Lutsevich — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation
e-mail: lutsevich78@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-8519-2181
RSCI SPIN-code: 8219-6339

Olga V. Reshetko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: reshetko@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3107-7636
RSCI SPIN-code: 7569-7915

Луцевич Игорь Николаевич — д. м. н., профессор,
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России, Саратов, Российская Федерация
e-mail: lutsevich.a1@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-2008-6895
РИНЦ SPIN-код: 2435-6069

Igor N. Lutsevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State
Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov,
Russian Federation
e-mail: lutsevich.a1@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-2008-6895
RSCI SPIN-code: 2435-6069

Список литературы / References

1. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(2):109–10. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.0064.
2. Luteijn JM, White BC, Gunnlaugsdóttir H, et al. State of the art in benefit-risk analysis: medicines. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(1):26–32. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.008.
3. Wise L. The changing face of (benefit-) risk management. *Medical Writing*. 2015;24(2):62–5. doi: 10.1179/2047480615Z.000000000286.
4. Dal Pan GJ, Arlett PR. The US Food and Drug Administration-European Medicines Agency collaboration in pharmacovigilance: common objectives and common challenges. *Drug Saf*. 2015;38(1):13–5. doi: 10.1007/s40264-014-0259-3.
5. Mouchantaf R, Auth D, Moride Y, et al. Risk management for the 21st century: current status and future needs. *Drug Saf*. 2021;44(4):409–19. doi: 10.1007/s40264-020-01033-z.
6. Balian JD, Wherry JC, Malhotra R, Perentesis V. Roadmap to risk evaluation and mitigation strategies (REMS) success. *Ther Adv Drug Saf*. 2010;1(1):21–38. doi: 10.1177/2042098610381419.
7. Lesko LJ, Zheng S, Schmidt S. Systems approaches in risk assessment. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(5):413–24. doi: 10.1038/clpt.2013.29.x.
8. Mayall SJ, Banerjee AK. Therapeutic risk management of medicines, 1st ed. Woodhead Publishing; 2014. eBook ISBN: 9781908818270.
9. Tsintis P, La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. *Drug Saf*. 2004;27(8):509–17. doi: 10.2165/00002018-200427080-00004.
10. Cronin M, Berger S, Seligman PJ. Risk evaluation and mitigation strategies with elements to assure safe use: alignment of the goals with the tools to manage risk. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(6):724–33. doi: 10.1177/2168479014527749.
11. Santoro A, Genov G, Spooner A, et al. Promoting and protecting public health: how the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017;40(10):855–69. doi: 10.1007/s40264-017-0572-8.
12. Leiderman DB. Risk management of drug products and the U.S. Food and Drug Administration: evolution and context. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105 Suppl 1:S9–S13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.02.007.
13. Worthy SL. Don't sell out safety: a call to preserve risk evaluation and mitigation strategies to reduce harm to patients and the public in the U.S. *J Pharm Policy Pract*. 2016;9:2. doi: 10.1186/s40545-016-0051-0.
14. Avorn J, Kesselheim A, Sarpatwari A. The FDA Amendments Act of 2007 - assessing its effects a decade later. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1097–99. doi: 10.1056/NEJMp1803910.
15. Brewer SE, Campagna EJ, Morrato EH. Advancing regulatory science and assessment of FDA REMS programs: a mixed-methods evaluation examining physician survey response. *J Clin Transl Sci*. 2019;3(4):199–209. doi: 10.1017/cts.2019.400.
16. Hollingsworth K, Toscani M. Risk evaluation mitigation strategies: the evolution of risk management policy. *Popul Health Manag*. 2013;16(2):132–7. doi: 10.1089/pop.2012.0021.
17. Nelson LS, Loh M, Perrone J. Assuring safety of inherently unsafe medications: the FDA risk evaluation and mitigation strategies. *J Med Toxicol*. 2014;10(2):165–72. doi: 10.1007/s13181-013-0374-z.
18. Wu J, Juhaeri J. The US Food and Drug Administration's risk evaluation and mitigation strategy (REMS) program - current status and future direction. *Clin Ther*. 2016;38(12):2526–32. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.007.
19. Seligman PJ, Anguiano RH, Felix T, Stabi K. Managing the risks of medicines: an examination of FDA's application of criteria for requiring a REMS. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53(4):542–8. doi: 10.1177/2168479018791560.
20. Dohm J, Ji M. An introduction to risk evaluation and mitigation strategies. *Contraception*. 2021;104(1):4–7. doi: 10.1016/j.contraception.2021.04.018.
21. Boudes PF. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMSs): are they improving drug safety? A critical review of REMSs requiring elements to assure safe use (ETASU). *Drugs R D*. 2017;17(2):245–54. doi: 10.1007/s40268-017-0175-y.
22. Toyserkani GA, Huynh L, Morrato EH. Adaptation for regulatory application: a content analysis of FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategies Assessment Plans (2014–2018) using RE-AIM. *Front Public Health*. 2020;8:43. doi: 10.3389/fpubh.2020.00043.
23. Tajchman S, Lawler B, Spence N, Haque S, Quintana Y, Ateya M. Implementation and Use of Risk Evaluation and Mitigation Strategies Programs in Practice: A Scoping Review of the Literature. *Appl Clin Inform*. 2022;13(5):1151–60. doi: 10.1055/s-0042-1758838.
24. Koszrzewa AB. Optimization of REMS Program Compliance in a Large Academic Health System. *Innov Pharm*. 2021;12(2):10.24926/iip.v12i2.3853. doi: 10.24926/iip.v12i2.3853.
25. Radawski C, Morrato E, Hornbuckle K, et al. Benefit-risk assessment, communication, and evaluation (BRACE) throughout the life cycle of therapeutic products: overall perspective and role of the pharmacoepidemiologist. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(12):1233–40. doi: 10.1002/pds.3859.
26. Smith MY, Seligman PJ. New Opportunities for Integrating Drug Safety Risk Management Programs Into the Health Care System: Bridging the Divide. *JAMA*. 2015;314(17):1793–4. doi: 10.1001/jama.2015.11871.
27. Guadamuz JS, Qato DM, Alexander GC. Use of Risk Evaluation and Mitigation Strategies by the US Food and Drug Administration, 2008–2019. *JAMA*. 2020;324(3):299–301. doi: 10.1001/jama.2020.6611.
28. Prokes M, Root A. A retrospective analysis of adherence to risk evaluation and mitigation strategies requirements for pulmonary arterial hypertension drugs. *Hosp Pharm*. 2019;54(5):309–13. doi: 10.1177/0018578718791509.
29. Enger C, Younus M, Petronis KR, et al. The effectiveness of varenicline medication guide for conveying safety information to patients: a REMS assessment survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(7):705–15. doi: 10.1002/pds.3400.
30. Brandenburg NA, Bwire R, Freeman J, et al. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for lenalidomide and thalidomide: patient comprehension and knowledge retention. *Drug Saf*. 2017;40(4):333–41. doi: 10.1007/s40264-016-0501-2.
31. Quffa LH, Panna M Jr, Kaufmann MR, et al. Impact of a Pharmacy-Cardiology Collaborative Practice on Dofetilide Safety Monitoring. *Ann Pharmacother*. 2017;51(1):39–43. doi: 10.1177/1060028016669962.
32. Chan HW, Russell AM, Smith MY. What is the quality of drug safety information for patients: an analysis of REMS educational materials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(9):969–78. doi: 10.1002/pds.4614.
33. Amend KL, Younus M, Petronis KR, et al. Assessment of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for varenicline (Chantix): A multistage patient survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(3):253–6. doi: 10.1002/pds.4373.

34. Rollman JE, Heyward J, Olson L, et al. Assessment of the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Transmucosal Immediate-Release Fentanyl Products. *JAMA*. 2019;321(7):676-85. doi: 10.1001/jama.2019.0235.
35. Heyward J, Olson L, Sharfstein JM, et al. Evaluation of the Extended-Release/Long-Acting Opioid Prescribing Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program by the US Food and Drug Administration: A Review. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):301-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5459.
36. Russell AM, Morrato EH, Lovett RM, Smith MY. Quality of reporting on the evaluation of risk minimization programs: a systematic review. *Drug Saf*. 2020;43(5):427-46. doi: 10.1007/s40264-020-00905-8.
37. Bahri P. Public pharmacovigilance communication: a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Saf*. 2010;33(12):1065-79. doi: 10.2165/11539040-000000000-00000.
38. Qato DM, Alexander GC. Improving the Food and Drug Administration's mandate to ensure postmarketing drug safety. *JAMA*. 2011;306(14):1595-6. doi: 10.1001/jama.2011.1457.
39. Goedecke T, Morales DR, Pacurariu A, Kurz X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions - systematic review and methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):419-33. doi: 10.1111/bcp.13469.
40. Smith MY, Russell A, Bahri P, et al. The RIMES statement: a checklist to assess the quality of studies evaluating risk minimization programs for medicinal products. *Drug Saf*. 2018;41(4):389-401. doi: 10.1007/s40264-017-0619-x.
41. Smith MY, Morrato E. Advancing the field of pharmaceutical risk minimization through application of implementation science best practices. *Drug Saf*. 2014;37(8):569-80. doi: 10.1007/s40264-014-0197-0.
42. Smith MY, Frise S, Feron J, Marshall R. Improving the safety of medicines via digital technology: an assessment of the scope and quality of risk minimization Websites in the United States and United Kingdom. *Drug Saf*. 2022;45(3):259-74. doi: 10.1007/s40264-022-01165-4.
43. Santoro A, Caplanusi I, Sweeney F, et al. Navigating stormy waters: 10 years of operation of the European Union Regulatory Network Incident Management Plan for Medicines for Human Use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(11):1343-52. doi: 10.1002/pds.5133.
44. Baldrick P, Reeve L. Risk Management Plans in the European Union: Nonclinical Aspects. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):101-05. doi: 10.1177/2168479015608414.
45. Vora P, Artime E, Soriano-Gabarró M, et al. A review of studies evaluating the effectiveness of risk minimisation measures in Europe using the European Union electronic Register of Post-Authorization Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(7):695-706. doi: 10.1002/pds.4434.
46. Butler D, Vucic K, Straus S, et al. Regulatory experience of handling Risk Management Plans (RMPs) for medicinal products in the EU. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(7):815-26. doi: 10.1080/14740338.2021.1909569.
47. Holm JEJ, Ruppert JG, Ramsden SD. Impact of Changing Regulations and the Dynamic Nature of European Risk Management Plans for Human Medicines on the Lifecycle of Safety Concerns. *Pharmaceut Med*. 2022;36(1):33-46. doi: 10.1007/s40290-021-00414-8.
48. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, et al. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)-a company experience. *J Pharm Health Care Sci*. 2022;8(1):14. doi: 10.1186/s40780-022-00244-z.
49. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SM, et al. Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(6):723-31. doi: 10.1038/clpt.2014.184.
50. Collins J, Bonneh-Barkay D. Considerations for Successful Risk-Minimisation Strategies in the EU. *Pharm Med*. 2016;30(5):257-61. doi: 10.1007/s40290-016-0161-7.
51. Francisca RDC, Baba E, Hoeve CE, et al. Introduction or discontinuation of additional risk minimisation measures during the life cycle of medicines in Europe. *Drug Saf*. 2021;44(1):63-72. doi: 10.1007/s40264-020-00993-6.
52. Banerjee AK, Zomerdijs IM, Woolder S, et al. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. *Drug Saf*. 2014;37(1):33-42. doi: 10.1007/s40264-013-0126-7.
53. Nyeland ME, Laursen MV, Callréus T. Evaluating the effectiveness of risk minimisation measures: the application of a conceptual framework to Danish real-world dabigatran data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(6):607-14. doi: 10.1002/pds.4203.
54. Jouaville LS, Paul T, Almas MF. A review of the sampling methodology used in studies evaluating the effectiveness of risk minimisation measures in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(9):1143-52. doi: 10.1002/pds.5301.
55. Zomerdijs IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifirò G, et al. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study. *Drug Saf*. 2012;35(4):299-314. doi: 10.2165/11594560-000000000-00000.
56. Zomerdijs IM, Trifirò G, Sayed-Tabatabaei FA, et al. Additional risk minimisation measures in the EU - are they eligible for assessment? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1046-53. doi: 10.1002/pds.3494.
57. Keddie S. A descriptive study of additional risk minimization measures included in risk management plans reviewed by the United Kingdom regulatory authority. *Pharmaceut Med*. 2013;27:25-34. doi: 10.1007/s40290-013-0006-6.
58. Agyemang E, Bailey L, Talbot J. Additional risk minimisation measures for medicinal products in the European Union: a review of the implementation and effectiveness of measures in the United Kingdom by one marketing authorisation holder. *Pharmaceut Med*. 2017;31(2):101-12. doi: 10.1007/s40290-017-0184-8.
59. Essink SCM, Zomerdijs IM, Straus SMJM, et al. Duration of Effectiveness Evaluation of Additional Risk Minimisation Measures for Centrally Authorised Medicinal Products in the EU Between 2012 and 2021. *Drug Saf*. 2023;46(10):1007-20. doi: 10.1007/s40264-023-01341-0.
60. Francisca RDC, Zomerdijs IM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. Measuring the impact of the 2012 European pharmacovigilance legislation on additional risk minimization measures. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(10):975-82. doi: 10.1080/14740338.2018.1512579.
61. Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, et al. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(8):896-9. doi: 10.1002/pds.3305.
62. Farcas A, Huruba M, Mogosan C. Study design, process and outcome indicators of post-authorization studies aimed at evaluating the effectiveness of risk minimization measures in the EU PAS Register. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):476-91. doi: 10.1111/bcp.13824.
63. Artime E, Qizilbash N, Herruzo R, Garrido-Esteba M. Risk minimisation evaluation with process indicators and behavioural or health outcomes in Europe: systematic review. *Pharmaceut Med*. 2020;34(6):387-400. doi: 10.1007/s40290-020-00361-w.
64. Gridchyna I, Cloutier AM, Nkeng L, et al. Methodological gaps in the assessment of risk minimization interventions: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(6):572-9. doi: 10.1002/pds.3596.
65. Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, et al. Review of Studies Evaluating Effectiveness of Risk Minimisation Measures Assessed by the European Medicines Agency Between 2016 and 2021. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(6):1285-92. doi: 10.1002/cpt.3034.
66. Engel P, Almas MF, De Bruin ML, et al. Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):884-893. doi: 10.1111/bcp.13165.
67. Rubino A, Artime E. A descriptive review of additional risk minimisation measures applied to EU centrally authorised medicines 2006-2015. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(8):877-84. doi: 10.1080/14740338.2017.1335303.
68. Artime E, Qizilbash N, Garrido-Esteba M, et al. Are risk minimization measures for approved drugs in Europe effective? A systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):443-54. doi: 10.1080/14740338.2019.1612875.
69. Mazzaglia G, Straus SMJ, Arlett P, et al. Study design and evaluation of risk minimization measures: a review of studies submitted to the European Medicines Agency for cardiovascular, endocrinology, and metabolic drugs. *Drug Saf*. 2018;41(2):191-202. doi: 10.1007/s40264-017-0604-4.
70. Kurz X, Perez-Gutthann S; ENCePP Steering Group. Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: ten years of the European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance (ENCEPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(3):245-52. doi: 10.1002/pds.4381.



Роль цифровых технологий в системе фармаконадзора

Паршенков М. А.¹, Зырянов С. К.², Яворский А. Н.³

¹ ФГБУ «НМИЦ Радиологии», Москва, Российской Федерации

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³ АНО «Ассоциация участников обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения
«ЛЕКМЕДОБРАЩЕНИЕ», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ежегодно на фармацевтический рынок поступают десятки новых лекарственных препаратов (ЛП); при этом полный профиль их безопасности формируется в процессе многолетнего пострегистрационного наблюдения за гетерогенными когортами пациентов. Именно фармаконадзор обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения «польза/риск» на протяжении всего жизненного цикла ЛП; однако объём данных, поступающих в систему фармаконадзора, последовательно возрастает, создавая аналитическую нагрузку, с которой традиционные методы справляются в не полной мере. В этих условиях методы искусственного интеллекта (ИИ), машинного обучения и обработки естественного языка рассматриваются как инструменты масштабируемого анализа данных фармаконадзора.

Цель. Обобщить и систематизировать актуальные данные о применении цифровых технологий в задачах фармаконадзора, выявить существующие пробелы и обозначить пути их преодоления.

Материалы и методы. Проведён нарративный обзор научных публикаций, регуляторных документов и методических руководств, посвящённых применению цифровых технологий в фармацевтической отрасли. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY и КонсультантПлюс; временной диапазон охватывает период с 2000 по 2026 гг.

Результаты. В ходе работы были проанализированы ключевые направления применения цифровых технологий в области фармаконадзора. Установлено, что полноценное внедрение методов искусственного интеллекта на сегодняшний день ограничивается рядом факторов: гетерогенностью и низкой стандартизацией входных данных, недостаточной интерпретируемостью алгоритмов, регуляторным контекстом, отсутствием согласованных процедур валидации ИИ-инструментов, а также неурегулированностью нормативно-правовой базы в государствах-членах ЕАЭС. Для преодоления выявленных пробелов обоснована необходимость перехода от «задача-ориентированного» к системному подходу, охватывающему полный жизненный цикл ЛП и предусматривающему координацию на технологическом, организационном и регуляторном уровнях.

Заключение. Цифровые технологии обладают значительным потенциалом для повышения эффективности направления безопасности лекарств. Для преодоления существующих методологических и нормативных барьеров требует скоординированных усилий научного сообщества, регуляторных органов и держателей регистрационных удостоверений в направлении создания единой системы ИИ-инструментов, обеспечивающей прозрачность алгоритмов, соответствие требованиям надлежащей практики фармаконадзора и воспроизводимость результатов в правовом поле региона.

Ключевые слова: искусственный интеллект; цифровые технологии; фармаконадзор; фармакология; большие языковые модели; управление данными

Для цитирования: Паршенков М. А., Зырянов С. К., Яворский А. Н. Роль цифровых технологий в системе фармаконадзора. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):41–51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0025>. EDN: QINUAA.

Поступила: 21.04.2026. В доработанном виде: 20.05.2026. Принята к печати: 22.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

The role of digital technologies in the pharmacovigilance system

Mikhail A. Parshenkov¹, Sergey K. Zyryanov², Alexander N. Yavorskiy³

¹National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³Association of participants in the circulation of medicines and medical devices "LEKMEDOBRASHCHENIE", Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Dozens of drugs enter the pharmaceutical market annually; their complete safety profile, however, is established not during pre-registration clinical trials but through years of post-marketing surveillance of heterogeneous patient cohorts. Pharmacovigilance provides continuous «benefit/risk» ratio monitoring throughout the full lifecycle of a medicinal product; yet the volume of incoming safety data continues to grow, generating an analytical burden that traditional methods address only partially. Under these conditions, artificial intelligence (AI), machine learning, and natural language processing methods are being considered as scalable instruments for pharmacovigilance data analysis.

Objective. To consolidate and systematize current data on the application of digital technologies in pharmacovigilance, identify existing gaps, and outline directions for their resolution.

Materials and methods. A narrative review of scientific publications, regulatory documents, and methodological guidelines on the application of digital technologies in the pharmaceutical sector was conducted. The search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, and ConsultantPlus databases; the time frame covers the period from 2000 to 2026.

Results. It was established that the full-scale implementation of AI methods is currently limited by a number of factors: heterogeneity and insufficient standardisation of input data, inadequate interpretability of algorithms in the regulatory context, the absence of agreed validation procedures for AI tools, and the unresolved state of the regulatory framework across EAEU member states. To address the identified gaps, the need for a transition from a task-oriented to a systemic approach was substantiated; for example, an approach encompasses the full lifecycle of a medicinal product and provides for coordination at the technological, organisational, and regulatory levels.

Conclusion. Digital technologies demonstrate considerable potential for improving the efficiency of drug safety monitoring. It can be assumed that overcoming existing methodological and regulatory barriers requires coordinated efforts of the scientific community, regulatory authorities, and marketing authorisation holders towards the development of a unified system of AI tool validation standards, ensuring algorithmic transparency, compliance with GPP requirements, and reproducibility of results within the applicable legal framework.

Keywords: artificial intelligence; digital technologies; pharmacovigilance; pharmacology; large language models; data management

For citation: Parshenkov M. A., Zyryanov S. K., Yavorskiy A. N. The role of digital technologies in the pharmacovigilance system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):41–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0025>. EDN: QINUAA.

Received: 21.04.2026. **Revision received:** 20.05.2026. **Accepted:** 22.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Безопасность лекарственных средств (ЛС) относится к числу ключевых задач государственной политики в области охраны здоровья граждан. В Российской Федерации правовую основу данного направления формирует Федеральный закон № 61-ФЗ (от 12 апреля 2010 г.) «Об обращении лекарственных средств», который устанавливает обязательный мониторинг эффективности и безопасности всех ЛС, находящихся в гражданском обороте [1].

Инструментом реализации указанного требования служит фармаконадзор, определяемый в праве Евразийского экономического союза как деятель-

ность по выявлению, оценке, пониманию и предотвращению нежелательных реакций (НР) на лекарственные препараты (ЛП), а также любых иных проблем, связанных с их применением. Данная система фармаконадзора охватывает полный жизненный цикл ЛП, включая непрерывную оценку соотношения «польза/риск», обработку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях (ИСНР) и детекцию «сигналов безопасности» [2].

Практика фармаконадзора в условиях постоянно расширяющегося рынка ЛС сталкивается с устойчивой тенденцией роста объема ИСНР [3]. Сообщения формируются из качественно различных источников: электронных медицинских карт [4, 5], данных

научной литературы [6, 7], программ поддержки пациентов [8], цифровых коммуникационных платформ [9], звонков, сообщений на электронную почту и других источников, что обуславливает их значительную гетерогенность по формату, языку и структуре [10, 11]. При этом важно учитывать своевременность выявления НР. Согласно Федеральному закону № 429-ФЗ (от 22.12.2014), НР — это непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением ЛП [12]. Например, в проспективном исследовании *Davies et al.* (2009 г.) в когорте из 3695 госпитализированных пациентов НР зафиксированы в 14,7 % случаев (95 % ДИ: 13,6–15,9 %); при этом половина выявленных реакций квалифицирована авторами как «определённо» или «возможно предотвратимые», что сохраняет актуальность совершенствования инструментов их своевременного выявления в числе приоритетных задач клинической практики [13].

Становление государственной системы экспертизы лекарственных средств в Российской Федерации берёт начало с ноября 1990 года, когда по инициативе профессора Лепехина В. К. был образован Всесоюзный научный центр экспертизы лекарственных средств (ВНЦЭЛС), первый централизованный государственный орган, объединивший функции экспертизы документации, организации клинических исследований и мониторинга побочных действий ЛП. Созданная структура послужила основой для современной системы фармаконадзора, реализуемой Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) [14]. Дальнейшее развитие системы фармаконадзора протекало в условиях последовательной цифровизации здравоохранения и фармацевтической отрасли, открывшей практические возможности для применения методов машинного обучения (МО, от англ. *Machine learning*; ML) и обработки естественного языка (ОЕЯ, от англ. *Natural language processing*; NLP) в задачах автоматизированного анализа данных фармаконадзора [15, 16].

На сегодняшний день в Российской Федерации правовую основу для интеграции технологий искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранение формируют Указ Президента РФ № 490 (от 10 октября 2019 г.) «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» (в ред. от 15.02.2024), Федеральный закон № 258-ФЗ (от 31 июля 2020 г.) «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации», Предварительный национальный стандарт ПНСТ 961–2024 и Кодекс этики применения искусственно-

го интеллекта в сфере охраны здоровья версии 2.1, утверждённый Межведомственной рабочей группой при Министерстве здравоохранения Российской Федерации 14 февраля 2025 г. [17–20].

Вместе с тем полноценная интеграция цифровых технологий (включая полноценное использование методов МО и ОЕЯ) в рутинную практику фармаконадзора остаётся фрагментарной. Разрыв между технологическими возможностями и их полноценным применением обусловлен совокупностью факторов: отсутствием валидированных стандартов для ИИ-моделей в задачах детекции сигналов, ограниченной интерпретируемостью алгоритмов в регуляторном контексте, неоднородностью требований к данным в рамках национальных систем здравоохранения государств-членов ЕАЭС, а также методологическим пробелом между действующей нормативной архитектурой Союза и актуальным уровнем цифровых решений [21–23].

В настоящем обзоре систематизированы данные о применении цифровых решений в задачах фармаконадзора, выявлены регуляторные пробелы в контексте права ЕАЭС и определены направления имплементации методов искусственного интеллекта в практику уполномоченных органов государств-членов.

Цель / Objective

Обобщить и систематизировать актуальные данные о применении цифровых технологий в задачах фармаконадзора, выявить существующие пробелы и обозначить пути их преодоления.

Структура и источники данных в фармаконадзоре / Structure and data sources in pharmacovigilance

Согласно Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 3518 (от 17 июня 2024 г.) «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения», вступившему в силу с 1 марта 2025 г., фармаконадзор в Российской Федерации осуществляется на основании шести категорий данных: спонтанных сообщений субъектов обращения лекарственных средств, поступающих через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС); периодических обновляемых отчётов по безопасности (ПООБ); периодических отчётов по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РООБ); материалов федерального госу-

дарственного контроля; планов управления рисками (ПУР); специальных уведомлений об экстренных проблемах безопасности [24].

Держатели регистрационных удостоверений обязаны уведомлять Росздравнадзор о серьезных нежелательных реакциях (НР) с летальным исходом или угрозой жизни в течение трёх рабочих дней; о прочих серьезных НР — в течение 15 календарных дней [24, 25]. Унификация медицинской терминологии между перечисленными источниками достигается обязательным применением словаря MedDRA

(от англ. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); при этом электронный обмен индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях осуществляется в формате ICH E2B (R3) (международный стандарт электронного обмена данными о безопасности лекарственных средств), что обеспечивает комплаентность с международными базами данных, например VigiBase Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), FAERS (от англ. *FDA Adverse Event Reporting System*), EudraVigilance Европейского агентства лекарственных средств и др. (табл. 1) [26, 27].

Таблица 1

**Международные и национальные базы данных по безопасности лекарственных средств
с открытым доступом через ресурсы сети Интернет**

Table 1

International and national drug safety databases with open online access

Страна / Регион	База данных	Ядро системы	Веб-ресурс
Международные организации			
ВОЗ	VigiBase / VigiAccess	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.vigiaccess.org/
Европейский союз	EudraVigilance (EU drug regulating authorities' pharmacovigilance)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.adrreports.eu/
Российская Федерация и ЕАЭС			
Российская Федерация	Подсистема «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://pharm.roszdravnadzor.gov.ru/
ЕАЭС	Единая информационная система ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств	Нормативная база, регулирующая требования к фармаконадзору в государствах-членах	https://eec.eaeunion.org/
Национальные системы: Европа и Северная Америка			
США	FDA adverse event reporting system (FAERS); Vaccine adverse event reporting system (VAERS)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.fda.gov/drugs; https://vaers.hhs.gov/
Канада	Canada vigilance adverse reaction online database	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.canada.ca/en/
Великобритания	MHRA: yellow card; interactive drug analysis profiles (iDAPs)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://yellowcard.mhra.gov.uk/
Франция	DATA. ANSMAgence Nationale de Securite du Medicament	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://data.ansm.sante.fr/
Нидерланды	Netherlands pharmacovigilance centre lareb database	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.lareb.nl/en
Национальные системы: Азиатско-Тихоокеанский регион			
Япония	Japanese adverse drug event report database (JADER)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.pmda.go.jp/safety/

Страна / Регион	База данных	Ядро системы	Веб-ресурс
Китай	China National ADR database system (CNADS)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.adrs.org.cn/
Республика Корея	Korea adverse event reporting system (KAERS)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.drugsafe.or.kr/
Австралия	Database of adverse event notifications (DAEN)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.tga.gov.au/safety
Новая Зеландия	Suspected medicine adverse reaction search (SMARS)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.medsafe.govt.nz/
Национальные системы: иные регионы			
Индия	Pharmacovigilance programme of India (PvPI)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://pvpi.mohfw.gov.in/
Бразилия	VigiMedSistema de notificações em vigilância sanitária (ANVISA)	Система сбора и анализа индивидуальных сообщений о НР	https://www.anvisa.gov.br/

Примечания: АИС — автоматизированная информационная система; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Управление по контролю лекарственных средств и продуктов питания США; MHRA (от англ. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) — Агентство по регулированию лекарственных средств Великобритании; ANSM (от фр. Agence Nationale de Securite du Medicament) — Национальное агентство Франции по безопасности лекарственных средств; ANVISA (от порт. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) — Национальное агентство санитарного надзора Бразилии.

Notes: AIS — automated information system; WHO — World Health Organization; EAEU — Eurasian Economic Union; FDA — Food and Drug Administration (USA); MHRA — Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (United Kingdom); ANSM — Agence Nationale de Securite du Medicament (France); ANVISA — Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brazil).

Важным каналом получения информации о НР ЛП в Российской Федерации служат спонтанные сообщения. Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, под спонтанным сообщением понимается добровольная передача специалистом системы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу в сфере фармаконадзора сведений, содержащих описание одной или нескольких НР у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, при условии что указанные сведения не получены в ходе клинического исследования или иного метода организованного сбора данных [25]. Обязанность субъектов обращения ЛС информировать о выявленных НР закреплена статьёй 64 Федерального закона № 61-ФЗ (от 12 апреля 2010 г.) «Об обращении лекарственных средств» [1]. Вместе с тем наличие нормативного требования не обеспечивает необходимого результата в полном объёме; в систематическом обзоре исследователей *Hazell L.* и *Shakir S. A.* (2006 г.), базирующемся на 37 фармакоэпидемиологических исследований из 12 стран, медиана «недоверности» информации о НР ЛП в целевых базах данных составила 94 % (межквартильный диапазон (МД): 82–98 %), что является крайне тревожным показателем [28]. Следует считать, что такое расхождение ограничивает воз-

можности объективной оценки масштаба проблемы НР и обуславливает необходимость расширения источников данных в системе фармаконадзора.

Современный «тренд» в международной практике, с точки зрения данных фармаконадзора, обуславливает обращения к данным реальной клинической практике в самом широком смысле (real-world data; RWD) [27]. В контексте нашей страны к ним можно отнести информацию гетерогенного профиля: например, данные с электронных медицинских карт пациентов (ЭМК), агрегированные в рамках Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и региональных медицинских информационных систем; сведения территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ОМС), содержащие коды диагнозов по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), объёмы оказанной помощи и данные о госпитализациях; результаты пострегистрационных исследований; материалы программ поддержки пациентов и др. источников. При этом правовой механизм работы с обезличенными массивами данных пациентов в пилотном режиме уже прописан в Федеральном законе № 258-ФЗ (от 31 июля 2020 г.) «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации» [18].

Методы искусственного интеллекта в обработке сообщений о нежелательных реакциях / Artificial intelligence in adverse drug reaction report processing

Трансформация системы фармаконадзора в сторону цифровой перестройки обусловлена ростом объёмов данных и необходимостью оперативно реагирования на «сигналы» об эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) [29]. Применение методов искусственного интеллекта (ИИ), в частности машинного обучения и систем обработки естественного языка в фармаконадзоре охватывает несколько функциональных уровней:

- автоматизированное извлечение данных из неструктурированных текстов;
- классификацию серьёзности НР;
- детекцию сигналов безопасности и обеспечение интерпретируемости алгоритмических решений для регуляторных органов [30, 31].

Согласно данным *Логиновской О. А. и соавт.*, современные информационные системы в области фармаконадзора находятся в стадии планомерного перехода от базовой автоматизации ввода данных к ИИ-моделям, осуществляющим обработку и автоматическое кодирование НР по словарю MedDRA [32].

В медицинской литературе уже верифицированы результаты применения ИИ-моделей для отдельных фармакологических групп ЛС. В недавнем исследовании *Staneckova et al.* (2024 г.) алгоритмы машинного обучения, применённые к текстовым записям электронных медицинских карт пациентов, получавших пенициллины, позволили разграничить истинную аллергическую реакцию и лекарственную непереносимость, а также стратифицировать пациентов по степени аллергического риска (мы видим потенциал для практического применения аналогичных цифровых систем в рамках автоматизированного пересмотра ошибочно выставленных аллергических диагнозов для некоторых ЛС) [33]. Другой пример: ретроспективный анализ российской базы «Фармаконадзор 2.0», проведённый *Самсоновой К. И.* и включавший 1890 спонтанных сообщений о НР фторхинолонов за период 2019–2023 гг., не выявил ни одного случая периферической нейропатии, дисгликемии, аневризмы или расслоения аорты, несмотря на то что перечисленные НР внесены в действующие инструкции по медицинскому применению [34]. В своей работе, авторы связывают полученные результаты с низкой осведомлённостью врачей о та-

ковых НР, а не с их реальным отсутствием у пациентов. В данном случае можно наглядно увидеть ограничения традиционной системы отчётности; где представленный «пропуск» клинически значимой информации определяет практическую потребность в применении методов ИИ для анализа данных фармаконадзора.

Иной подход к использованию ОЕЯ для детекции НР из неструктурированных клинических данных пациентов был представлен в ретроспективном когортном исследовании *Kawazoe et al.* (2025 г.), включающем анализ информации от 2935 пациентов, получавших антрациклины [35]. Для извлечения необходимой информации из медицинских карт пациентов учёные использовали инструменты искусственного интеллекта, а именно модель на основе BERT (от англ. *Bidirectional encoder representations from transformers*). Данная модель представляет собой архитектуру глубокого обучения, учитывающая контекстное окно одновременно слева и справа от необходимого места извлечения информации, что особенно важно для медицинских документов с неоднозначной терминологией [36, 37]. На основе данной модели авторами был разработан специализированный ОЕЯ-инструмент MedNERN, дообученный на японскоязычных медицинских текстах и настроенный на извлечение выражений, указывающих на кардиотоксичность из историй болезни, медицинских карт пациентов и другой информации. Ключевое преимущество такого подхода состоит в том, что извлечённая информация не зависела от наличия кодов МКБ-10 (то есть учитывались НР, зафиксированные в свободном тексте, но не внесённые в структурированные поля).

Параллельно в качестве перспективного инструмента активного мониторинга безопасности рассматриваются цифровые биомаркеры — объективные, непрерывно регистрируемые показатели физиологии человека, получаемые с носимых устройств [38]. Согласно определению Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА), «цифровой биомаркер» представляет собой количественно измеримый показатель физиологии и/или поведения, клиническое значение которого установлено через верифицированную связь с валидированным конечным результатом [39]. В контексте фармаконадзора данный класс инструментов потенциально может дополнять систему спонтанной отчётности. Мы видим это в следующем формате: портативные ЭКГ-системы, которые будут идентифицировать биомаркеры функционального состояния пациента в реальном времени (к примеру, для непрерывного выявления

лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT — HR, которая по данным российской базы спонтанных сообщений относится к числу клинически значимых при применении фторхинолонов и фиксируется преимущественно на стационарном этапе оказания медицинской помощи).

Перспективы и актуальные вызовы применения цифровых технологий в фармаконадзоре / Current challenges and prospects for digital technology applications in pharmacovigilance

Пострегистрационный мониторинг безопасности лекарственных препаратов (ЛП) осуществляется в условиях, принципиально отличных от регистрационных клинических исследований. Реальная популяция пациентов включает группы, систематически исключаемые из рандомизированных контролируемых исследований, например беременных, пациентов пожилого возраста, лиц с тяжёлой коморбидностью и полипрагмазией. Система спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР), составляющая основу пострегистрационного фармаконадзора, демонстрирует структурные ограничения в отношении редких НР с длительным латентным периодом: низкая частота сообщений и отсутствие знаменателя (реального числа экспонированных пациентов) не позволяют рассчитать истинную частоту встречаемости таких реакций [40]. В такой ситуации, методы анализа больших данных (*англ.* Big Data analytics) в совместном использовании с инструментами цифровых технологий могут создать методологическую основу для преодоления таковых ограничений [41].

На сегодняшний день, в рамках анализа опубликованных данных по теме настоящей работы можно увидеть интересную тенденцию: большинство исследований нацелено на решение одной узко поставленной задачи при помощи цифровых технологий (классификацию спонтанных сообщений, выявление «некорректных» и наоборот, новых данных, мониторинг социальных сетей на предмет информационных сигналов в контексте фармаконадзора и др.) и не оценивают совокупного эффекта применяемых методов на всём протяжении цикла управления безопасностью лекарственных препаратов (ЛП) [42–44]. Bate A. и Tregunno P. M. (2026 г.) в своей статье, посвящённой текущему состоянию искусственного интеллекта (ИИ) в фармаконадзоре, прямо констатируют эту закономерность и ставят вопрос о переходе от задачно-ориентированного к системному подходу [45].

В данном случае «системный подход» предполагает встраивание цифровых инструментов во все операционные уровни фармаконадзора: первичный приём и обработку ИСНР; детекцию и верификацию сигнала безопасности; оценку причинно-следственной связи (в частности, это крайне критично для оценки новых молекул и ЛС; разработку мер минимизации рисков, и др. [46, 47].

Для реализации такого охвата перспективным решением выступает концепция ИИ-агентов (*англ.* agentic AI): автономных модулей ИИ, способных взаимодействовать между собой и с детерминированными правило-ориентированными системами в рамках единого аналитического контура [47]. Принципиальное преимущество такой гибридной архитектуры состоит в том, что методы машинного обучения обеспечивают в данной ситуации «гибкость» при работе с неструктурированными данными, тогда как детерминированный компонент гарантирует воспроизводимость и прозрачность результатов, критически важных для регуляторных целей [48].

Ещё одним вызовом является автоматизация. Практическая реализация этого направления сталкивается с препятствиями двух уровней. С точки зрения технологий ключевыми остаются гетерогенность входных данных (структурированные базы ИСНР, свободный текст клинических записей (к сожалению, здесь возникают новые вызовы: идентификация почерка, мелкий шрифт, качество изображения и др.); необходимость выявления и классификации системных ошибок алгоритма в больших объёмах и обеспечение аналитической валидности применяемых моделей в условиях постоянно обновляемой доказательной базы [49].

На правовом уровне применение автоматизированных систем ограничивается требованиями надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices; GVP), стандартами обращения с персональными данными пациентов и отсутствием в большинстве юрисдикций согласованных процедур регуляторной квалификации ИИ-инструментов [50]. Nagar A. *et al.* (2025 г.), проанализировав текущее состояние регуляторного применения ИИ, выдвинули тезис о том, что рутинное использование цифровых технологий достижимо только при сочетании трёх ключевых условий: соответствия нормативным требованиям правового поля в регионе, прозрачности самих алгоритмов и непрерывной валидации [51]. Методологически сложным остаётся вопрос выявления редких нежелательных реакций (НР), в частности

при анализе данных для новых ЛП и потенциальных молекул-кандидатов.

Глобальная трансформация отрасли неизбежно влечёт за собой адаптацию персонала. Специалистам здравоохранения сегодня недостаточно обладать лишь клиническими знаниями; необходима полноценная интеграция системы обучения и развитие компетенций в области работы с цифровыми технологиями. Более того, вовлечение в процессы фармаконадзора специалистов за пределами клинической медицины (например, инженеров данных, разработчиков архитектуры ИИ-систем, специалистов по этике цифровых технологий) отражает объективное смещение логики отрасли на «кроссфункциональный» уровень, как это принято называть в фармацевтической отрасли. Задачи обеспечения безопасности ЛП последовательно приобретают характер, требующий компетенций сразу нескольких профессиональных областей.

Совокупность приведённых данных позволяет сформулировать следующий вывод: цифровые технологии обладают доказанным потенциалом для повышения операционной эффективности фармаконадзора, однако их полноценное встраивание в регуляторную практику требует пересмотра не только технических, но и организационных критериев оценки. Вопрос о том, при каких условиях автоматизированная система способна взять на себя функции, традиционно закреплённые за специали-

стом, остаётся открытым. Есть основания полагать, что ответ на данный вопрос сможет определить будущее фармацевтической области.

Заключение / Conclusion

В настоящей работе были проанализированы ключевые направления и возможности интеграции искусственного интеллекта в систему фармаконадзора. В ходе исследования выявлено, что обеспечение безопасности лекарственных средств в современную эпоху невозможно без полномасштабного внедрения цифровых решений.

Очевидно, что в настоящее время разворачивается глобальная конкурентная борьба за лидерство в области медицинских технологий. Однако успешная повсеместная интеграция ИИ-решений требует преодоления «серых зон» и системных барьеров, включая вопросы интероперабельности данных и этической ответственности.

Дальнейшее развитие отрасли в пространстве ЕАЭС невозможно без согласованных усилий междисциплинарного сообщества, направленных на создание устойчивой цифровой экосистемы. Только через синергию инновационных алгоритмов и профессиональной ответственности экспертов могут быть достигнуты новые стандарты безопасности, прозрачности и эффективности лекарственной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: Паршенков М. А — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Зырянов С. К. — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Яворский А. Н. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста рукописи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Parshenkov MA — conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication, analysed literature data, drafted the manuscript; Zyryanov SK — conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication; Yavorskiy AN — analysed and interpreted the study results and edited the manuscript.

Financing

The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паршенков Михаил Алексеевич — лаборант-исследователь ФГБУ «МНИЦ радиологии», Москва, Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку

e-mail: m.parshenkov.research@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-7170-8783

РИНЦ SPIN-код: 7012-6284

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Яворский Александр Николаевич — д. м. н., профессор, советник генерального директора, Ассоциация участников обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения «ЛЕКМЕДОБРАЩЕНИЕ», Москва, Российская Федерация

e-mail: 200-31-11@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8631-0303

РИНЦ SPIN-код: 4864-9445

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Parshenkov — Research laboratory assistant, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: m.parshenkov.research@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-7170-8783

RSCI SPIN-code: 7012-6284

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

RSCI SPIN-code: 2725-9981

Alexander N. Yavorsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director General, The Association of Participants in the Circulation of Medicines and Medical Devices «LEKME-DOBRACHENIE», Moscow, Russian Federation

e-mail: 200-31-11@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8631-0303

RSCI SPIN-code: 4864-9445

Список литературы / References

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 «On the Circulation of Medicines». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 03.04.2026.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 81 of May 19, 2022 «On Amendments to the Good Pharmacovigilance Practice Rules of the Eurasian Economic Union». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 03.04.2026.
3. Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. – 2-е изд. (исправленное и дополненное). – Москва: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2025. – 276 с. ISBN: 978-5-4465-4266-6 [Pharmacovigilance / edited by Kolbin A. S., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. – 2nd ed. (revised and supplemented). – Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2025. – 276 p. (In Russ.)].
4. Haerian K, Varn D, Vaidya S, et al. Detection of pharmacovigilance-related adverse events using electronic health records and automated methods. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Aug;92(2):228-34. doi: 10.1038/clpt.2012.54
5. Davis SE, Zabolka L, Desai RJ, et al. Use of Electronic Health Record Data for Drug Safety Signal Identification: A Scoping Review. *Drug Saf.* 2023 Aug;46(8):725-742. doi: 10.1007/s40264-023-01325-0
6. Pontes H, Clément M, Rollason V. Safety signal detection: the relevance of literature review. *Drug Saf.* 2014 Jul;37(7):471-9. doi: 10.1007/s40264-014-0180-9. PMID: 24895178
7. Sorbello A, Ripple A, Tonning J, et al. Harnessing scientific literature reports for pharmacovigilance. Prototype software analytical tool development and usability testing. *Appl Clin Inform.* 2017 Mar 22;8(1):291-305. doi: 10.4338/ACI-2016-11-RA-0188
8. Palfy E, Lewis DJ. Real-World evidence revelations: The potential of patient support programmes to provide data on medication usage. *PLoS One.* 2024 Feb 8;19(2):e0295226. doi: 10.1371/journal.pone.0295226
9. Farooq H, Niaz JS, Fakhar S, Naveed H. Leveraging digital media data for pharmacovigilance. *AMIA Annu Symp Proc.* 2021 Jan 25;2020:442-451.
10. Stergiopoulos S, Fehrle M, Caubel P, et al. Adverse Drug Reaction Case Safety Practices in Large Biopharmaceutical Organizations from 2007 to 2017: An Industry Survey. *Pharmaceut Med.* 2019 Dec;33(6):499-510. doi: 10.1007/s40290-019-00307-x. Erratum in: *Pharmaceut Med.* 2020 Feb;34(1):81. doi: 10.1007/s40290-019-00319-7
11. 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-oki.ru/farmaceuticheskaya-otrasl-4-0-cifrovaya-transformaciya>.
12. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 «On Amendments to the Federal Law On the Circulation of Medicines». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 03.04.2026.
13. Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439
14. Лепяхин В.К., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Романов Б.К. и др. История создания и развития контрольно-разрешительной системы лекарственных средств в России (25 лет со времени создания первого государственного учреждения по экспертной оценке лекарственных средств). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2016;1:3–10.

- [Lepakhin V.K., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Romanov B.K. et al. History of the establishment and development of the drug regulatory system in Russia. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2016;1:3–10. (In Russ.)]
15. Карпов О.Э., Храмов А.Е. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине. М.: ДПК Пресс, 2022. 480 с. ISBN 978-5-91976-232-4. [Karpov O.E., Khramov A.E. Information technologies, computing systems and artificial intelligence in medicine. M.: DPK Press, 2022. 480 p. (In Russ.)].
16. Пороиков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия*. 2020;66(1):30–41. DOI: 10.18097/PBMC2020660103. [Poroikov V.V. Computer-aided drug design: from the search for new pharmacological substances to systems pharmacology. *Biomedical chemistry*. 2020;66(1):30–41. (In Russ.)]
17. Указ Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490 (ред. от 15.02.2024) «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation No. 490 of October 10, 2019 (as amended on February 15, 2024) «On the development of artificial intelligence in the Russian Federation». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 02.03.2025.
18. Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации». [Federal Law No. 258-FZ of July 31, 2020 «On Experimental Legal Regimes in the Field of Digital Innovations in the Russian Federation». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 05.04.2026.
19. ПНСТ 961-2024. Системы искусственного интеллекта в здравоохранении. Этические аспекты. [PNST 961-2024. Artificial intelligence systems in healthcare. Ethical aspects. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 05.04.2026.
20. Кодекс этики применения искусственного интеллекта в сфере охраны здоровья. Версия 2.1 (утв. Межведомственной рабочей группой при Минздраве России, протокол от 14 февраля 2025 г. № 90/18-0/117). [Code of Ethics for the Application of Artificial Intelligence in Healthcare. Version 2.1 (approved by the Interdepartmental Working Group under the Ministry of Health of Russia, Minutes No. 90/18-0/117 of February 14, 2025). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 05.04.2026.
21. Amann J, Blasimme A, Vayena E, et al; Precise4Q consortium. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Nov 30;20(1):310. doi: 10.1186/s12911-020-01332-6
22. Садовская Л.Д., Тимофеева С.В. Современные технологии в фармаконадзоре. *Молодежный инновационный вестник*. 2025;14(S1):273–276. [Sadovskaya L.D., Timofeeva S.V. Modern technologies in pharmacovigilance. *Youth Innovation Bulletin*. 2025;14(S1):273–276. (In Russ.)]
23. Логинова А.Э. Современные информационные технологии при осуществлении контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств. *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2020;3:126–131. [Loginova A.E. Modern information technologies in the control and supervision of drug circulation. *Bulletin of the Lobachevsky University of Nizhny Novgorod*. 2020;3:126–131. (In Russ.)]
24. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 17 июня 2024 г. № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order of the Federal Service for Health Surveillance No. 3518 of June 17, 2024 «On Approval of the Procedure for Pharmacovigilance of Medicinal Products for Medical Use». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 05.04.2026.
25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 (в ред. от 19 мая 2022 г.) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 87 of November 3, 2016 (as amended on May 19, 2022) «On Approval of the Good Pharmacovigilance Practice Rules of the Eurasian Economic Union». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru>. Дата обращения: 05.04.2026.
26. Клубукова Д.Л., Давыдовская М.В. Внедрение международной терминологической базы MedDRA в практику фармаконадзора в Российской Федерации. *Московская медицина*. 2020;3:64. [Klubukova D.L., Davydovskaya M.V. Implementation of the international MedDRA terminology in pharmacovigilance practice in the Russian Federation. *Moscow Medicine*. 2020; 3:64. (In Russ.)]
27. Шубникова Е.В. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):309–330. DOI: 10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330. [Shubnikova E.V. Post-registration pharmacovigilance: a review of open sources of drug safety data. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2024; 12(3):309–330. (In Russ.)]
28. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003
29. Imbriani P, De Bellis M, Liantonio A, De Luca A. Investigating the Benefit-Risk Profile of Drugs: From Spontaneous Reporting Systems to Real-World Data for Pharmacovigilance. *Methods Mol Biol*. 2025; 2834:333–349. doi: 10.1007/978-1-0716-4003-6_16
30. Salas M, Petracek J, Yalamanchili P, et al. The Use of Artificial Intelligence in Pharmacovigilance: A Systematic Review of the Literature. *Pharmaceut Med*. 2022 Oct;36(5):295–306. doi: 10.1007/s40290-022-00441-z
31. Mishra HP, Gupta R. Leveraging Generative AI for Drug Safety and Pharmacovigilance. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2025;20(2):89–97. doi: 10.2174/0127724328311400240823062829
32. Логиновская О.А., Колбатов В.П., Сухов Р.В., и соавт. Новые технологии в электронных системах по фармаконадзору для держателей регистрационных удостоверений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):230–239. [Loginovskaya O.A., Kolbatov V.P., Sukhov R.V., et al. New technologies in electronic pharmacovigilance systems for marketing authorisation holders. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2022;10(3):230–239. (In Russ.)]
33. Stanekova V, Inglis JM, Lam L, et al. Improving the performance of machine learning penicillin adverse drug reaction classification with synthetic data and transfer learning. *Intern Med J*. 2024 Jul;54(7):1183–1189. doi: 10.1111/imj.16360
34. Самсонова К.И. Профиль безопасности фторхинолонов и медицинские ошибки при их применении по данным национальной базы спонтанных сообщений: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2025. [Samsonova K.I. Safety profile of fluoroquinolones and medication errors in their use according to the national spontaneous reporting database: abstract of PhD thesis. (In Russ.)].
35. Kawazoe Y, Tsuchiya M, Shimamoto K, et al. Natural language processing of electronic medical records identifies cardioprotective agents for anthracycline induced cardiotoxicity. *Sci Rep*. 2025 Feb 24;15(1):6678. doi: 10.1038/s41598-025-91187-6
36. Kawazoe Y, Shibata D, Shinohara E, et al. A clinical specific BERT developed using a huge Japanese clinical text corpus. *PLoS One*. 2021 Nov 9;16(11):e0259763. doi: 10.1371/journal.pone.0259763
37. Kim Y, Kim JH, Lee JM, et al. A pre-trained BERT for Korean medical natural language processing. *Sci Rep*. 2022 Aug 16;12(1):13847. doi: 10.1038/s41598-022-17806-8. Erratum in: *Sci Rep*. 2023 Jun 7;13(1):9290. doi: 10.1038/s41598-023-36519-0
38. Lieberwirth JK, Mittermaier M, Stern AD. Challenges and potential of using digital biomarkers in healthcare and clinical trials. *Commun Med (Lond)*. 2026 Feb 21;6(1):151. doi: 10.1038/s43856-026-01450-8
39. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and Other Tools) Resource [Электронный ресурс]. Silver Spring: Food and Drug Administration (US); Bethesda: National Institutes of Health (US), 2016. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
40. Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform*. 2021 Nov 5;22(6):bbab347. doi: 10.1093/bib/bbab347
41. Кучкаров Т.С. О методах и инструментах анализа больших данных. *Экономика и социум*. 2023;12(115)-2:837–841. [Kuchkarov T.S. On methods and tools for big data analysis. *Economy and Society*. 2023;12(115)-2:837–841 (In Russ.)]

42. Cherkas Y, Ide J, van Stekelenborg J. Leveraging Machine Learning to Facilitate Individual Case Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2022 May;45(5):571-582. doi: 10.1007/s40264-022-01163-6
43. Bergman E, Dürlich L, Arthurson V, et al. BERT based natural language processing for triage of adverse drug reaction reports shows close to human-level performance. *PLOS Digit Health.* 2023 Dec 6;2(12):e0000409. doi: 10.1371/journal.pdig.0000409
44. Aggarwal C, Bouneffouf D, Samulowitz H et al. How can AI automate end-to-end data science? *arXiv preprint arXiv:1910.14436.* 2019.
45. Bate A, Michael Tregunno P. How is AI developing in pharmacovigilance? *Ther Adv Drug Saf.* 2026 Jan 30;17:20420986251412773. doi: 10.1177/20420986251412773
46. Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, et al. The REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance (READUS-PV): Explanation and Elaboration. *Drug Saf.* 2024 Jun;47(6):585-599. doi: 10.1007/s40264-024-01423-7.
47. Введенская Е.В. Цифровые агенты в медицине: новые возможности и вызовы. *Этическая мысль.* 2024;1:115-128. DOI: 10.21146/2074-4870-2024-24-1-115-128 [Vvedenskaya E.V. Digital agents in medicine: new opportunities and challenges. *Ethical Thought.* 2024;1:115-128. (In Russ.)]
48. Milne-Ives M, de Cock C, Lim E, et al. The Effectiveness of Artificial Intelligence Conversational Agents in Health Care: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020 Oct 22;22(10):e20346. doi: 10.2196/20346
49. Kiragga AN, Iddi S, Walekhwa AW, et al. Data science without borders: bridging the divide in data science capacity across African health institutions. *Front Public Health.* 2025 Dec 5;13:1695907. doi: 10.3389/fpubh.2025.1695907
50. Ball R, Dal Pan G. "Artificial Intelligence" for Pharmacovigilance: Ready for Prime Time? *Drug Saf.* 2022 May;45(5):429-438. doi: 10.1007/s40264-022-01157-4
51. Nagar A, Gobburu J, Chakravarty A. Artificial intelligence in pharmacovigilance: advancing drug safety monitoring and regulatory integration. *Ther Adv Drug Saf.* 2025 Jul 31;16:20420986251361435. doi: 10.1177/20420986251361435



Практический опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19 и высокой коморбидностью

Абрамова А. А.¹, Зырянов С. К.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пациенты с COVID-19 и высоким индексом коморбидности Чарлсона имеют повышенный риск тяжёлого течения и летального исхода, однако данные о роли упреждающей блокады ИЛ-6 в этой группе остаются ограниченными.

Цель. Оценить влияние упреждающей терапии олокизумабом на исходы среднетяжёлого течения COVID-19 у пациентов с индексом коморбидности Чарлсона (CCI) ≥ 3 .

Материалы и методы. Ретроспективное исследование в шести стационарах РФ, включившее 213 госпитализированных пациентов со среднетяжёлым COVID-19 и CCI ≥ 3 , соответствующих единым критериям включения и исключения. Сформированы основная группа (n=134), получавшая олокизумаб в дополнение к стандартной терапии, и контрольная группа (n=79), получавшая только стандартную терапию; применение других биологических препаратов и JAK-ингибиторов исключалось. Первичной конечной точкой была госпитальная летальность, вторичными — частота и длительность перевода в ОРИТ, потребность в ИВЛ, длительность ИВЛ и госпитализации.

Результаты. В основной группе летальность была ниже (6,7 против 39,2 %; $p < 0,001$), реже требовался перевод в ОРИТ (15,7 против 53,2 %; $p < 0,001$), сократилась длительность ИВЛ (медиана 8 суток против 17 в группе контроля; $p < 0,0001$, лог-ранговый тест). Добавление олокизумаба оказалось независимым предиктором раннего завершения ИВЛ (HR=2,00; 95 % ДИ: 1,33–3,01; $p < 0,001$) и сокращения сроков госпитализации (HR=1,61; 95 % ДИ: 1,11–2,35; $p = 0,013$). Риск смерти в контрольной группе оказался выше в 10,77 раза ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов со среднетяжёлым COVID-19 и высокой коморбидностью добавление к терапии олокизумаба снижает летальность и потребность в респираторной поддержке, что обосновывает его применение в качестве упреждающей противовоспалительной стратегии.

Ключевые слова: COVID-19; олокизумаб; ингибиторы интерлейкина-6; коморбидность; противовоспалительная терапия

Для цитирования: Абрамова А. А., Зырянов С. К. Практический опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19 и высокой коморбидностью. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):52–61. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0026>. EDN: HJLGKM.

Поступила: 06.04.2026. В доработанном виде: 16.05.2026. Принята к печати: 21.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Practical experience with olokizumab in patients with COVID-19 and high comorbidity

Anna A. Abramova, Sergey K. Zyryanov

¹ Peoples' Friendship University of Russia Named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² Moscow City Health Department, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Patients with COVID-19 and a high Charlson comorbidity index have an increased risk of severe course and death, however, data on the role of proactive IL-6 blockade in this group remain limited.

Objective. To evaluate the impact of preemptive olokizumab therapy on outcomes in patients with moderate COVID-19 and a Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 3 .

Materials and methods. A retrospective study in six hospitals in the Russian Federation, which included 213 hospitalized patients with moderate COVID-19 and CCI >3 who met the uniform inclusion and exclusion criteria. The main group (n=134), who received olokizumab in addition to standard therapy, and the control group (n=79), who received only standard therapy, were formed; the use of other biological drugs and JAK inhibitors was excluded. The primary endpoint was hospital mortality, while the secondary endpoint was the frequency and duration of ICU transfer, the need for ventilation, and the duration of ventilation and hospitalization.

Results. The mortality rate was significantly lower in the main group (6.7 % vs 39.2 %; $p<0.001$). Olokizumab therapy reduced the need for ICU admission (15.7 % vs 53.2 %; $p<0.001$) and shortened mechanical ventilation duration (median duration 8 vs 17 days; $p<0.0001$, log-rank test)). Olokizumab emerged as an independent predictor of early mechanical ventilation weaning (HR=2.00; 95 % CI: 1.33–3.01; $p<0.001$) and reduced hospital stay (HR=1.61; 95 % CI: 1.11–2.35; $p=0.013$). The risk of death in the control group was 10.77 times higher ($p<0.001$).

Conclusion. In patients with moderate COVID-19 and high comorbidity burden, olokizumab therapy decreases mortality and the need for respiratory support, justifying its use as a preemptive anti-inflammatory strategy.

Keywords: COVID-19; olokizumab; interleukin-6 inhibitors; comorbidity; anti-inflammatory therapy

For citation: Abramova AA, Zyryanov SK. Practical experience with olokizumab in patients with COVID-19 and high comorbidity. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0026>. EDN: HJLGKM.

Received: 06.04.2026. **Revision received:** 16.05.2026. **Accepted:** 21.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Коморбидность является ключевым фактором, ухудшающим прогноз инфекционных заболеваний и ограничивающим выбор эффективной терапии, формируя группу наиболее уязвимых пациентов [1–3].

Доказано, что коморбидность является ключевым фактором риска тяжёлого течения COVID-19, повышая вероятность развития полиорганной недостаточности и летального исхода более чем в 1,5 раза [4]. В частности, каждое повышение индекса Чарльсона (CCI) на 1 балл ассоциировано с ростом риска неблагоприятного исхода на 16 % [5].

Патогенез тяжелого COVID-19 обусловлен развитием цитокинового шторма, где интерлейкин-6 (ИЛ-6) выступает ключевым медиатором и напрямую коррелирует с риском неблагоприятного исхода [6]. Развитие цитокинового шторма у коморбидных пациентов ассоциировано с более высоким риском острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и летального исхода. [7, 8]. При этом ключевым принципом ведения коморбидных пациентов становится рациональное и профилактическое назначение фармакотерапии [2].

В этой связи ранняя блокада ИЛ-6 рассматривается как инструмент контроля чрезмерной воспалительной активности и предотвращения прогрессирования заболевания [9]. Ингибиторы ИЛ-6 (блокаторы рецепторов и прямой ингибитор олокизумаб) при раннем назначении купируют цитокиновый шторм, что легло в основу концепции упреждающей

терапии [10]. Убедительные данные также продемонстрированы при раннем назначении, в том числе среди лиц с тяжёлой коморбидностью [11].

Олокизумаб, в основе которого лежит прямое связывание ИЛ-6, обеспечивает более селективное подавление провоспалительного сигнала у пациентов с COVID-19 при наличии факторов риска прогрессии заболевания [9, 12, 13, 14, 15].

При этом в литературе всё ещё недостаточно информации о результатах назначения олокизумаба пациентам со среднетяжёлым течением и отягощённым коморбидным фоном заболевания в условиях реальной клинической практики, что делает получение новых данных в этой популяции крайне актуальным и ценным для дальнейшего совершенствования стандартов терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

Выполнен ретроспективный анализ случаев среднетяжёлого COVID-19 у пациентов с индексом Чарльсона ≥ 3 (июнь 2020 — декабрь 2021). Для количественной оценки коморбидности применён индекс Charlson Comorbidity Index (CCI) без учёта возрастных баллов (*Charlson ME et al.*, 1987 г.) [16], возраст выступал отдельной ковариатой в статистических моделях.

В настоящее исследование было включено 213 пациентов, разделённых на две группы: основная (n=134), получавшая олокизумаб в дополнение к стандартной терапии (согласно ВМР), и контрольная (n=79) — только стандартную терапию. При-

менение других биологических препаратов и JAK-ингибиторов в обеих группах исключалось.

Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов был проведён на основании 6 профильных стационаров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Тверь, Казань, Челябинск, Уфа) за период июнь 2020 — декабрь 2021 гг.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РУДН (протокол №12 от 16.02.2023) и выполнено ретроспективно, без получения информированного согласия.

Характеристика выборки. В исследование включены госпитализированные пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19 среднетяжёлого течения, имеющие выраженную коморбидность (индекс Чарлсона ≥ 3) и показания к упреждающей противовоспалительной терапии.

Критерии включения: наличие инфильтративных изменений в легких и присутствие не менее двух следующих признаков: $SpO_2 \leq 97\%$, СРБ >15 мг/л, лихорадка $>37,5^\circ\text{C}$ (более 3 дней), лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лимфопения ($<2,0 \times 10^9/\text{л}$).

Критерии исключения: начало ИВЛ до назначения терапии, применение глюкокортикостероидов или других иммуносупрессоров (включая ингибиторы ИЛ-6 и JAK) на догоспитальном этапе, а также неполнота медицинской документации.

Конечные точки. Первичная конечная точка определялась как госпитальная летальность от всех причин. Вторичные точки: частота перевода в ОРИТ и длительность пребывания там; потребность в ИВЛ и её продолжительность; общая длительность госпитализации.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием анали-

тической программы R (версия 4.3.1), применялись методы оценки выживаемости Каплана-Майера, пропорциональные рисковые модели Кокса, а также многофакторные статистические модели для корректировки по основным ковариатам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Из общего массива данных ($n=2261$) в итоговый анализ включён 213 пациентов, соответствовавших критериям отбора (рис. 1).

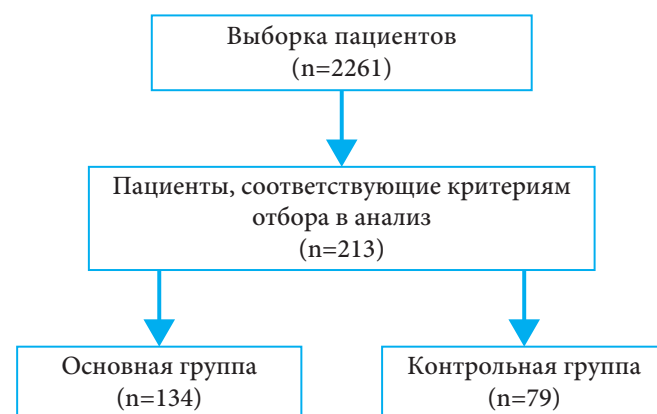


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

Fig. 1. Distribution of patients in the study

Группы были сопоставимы по полу, исходному поражению лёгких (КТ) и индексу коморбидности, однако пациенты контрольной группы были достоверно старше ($p < 0,001$) и имели более низкий ИМТ ($p=0,008$). Подробная характеристика представлена в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и исходные характеристики пациентов

Table 1

Demographic and baseline characteristics of patients

Показатель	Основная группа (среднее $\pm$ SD; медиана [МКИ]; мин — макс)	Контрольная группа (среднее $\pm$ SD; медиана [МКИ]; мин — макс)	p (критерий)
Возраст (лет)	64,01 $\pm$ 11,94; 65 [57,25–70]; 32–92	73,01 $\pm$ 10,00; 74 [68–80,5]; 44–93	<0,001 , t-тест
ИМТ (кг/м ²)	32,8 $\pm$ 5,19; 32,98 [29,45–35,66]; 17,17–55,33	30,89 $\pm$ 6,17; 29,67 [26,55–35,04]; 17,3–44,17	0,008 , Манн-Уитни
Температура тела ($^\circ\text{C}$)	37,41 $\pm$ 0,77; 37,3 [36,8–38,0]; 36,2–39,5	37,75 $\pm$ 0,62; 37,8 [37,3–38,0]; 36,4–39,4	0,001 , Манн-Уитни

Показатель	Основная группа (среднее $\pm$ SD; медиана [МКИ]; мин — макс)	Контрольная группа (среднее $\pm$ SD; медиана [МКИ]; мин — макс)	p (критерий)
ЧДД (в мин)	19,96 $\pm$ 2,17; 20 [18–21,75]; 16–26	20,87 $\pm$ 2,43; 21 [19–22]; 16–28	0,012 , Манн-Уитни
Сатурация (%)	94,66; 95 [94–96]; 83–99	93,56; 94 [92–95]; 83–98	<0,001 , Манн-Уитни
Женщины (%)	67,9 % (n=91)	69,6 % (n=55)	0,879, Фишер
Мужчины (%)	32,1 % (n=43)	30,4 % (n=24)	0,879, Фишер
КТ-0 (%)	3 % (n=4)	1,3 % (n=1)	0,25, Фишер
КТ-1 (%)	35,1 % (n=47)	35,4 % (n=28)	0,25, Фишер
КТ-2 (%)	56 % (n=75)	49,4 % (n=39)	0,25, Фишер
КТ-3 (%)	6 % (n=8)	12,7 % (n=10)	0,25, Фишер
КТ-4 (%)	0 %	1,3 % (n=1)	0,25, Фишер

Примечания: SD — стандартное отклонение; МКИ — межквартильный интервал. Статистически значимые различия выделены жирным цветом.

Notes: SD — standard deviation; IQR — interquartile range. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Таблица 2

Клинические исходы в подгруппах пациентов

Table 2

Clinical outcomes in patient subgroups

Показатель	Основная группа (n=134)	Контрольная группа (n=79)	p
Летальность, n (%)	9 (6,7 %)	31 (39,2 %)	< 0,001 ¹
Перевод в ОРИТ, n (%)	21 (15,7 %)	42 (53,2 %)	< 0,001 ¹
Потребность в ИВЛ, n (%)	120 (89,6 %)	67 (84,8 %)	0,386 ¹
Длительность ИВЛ, дни Me [Q1; Q3]	8 [6,8–12,3]	13 [7–17]	0,005 ²
Длительность в ОРИТ, дни Me [Q1; Q3]	9 [5–10]	6,5 [3–10]	0,338 ²
Общая длительность госпитализации, дни Me [Q1; Q3]	11 [8–15]	13 [10–16]	0,087 ²

Примечания: ¹ — точный тест Фишера; ² — U-критерий Манна-Уитни; Me — медиана; Q1 — нижний квартиль (25 %); Q3 — верхний квартиль (75 %). Статистически значимые различия выделены жирным цветом.

Notes: ¹ — Fisher's exact test; ² — Mann-Whitney U-test; Me — median; Q1 — lower quartile (25 %); Q3 — upper quartile (75 %). Statistically significant differences are highlighted in bold.

При поступлении в стационар группы были сопоставимы по основным лабораторным показателям (лейкоциты, лимфоциты, СРБ, ферритин, Д-димер, фибриноген, прокальцитонин, ИЛ-6; $p > 0,05$). Единственным исключением стал уровень лактата, который был достоверно выше в контрольной группе (447 против 425 Ед/л; $p = 0,015$, U-критерий Манна-Уитни).

Сравнительный анализ исходов продемонстрировал статистически значимое преимущество терапии олокизумабом. В основной группе отмечено 6-кратное снижение летальности ($p < 0,001$) и 3-кратное

снижение частоты перевода в ОРИТ ($p < 0,001$). Хотя частота потребности в ИВЛ между группами не различалась, длительность респираторной поддержки у пациентов, получавших олокизумаб, была достоверно меньше ($p = 0,005$). Подробные данные представлены в табл. 2.

Анализ выживаемости (метод Каплана-Майера) подтвердил, что терапия олокизумабом достоверно сокращает время до выписки ($p = 0,0014$, лог-ранговый тест): медиана госпитализации составила 11 дней против 15 дней в контроле (рис. 2).

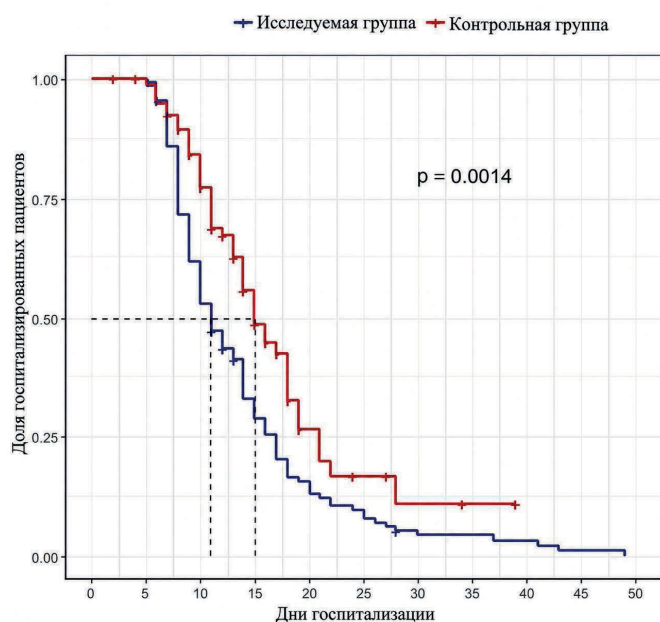


Рис. 2. Каплан-Майер кривые, иллюстрирующие длительность госпитализации у пациентов с COVID-19 и высоким индексом коморбидности Чарлсона ($CCI \geq 3$) в сравниваемых группах

Fig. 2. Kaplan-Meier curves illustrating the length of hospitalization in patients with COVID-19 and a high Charlson comorbidity index ($CCI \geq 3$) in the compared groups

Анализ выживаемости показал, что терапия олокизумабом значительно ускоряет прекращение ИВЛ ($p < 0,0001$, лог-ранговый тест). Медиана длительности в основной группе составила 8 суток против 17 суток в контроле (рис. 3).

По данным регрессионного анализа Кокса (табл. 3), включение олокизумаба в терапию является

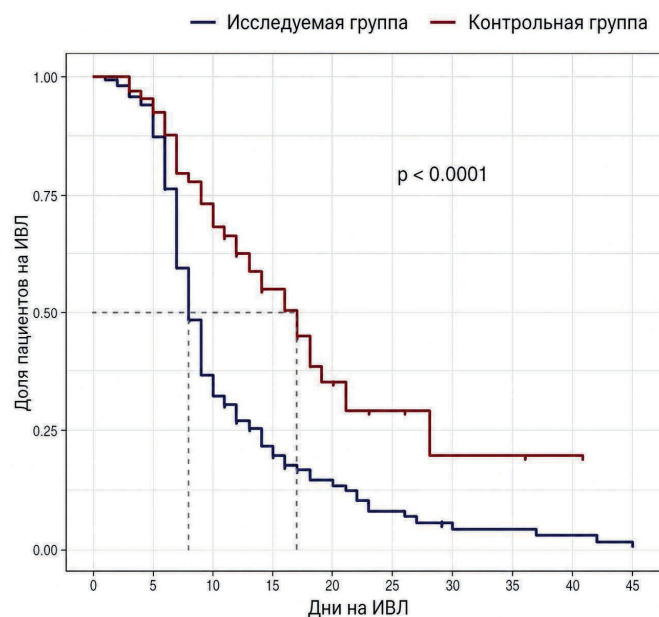


Рис. 3. Каплан-Майер кривые, отражающие длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у пациентов с COVID-19 и индексом коморбидности Чарлсона ($CCI \geq 3$)

Fig. 3. Kaplan-Meier curves reflecting the duration of mechanical ventilation in patients with COVID-19 and the Charlson comorbidity index ($CCI \geq 3$)

ся независимым предиктором раннего прекращения ИВЛ, повышая вероятность этого события в 2 раза ($HR=2,00$; $p < 0,001$). Возраст пациента, напротив, оказывал негативное влияние: каждый год жизни снижал вероятность прекращения ИВЛ на 2 % ($HR=0,98$; $p=0,017$). Влияние пола, ИМТ и индекса коморбидности не достигло статистической значимости.

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа факторов, влияющих на длительность искусственной вентиляции лёгких по регрессионной модели Кокса

Table 3

Results of a multifactorial analysis of factors affecting the duration of mechanical ventilation using the Cox regression model

Переменная	Категория/ единица	HR (95 % ДИ)	p-значение
Терапия	Основная группа	2,00 (1,33–3,01)	<0,001
	Контрольная группа	1,00 (реф.)	-
Пол	мужской	0,91 (0,63–1,31)	0,603
Возраст	за 1 год	0,98 (0,96–1,00)	0,017
Индекс массы тела	за 1 кг/м ²	0,98 (0,95–1,01)	0,295
Индекс коморбидности Чарлсона	за 1 балл	0,88 (0,70–1,12)	0,302

Примечания: HR (hazard ratio) — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; статистически значимые p-значения выделены жирным шрифтом.

Notes: HR (hazard ratio) — risk ratio; CI — confidence interval; statistically significant p-values are highlighted in bold.

Добавление к терапии олокизумаба ассоциировалось с повышением вероятности более быстрой выписки на 61 % (HR=1,61; $p=0,013$) независимо от других факторов. Демографические и лабораторные показатели (возраст, пол, СРБ, лимфоциты) не оказывали значимого влияния на длительность пребывания в стационаре (табл. 4).

Логистическая регрессия выявила два независимых фактора риска: отсутствие терапии олокизумабом повышало риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 6 раз (OR=6,17; $p<0,001$), а каждый дополнительный балл по шкале коморбидности увеличивал риск в 1,7 раза (OR=1,71; $p=0,004$) (табл. 5).

Таблица 4

Результаты многофакторного регрессионного анализа (модель Кокса) факторов, влияющих на длительность госпитализации у пациентов

Table 4

Results of multifactorial regression analysis (Cox's model) of factors influencing the length of hospitalization in patients

Фактор	Категория / Единица	HR (95 % ДИ)	р-значение
Терапия	Основная группа	1,61 (1,11–2,35)	0,013
	Контрольная группа	1,00 (реф.)	-
Возраст	за 1 год	0,99 (0,98–1,01)	0,324
Пол	мужской	0,95 (0,66–1,36)	0,766
ИМТ	за 1 кг/м ²	1,00 (0,97–1,03)	0,902
С-реактивный белок	за 1 мг/л	1,00 (0,99–1,00)	0,302
Лимфоциты	за 10 ⁹ /л	1,04 (0,79–1,38)	0,761
Лейкоциты	за 10 ⁹ /л	0,97 (0,91–1,03)	0,294

Примечания: HR (hazard ratio) — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; статистически значимые р-значения выделены жирным шрифтом.

Notes: HR (hazard ratio) — risk ratio; CI — confidence interval; statistically significant p-values are highlighted in bold.

Таблица 5

Анализ предикторов перевода в ОРИТ по результатам логистической регрессии

Table 5

Analysis of predictors of ICU transfer based on the results of logistic regression

Переменная	Категория / единица	OR (95 % ДИ)	р-значение
Терапия	Контрольная группа	6,17 (3,04–13,06)	<0,001
	Основная группа	1,00 (реф.)	—
Индекс коморбидности Чарлсона	за 1 балл	1,71 (1,19–2,48)	0,004
Возраст	за 1 год	1,03 (0,99–1,06)	0,123
ИМТ	за 1 кг/м ²	1,05 (0,99–1,12)	0,101
Пол	мужской	1,22 (0,57–2,55)	0,608

Примечания: OR (odds ratio) — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; статистически значимые р-значения выделены жирным шрифтом.

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; statistically significant p-values are highlighted in bold.

Прогностические возможности модели были оценены по ROC-кривой (AUC = 0,78), чувствительность 76 % и специфичность 69 % (рис. 4).

Отсутствие терапии олокизумабом было ассоциировано с почти 11-кратным повышением риска летального исхода (OR=10,77; $p<0,001$). Также значи-

мыми факторами риска оказались возраст, индекс коморбидности (2-кратный рост риска на каждый балл) и ИМТ. Лабораторные маркеры и пол не оказывали достоверного влияния на выживаемость (табл. 6).

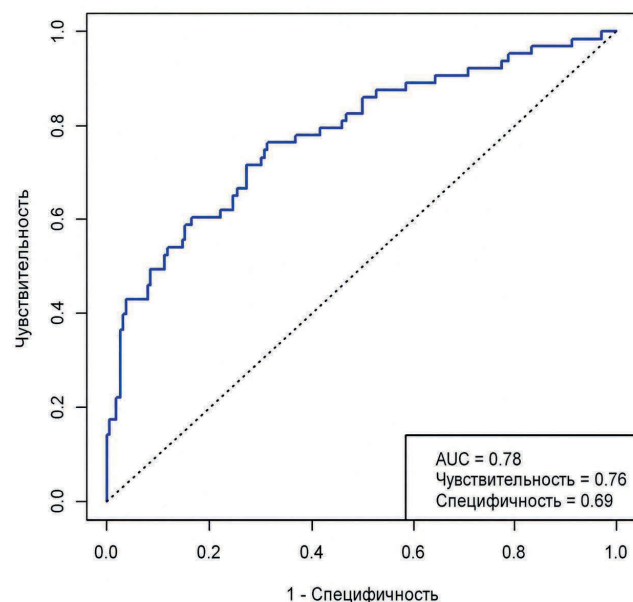


Рис. 4. ROC-кривая прогностической модели перевода в ОРИТ Чувствительность — 76 %, специфичность — 69 %.
Fig. 4. ROC curve of the prognostic ICU transfer model Sensitivity — 76 %, specificity — 69 %.

Модель демонстрирует высокое качество классификации (чувствительность — 82 %, специфичность — 92 %), рис. 5.

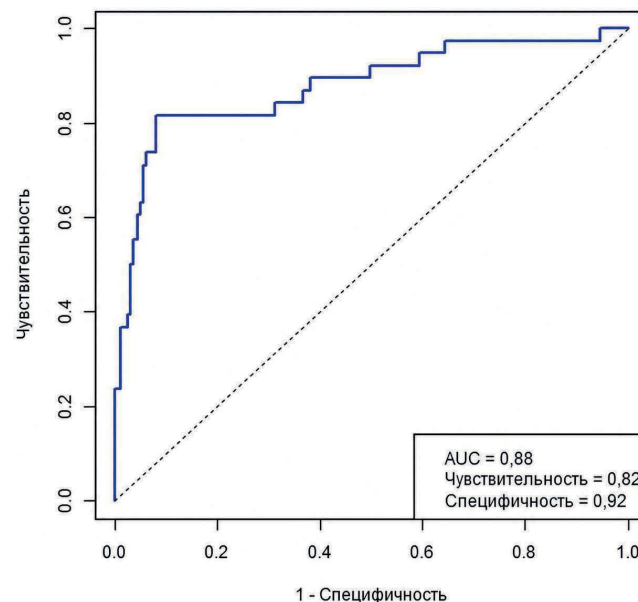


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели летального исхода
Fig. 5. ROC curve of the prognostic model of death

Анализ факторов, ассоциированных с летальным исходом
по данным логистической регрессионной модели

Таблица 6

Analysis of factors associated with death according to the logistic regression model

Table 6

Фактор	Категория / единица	OR (95 % ДИ)	p-значение
Терапия	Контрольная группа	10,77 (3,88–34,54)	<0,001
	Основная группа	1,00 (реф.)	—
Индекс коморбидности Чарлсона	за 1 балл	2,03 (1,30–3,32)	0,003
Возраст	за 1 год	1,07 (1,02–1,13)	0,009
ИМТ	за 1 кг/м ²	1,10 (1,02–1,20)	0,018
Пол	мужской	0,97 (0,32–2,78)	0,960
Лейкоциты	за 10 ⁹ /л	1,13 (0,98–1,33)	0,122
Лимфоциты	за 10 ⁹ /л	0,47 (0,19–1,14)	0,102
С-реактивный белок	за 1 мг/л	1,01 (1,00–1,02)	0,100

Примечания: OR (odds ratio) — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; статистически значимые p-значения выделены жирным шрифтом.

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; statistically significant p-values are highlighted in bold.

Обсуждение / Discussion

Наше исследование подтвердило высокую эффективность олокизумаба у пациентов с высокой коморбидностью ($CCI \geq 3$). Терапия достоверно снижала летальность, потребность в ИВЛ и частоту перевода в ОРИТ. Полученные данные согласуются с результатами крупных международных исследований ингибиторов ИЛ-6, где раннее назначение препаратов этой группы приводило к снижению смертности (27 против 36 % в контроле) и улучшению прогноза, особенно у лиц с сопутствующей патологией [17–19]. Российские исследования также отмечают эффективность олокизумаба, указывая на быстрый клинический ответ, снижение маркеров воспаления (СРБ) и достоверное уменьшение частоты неблагоприятных исходов [20].

Важно подчеркнуть, что олокизумаб отличается оригинальным механизмом связывания с ИЛ-6, что теоретически может способствовать более выраженному подавлению цитокинового шторма [21].

Прямое ингибирование ИЛ-6 позволяет снизить уровень свободного провоспалительного цитокина в крови, в то время как ингибиторы рецептора ИЛ-6 (ИЛ-6Р) приводят к многократному повышению его сывороточной концентрации [22]. Сравнительный анализ показал, что различные механизмы блокады сигнального пути ИЛ-6 приводят к различным изменениям в Т-клеточном звене иммунитета. Учитывая центральную роль ИЛ-6 в каскаде развития цитокинового шторма при COVID-19, способность олокизумаба непосредственно связывать и нейтрализовать циркулирующий ИЛ-6 может обеспечивать более эффективное подавление провоспалительного каскада [23, 24]. Это может частично объяснять благоприятные клинические эффекты, продемонстрированные в данном исследовании, включая снижение летальности и потребности в респираторной поддержке у пациентов с высокой коморбидной нагрузкой.

Несмотря на противоречивость данных некоторых исследований, метаанализы связывают вариабельность эффекта с гетерогенностью выборок и временем терапии. Современное видение подчеркивает необходимость раннего, персонализированного назначения ингибиторов ИЛ-6 именно в группах высокого риска, что подтверждается нашими результатами у пациентов с $CCI \geq 3$ [19, 25].

Таким образом, настоящее исследование в условиях реальной клинической практики подтверждает преимущества включения олокизумаба в схемы

терапии COVID-19 у коморбидных пациентов [26]. Снижение риска критических исходов обосновывает целесообразность ранней патогенетической терапии в данной популяции и диктует необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения профиля эффективности.

Включение олокизумаба в протоколы ведения пациентов с COVID-19 в многопрофильных и инфекционных стационарах может способствовать сокращению длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ, что приведёт к снижению нагрузки на отделения реанимации и уменьшению затрат на ведение таких пациентов. Ожидаемое сокращение длительности ИВЛ более чем в 2 раза (с 17 до 8 суток) позволит освободить ресурсы респираторного оборудования для других целей, а снижение частоты переводов в ОРИТ на 37,5 % оптимизирует использование коечного фонда реанимационных отделений в условиях эпидемических подъёмов заболеваемости.

Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование имеет ретроспективный дизайн и опора на данные медицинской документации снижают степень контроля над потенциальными смешивающими факторами. В исследование включены пациенты из разных стационаров, что повышает внешнюю валидность результатов, однако возможны различия между центрами в диагностических и лечебных подходах, которые могли дополнительно влиять на полученные исходы.

Заключение / Conclusion

У госпитализированных пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 и выраженной коморбидностью включение олокизумаба в стандартную терапию ассоциируется со значимым снижением госпитальной летальности и частоты перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Терапия олокизумабом способствует более раннему прекращению искусственной вентиляции лёгких и сокращению длительности госпитализации независимо от возраста, индекса коморбидности и других основных клинико-лабораторных показателей. Напротив, отсутствие олокизумаба в схеме лечения остаётся одним из ключевых предикторов неблагоприятных исходов, что подчёркивает потенциал препарата как элемента упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов высокого риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Абрамова А. А. — написание текста, анализ данных, интерпретация результатов; Зырянов С. К. — дизайн исследования, редактирование, интерпретация данных, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамова Анна Андреевна — аспирант, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: 1142220117@rudn.ru

ORCID ID: 0009-0003-5739-4610

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; главный внештатный специалист по клиническим исследованиям ДЗМ, Москва, Российская Федерация

e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

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. Abramova A. A. — writing the text, data analysis, interpretation of results; Zyryanov S. K. — study design, editing, data interpretation, final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Abramova — Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: 1142220117@rudn.ru

ORCID ID: 0009-0003-5739-4610

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Chief Clinical Research Specialist, Department of Health of the City of Moscow, Russian Federation

e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

RSCI SPIN-code: 2725-9981

Список литературы / References

1. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., и др. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский совет*. 2022;16(6):44-49. [Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., et al. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):44-49. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49 EDN: RSITDA
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996 EDN: AVZLPJ
3. Кабаева Е.Н., Якушин М.А., Воробьева А.В., и др. Эпидемиологические особенности коморбидности COVID-19. *Здоровье мегаполиса*. 2023;4(4):15-22. [Kabaeva EN, Yakushin MA, Vorobeva AV, et al. Epidemiological Specificity of COVID-19 Comorbidity. *City Healthcare*. 2023;4(4):15-22. (In Russ.).] DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i4-15-22 EDN: IFVFN
4. Калашников Е.С., Шаповалова М.А., Полунина Е.А. Коморбидный фон как фактор риска неблагоприятного исхода при COVID-19. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024;1:33-36. [Kalashnikov E.S., Shapovalova M.A., Polunina E.A.. Komorbidnyy fon kak faktor riska neblagopriyatnogo iskhoda pri COVID-19. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;1:33-36 (In Russ.).] DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-33-36 EDN: LNVCRG
5. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, et al. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-2109. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.022
6. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
7. Di Salvo E, Di Gioacchino M, Tonacci A, et al. Alarmins, COVID-19 and comorbidities. *Ann Med*. 2021;53(1):777-785. DOI: 10.1080/07853890.2021.1921252
8. Almada L, Angiolini SC, Dho ND, et al. Different cytokine and chemokine profiles in hospitalized patients with COVID-19 during the first and second outbreaks from Argentina show no association with clinical comorbidities. *Front Immunol*. 2023;14:1111797. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1111797
9. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей

- противовоспалительной терапии при COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):4-16. [Zyryanov SK, Butranova OI, Abramova AA. Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika=Good Clinical Practice*. 2024;(1):4-16. (In Russ.).] DOI: 10.37489/2588-0519-2024-1-4-16 EDN: DSVZBR
10. Ломакин Н.В., Бакиров Б.А., Мусаев Г.Х., и др. Клиническая эффективность ингибирования рецептора интерлейкина-6 при COVID-19 левилимабом и перспективы его применения при синдроме высвобождения цитокинов другой этиологии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(4):446-459. [Lomakin NV, Bakirov BA, Musaev GKh, et al. Clinical efficacy of interleukin-6 receptor inhibition in COVID-19 with levilimab and prospects for its use in cytokine release syndrome of other etiology. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2022;22(4):446-459. (In Russ.).] DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-446-459 EDN: AQPNUQ
11. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
12. Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., и др. Эффективность применения блокаторов интерлейкина-6 в терапии новой коронавирусной инфекции. *Практическая пульмонология*. 2023;(1):44-50. [Demko IV, Gordeeva NV, Kraposhina AYU, et al. Efficacy of interleukin-6 blockers in the treatment of new coronavirus infection. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2023;(1):44-50. (In Russ.).] DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12860
13. Фомина Д.С., Андреев С.С., Андренова Г.В., и др. Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжёлого течения с факторами риска прогрессии. *Пульмонология*. 2023;33(5):623-632. [Fomina DS, Andreev SS, Andrenova GV, et al. Efficacy of olokizumab therapy in patients with mild or moderate COVID-19 with risk factors for progression. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):623-632. (In Russ.).] DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632 EDN: ADRCLK
14. Гома Т.В., Калягин А.Н., Рыжкова О.В., и др. Эффективность олокизумаба в лечении пациентов с COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):86-95. [Goma TV, Kalyagin AN, Ryzhkova OV, et al. Efficacy of olokizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):86-95. (In Russ.).] DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.9 EDN: OTXFRD
15. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., и др. Опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):148-154. [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(12):148-154. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522 EDN: DVKXDJ
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
17. Sarhan RM, Madney YM, Abou Warda AE, et al. Therapeutic efficacy, mechanical ventilation, length of hospital stay, and mortality rate in severe COVID-19 patients treated with tocilizumab. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14079. DOI: 10.1111/ijcp.14079
18. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
19. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
20. Новиков П.И., Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;32(2):51-56. [Novikov P, Brovko M, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;32(2):51-56. (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2022-2-51-56 EDN: UCHWCU
21. Шестерня П.А., Загребнева А.И., Антипова О.В., и др. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. *Современная ревматология*. 2025;19(2):39-49. [Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, et al. Use of the direct interleukin 6 inhibitor olokizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world clinical practice data. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2025;19(2):39-49. (In Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49 EDN: LDOYGO
22. Liang P, Li Y, Meng L, et al. Prognostic significance of serum interleukin-6 in severe/critical COVID-19 patients treated with tocilizumab: a detailed observational study analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):29634. DOI: 10.1038/s41598-024-81028-3
23. Yang L, Xie X, Tu Z, et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):255. DOI: 10.1038/s41392-021-00679-0
24. Speake C, Habib T, Lambert K, et al. IL-6-targeted therapies to block the cytokine or its receptor drive distinct alterations in T cell function. *JCI Insight*. 2022;7(22):e159436. DOI: 10.1172/jci.insight.159436
25. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
26. Topolyanskaya SV, Rachina SA, Lytkina KA, et al. Interleukin-6 inhibitor olokizumab in hospitalized adults with moderate COVID-19: results of a single-center observational study. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2024;66(4):453-459. DOI: 10.18502/wkmj.v66i4.17780



Оптимизация стартовой эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей у госпитализированных пациентов на основе локального микробиологического мониторинга

Кетова Г. Г., Шамина О. М., Золотова Е. Ю., Паутова Е. П.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) остаются одними из наиболее распространённых бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов. Рост антибиотикорезистентности, особенно среди штаммов *Escherichia coli*, значительно затрудняет выбор эффективной эмпирической терапии.

Цель — повышение эффективности стартового лечения ИМП у госпитализированных пациентов на основе локального микробиологического мониторинга и современных клинических рекомендаций.

Методы. Проведён аналитический обзор международных (IDSA, EAU) и российских клинических рекомендаций (2023–2025 гг.), а также ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов терапевтического отделения с подтверждёнными ИМП. Оценивались демографические характеристики, структура возбудителей, профили антибиотикорезистентности (по критериям EUCAST/CLSI) и стартовая эмпирическая терапия.

Результаты. Доминирующим возбудителем являлась *E. coli* (≈70 % изолятов), демонстрировавшая 100 % устойчивость к ципрофлоксацину и цефотаксиму при сохранении чувствительности к нитрофурантоину, амоксициллин/клавуланату, аминогликозидам и карбапенемам. У 46 % штаммов *E. coli* отмечена устойчивость к ампициллину. Выявлены случаи неадекватной эмпирической терапии, особенно при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами. Средний возраст пациентов составил 72 года, большинство имело множественную коморбидность (артериальная гипертензия — 95 %, сахарный диабет — 32,5 %). На основе полученных данных разработан структурированный клинический алгоритм, включающий стратификацию риска, диагностические этапы, правила выбора стартового антибиотика и критерии привлечения специалистов. Алгоритм интегрирован в зарегистрированный Telegram-чат-бот по антимикробной терапии (свидетельство № RU 2024614994).

Заключение. Применение локального микробиологического мониторинга и структурированного алгоритма повышает обоснованность эмпирической антибактериальной терапии ИМП, снижает вероятность неадекватных назначений и способствует рациональному использованию антимикробных препаратов в условиях стационара. Представленный подход соответствует действующим клиническим рекомендациям и может быть рекомендован для внедрения в систему поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей; антимикробная резистентность; эмпирическая антибактериальная терапия; микробиологический мониторинг; стратификация риска; алгоритм терапии; системная поддержка принятия решений

Для цитирования: Кетова Г. Г., Шамина О. М., Золотова Е. Ю., Паутова Е. П. Оптимизация стартовой эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей у госпитализированных пациентов на основе локального микробиологического мониторинга. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):62–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0027>. EDN: OIRBHN.

Поступила: 17.02.2026. В доработанном виде: 21.05.2026. Принята к печати: 25.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

**Optimization of initial empiric therapy for urinary tract infections
in hospitalized patients based on local microbiological surveillance**

Galina G. Ketova, Olga M. Shamina, Elena Yu. Zolotova, Ekaterina P. Pautova
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. Urinary tract infections (UTIs) remain among the most common bacterial infections in hospitalized patients. The increasing antimicrobial resistance, particularly among *Escherichia coli* strains, significantly complicates the selection of effective empiric therapy.

Objective. To improve the effectiveness of initial UTI treatment in hospitalized patients based on local microbiological surveillance and current clinical guidelines.

Methods. An analytical review of international (IDSA, EAU) and Russian clinical guidelines (2023–2025) was conducted, along with a retrospective analysis of 40 medical records of inpatients with confirmed UTIs. Demographic characteristics, pathogen distribution, antimicrobial resistance profiles (according to EUCAST/CLSI criteria), and initial empiric therapy were assessed.

Results. The predominant pathogen was *E. coli* (≈70 % of isolates), demonstrating 100 % resistance to ciprofloxacin and cefotaxime, while retaining susceptibility to nitrofurantoin, amoxicillin/clavulanate, aminoglycosides, and carbapenems. Ampicillin resistance was observed in 46 % of *E. coli* strains. Cases of inadequate empiric therapy were identified, particularly in infections caused by ESBL-producing strains. The mean patient age was 72 years, with the majority having multiple comorbidities (hypertension — 95 %, diabetes mellitus — 32.5 %). Based on the findings, a structured clinical algorithm was developed, including risk stratification, diagnostic steps, empiric antibiotic selection rules, and criteria for specialist consultation. The algorithm has been integrated into a registered Telegram-based antimicrobial therapy decision-support chatbot (certificate No. RU 2024614994).

Conclusion. The implementation of local microbiological surveillance and a structured algorithm improves the rationale of empiric antibacterial therapy for UTIs, reduces the likelihood of inappropriate prescriptions, and promotes rational antimicrobial use in hospital settings. The proposed approach aligns with current clinical guidelines and can be recommended for integration into clinical decision support systems.

Keywords: urinary tract infections; antimicrobial resistance; empiric antibiotic therapy; microbiological surveillance; risk stratification; treatment algorithm; clinical decision support systems

For citation: Ketova GG, Shamina OM, Zolotova EYu, Pautova EP. Optimization of initial empiric therapy for urinary tract infections in hospitalized patients based on local microbiological surveillance. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):62–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0027>. EDN: OIRBHN.

Received: 17.02.2026. **Revision received:** 21.05.2026. **Accepted:** 25.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу самых распространённых бактериальных инфекций: ежегодно ими страдают около 150 млн человек в мире [1]. С возрастом риск ИМП существенно возрастает; по некоторым данным, более 50–60 % взрослых переносят ИМП хотя бы раз в жизни [1]. Проблема ИМП имеет особую актуальность в стационарах: это одни из наиболее частых госпитальных инфекций, особенно у пациентов с катетерами и коморбидностью, и нередко ведут к тяжёлым осложнениям (острый пиелонефрит, сепсис, связанный с ИМП) [2]. Ситуация усугубляется растущей антимикробной резистентностью возбудителей, которая осложняет выбор терапии и приводит к увеличению заболеваемости и смертности

[3, 4]. Одновременно нерациональное применение антибиотиков (например, чрезмерное назначение при бессимптомной бактериурии) способствует селекции устойчивых штаммов [5]. Таким образом, для улучшения исходов требуется интегрированный подход, включающий локальный микробиологический мониторинг и следование актуальным клиническим рекомендациям [6–9, 10, 11, 12].

Цель и задачи / Aim and Objectives

Целью данной работы стало повышение эффективности лечения ИМП у госпитализированных пациентов на основе анализа локальных данных микробиологического мониторинга и современных клинических рекомендаций. Для достижения цели поставлены следующие задачи: (1) провести обзор

литературы и международных/российских рекомендаций 2023–2025 гг. по лечению ИМП; (2) проанализировать данные локального микробиологического мониторинга: этиологическую структуру возбудителей ИМП в стационаре и их чувствительность к антибиотикам; (3) сопоставить международные и российские подходы к терапии, включая стратегии стартовой (эмпирической) антибиотикотерапии; (4) разработать практический клинический алгоритм стратификации пациентов и выбора начальной терапии, учитывающий факторы риска и локальные профили резистентности; (5) обеспечить соответствие алгоритма принципам антибиотикотерапии (доказательная база, визуальная наглядность, юридическая обоснованность) и рассмотреть возможность его цифровой реализации — интеграция в существующий Telegram-чат-бот по антимикробной терапии («АМТ», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2024614994 от 21.02.2024) и последующее возможное размещение в системах поддержки принятия врачебных решений (например, AMRnote).

Методы / Methods

Проведён всесторонний обзор источников за 2023–2025 гг., включая международные руководства (например, IDSA — Infectious Diseases Society of America; EAU — Европейская урологическая ассоциация) и отечественные клинические рекомендации Минздрава РФ и профильных сообществ по ведению ИМП [4–11, 13]. Особое внимание уделено рекомендациям по лечению различных форм ИМП (неосложнённых и осложнённых), тактике при бессимптомной бактериурии и эмпирической терапии у стационарных пациентов [5–9, 10, 11, 13]. Кроме того, выполнен ретроспективный анализ локальных данных: изучены истории болезни 40 пациентов терапевтического отделения с подтверждёнными ИМП. В рамках этого анализа собраны демографические данные (возраст, пол, коморбидность), информация о стартовой антибиотикотерапии и результаты бактериологических исследований мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам. Данные обобщены в таблицах и диаграммах, отражающих микробиологическую структуру и профили антибиотикорезистентности. При интерпретации результатов учитывались критерии чувствительности EUCAST/CLSI, а также статус включения препаратов в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) для оцен-

ки доступности и соответствия клиническим рекомендациям [4, 14].

Результаты / Results

Этиологическая структура ИМП. Анализ локального микробиологического мониторинга показал, что возбудителями ИМП у госпитализированных пациентов преимущественно являются грамотрицательные бактерии (82,5 % случаев). Наибольшая доля приходится на *Escherichia coli* — около 70 % изолятов, далее следуют *Klebsiella pneumoniae* (~10 %) и другие энтеробактерии (*Proteus vulgaris* ~5 %). Реже выявляются неферментирующие грамотрицательные бактерии, например, *Pseudomonas aeruginosa* (в нашем наблюдении 1 штамм, ~2,5 %). Грамположительные возбудители суммарно составили ~17,5 % случаев, представленные главным образом *Enterococcus faecalis* (7,5 %) и *Streptococcus agalactiae* (5 %). Полученные данные согласуются с общероссийскими тенденциями: по результатам многоцентрового исследования ДАРМИС-2018, *E. coli* является этиологическим агентом ~71 % внебольничных ИМП у взрослых, тогда как *K. pneumoniae* — около 12 %, прочие энтеробактерии и грамположительные кокки встречаются реже [3]. Таким образом, кишечная палочка остаётся доминирующим патогеном как в сообществе, так и в стационаре, но при госпитальных ИМП возрастает удельный вес устойчивых штаммов и иных возбудителей (например, госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и энтерококков).

Антибиотикорезистентность возбудителей. Локальные данные свидетельствуют о высоком уровне антибиотикорезистентности уропатогенов, особенно у госпитальных штаммов *E. coli*. В нашей выборке *E. coli* продемонстрировала 100 % резистентность к ципрофлоксацину и цефотаксиму, что указывает на широкую распространённость штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также механизмы устойчивости к фторхинолонам. У 46 % выделенных *E. coli* отмечена устойчивость к ампициллину. Вместе с тем, чувствительность *E. coli* полностью сохранялась к нитрофурантоину, амоксициллин+клавуланатой кислоте, аминогликозидам (гентамицин, амикацин) и карбапенемам (имипенем+циластатин, меропенем). *K. pneumoniae* (4 штамма) также показала устойчивость к ампициллину и сниженную чувствительность к цефепиму и гентамицину (промежуточная чувствительность у 25–50 % изолятов). Все выделенные штаммы *K. pneumoniae* оказались чувствительны к амоксициллину+клавуланатой кислоте

и карбапенемам. Единичный изолят *P. aeruginosa* был полирезистентным: устойчив к цефалоспорином (цефтазидим, цефепим), ко-тримоксазолу и гентамицину, при этом сохранял промежуточную чувствительность к пиперациллин+тазобактам, амоксициллин+клавулановой кислоте, карбапенемам и фторхинолонам. *P. vulgaris* (2 штамма) проявил устойчивость к нитрофурантоину (100 % изолятов R) и ампициллину, что соответствует известным свойствам этого вида. *E. faecalis* (3 штамма) сохранил чувствительность к ампициллину, а также к ципрофлоксацину и гентамицину, однако следует учитывать, что стандартная терапия энтерококковых ИМП основывается на бета-лактамах (ампициллин) или гликопептидах при резистентности.

Полученные локальные показатели соответствуют данным крупных исследований. Так, по результатам ДАРМИС-2018 для внебольничных штаммов *E. coli* в России чувствительными остаются фосфомицин (~98 % штаммов) и нитрофурантоин (~98 %), тогда как чувствительность к ко-тримоксазолу и амоксициллин+клавулановой кислоте снижена (<80 %), а к ципрофлоксацину составляет лишь ~60 % [8]. Частота продукции БЛРС у *E. coli* превышает 25 %. Внутрибольничные штаммы демонстрируют ещё более высокую устойчивость: по литературным данным, доля БЛРС-продуцентов среди госпитальных энтеробактерий нередко >50 %, появляются карбапенем-резистентные штаммы *Klebsiella* и *Pseudomonas* [3, 15]. Таким образом, эмпирический выбор антибиотика при ИМП должен основываться на актуальных данных локального и регионального мониторинга антибиотикорезистентности. В нашем стационаре, учитывая выявленную 100 % устойчивость *E. coli* к цефотаксиму и фторхинолонам, нецелесообразно эмпирическое применение третьего поколения цефалоспоринов или ципрофлоксацина при тяжелых ИМП. Более оправдано использование препаратов, к которым сохраняется чувствительность большинства уропатогенов (например, ингибиторзащищённых пенициллинов, ингибиторзащищённых цефалоспоринов и карбапенемов — в зависимости от клинической ситуации).

Характеристика пациентов. Средний возраст пациентов в нашем анализе составил 72 года, большинство — пожилые женщины с множественной сопутствующей патологией. Коморбидный фон включал артериальную гипертензию (95 %), ишемическую болезнь сердца (50 %), хроническую сердечную недостаточность (35 %), сахарный диабет (32,5 %), хроническую болезнь почек (20 %) и др. Более половины пациентов имели онкологические заболевания

в анамнезе. Полиморбидность и пожилой возраст ассоциированы с более тяжёлым течением ИМП и высоким риском осложнений. У 27,5 % пациентов инфекция протекала тяжело, требуя начала парентеральной антибиотикотерапии с первых суток (чаще применялись цефтриаксон, цефоперазон+сульбактам, ампициллин+сульбактам, реже — эртапенем). Остальным (~67 %) стартово назначалась пероральная антимикробная терапия, преимущественно амоксициллин+клавулановая кислота, иногда фторхинолоны или фосфомицин однократно. Таким образом, в терапевтической практике зачастую используется ступенчатая схема: при относительно стабильном состоянии начинают лечение пероральным препаратом, при отрицательной динамике проводят эскалацию терапии. Анализ соответствия эмпирической терапии чувствительности возбудителей показал, что в части случаев начатое лечение было неадекватным (например, назначения фторхинолонов или цефалоспоринов при последующем выявлении БЛРС-продуцентов *E. coli*). Это подчёркивает необходимость совершенствования алгоритма стартовой терапии ИМП в стационаре на основе актуальных данных антибиотикорезистентности.

Обсуждение / Discussion

Сравнение международных и отечественных подходов. Современные клинические рекомендации различных стран сходятся в основных принципах ведения ИМП, делая упор на рациональную антибиотикотерапию и предотвращение ненужного назначения антибиотиков [5–11]. Ключевой пример — тактика ведения бессимптомной бактериурии (ББ). Согласно обновлённым рекомендациям IDSA (2019) и EAU (2022–2023), не рекомендуется скрининг и лечение бессимптомной бактериурии (ББ) за исключением двух ситуаций: беременность и предстоящие урологические вмешательства с повреждением слизистой [5–11]. Европейские урологи прямо указывают, что во всех иных случаях лечение ББ бесполезно и даже опасно из-за риска развития резистентности, а у пациентов с рецидивирующими ИМП терапия ББ может провоцировать новые эпизоды инфекции [5–11]. В отечественных рекомендациях позиция аналогичная: ББ следует лечить только у беременных (так как доказано снижение риска пиелонефрита беременных) и перед инвазивными урологическими процедурами [8]. При беременности рекомендуется краткий курс безопасного антибиотика (например, фосфомицин-триметамол однократно) [8]. Напротив, лечение ББ у пожилых

пациентов, пациентов с диабетом, с хроническими катетерами и т. д. не показано [6, 7, 8]. Реализация этого подхода в клинической практике чрезвычайно важна, так как именно ББ исторически являлась причиной большого числа необоснованных назначений антибиотиков. Таким образом, и международные, и российские рекомендации подчёркивают: «не навреди» — отсутствие симптомов = отсутствие антибиотика [5, 11].

Другой стратегический момент — выбор стартовой эмпирической терапии при симптомных ИМП. Здесь учитывается категория инфекции (неосложнённый цистит, пиелонефрит, осложнённая/нозокомиальная ИМП, сепсис, связанный с ИМП и т. д.), а также локальные данные по устойчивости возбудителей [3, 6–9, 10, 11]. В международных рекомендациях произошёл сдвиг в сторону более узкого и безопасного спектра: для острого неосложнённого цистита у женщин препаратами выбора сейчас являются фосфомицин-триметамол (3 г однократно), нитрофурантоин (100 мг 2 раза/сут, 5 дней) или пивмециллином (400 мг ×3 раза/сут, 3–5 дней) [11, 16]. Эти препараты эффективно действуют на *E. coli* и большинство уропатогенов, при этом минимально влияют на кишечную микрофлору и имеют низкий потенциал индукции резистентности [11, 16]. Не рекомендуются при неосложнённой инфекции такие ранее популярные средства, как фторхинолоны и аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), — из-за высокого уровня устойчивости *E. coli* к ним и наличия более эффективных альтернатив [3, 11, 16]. IDSA аналогично указывает на целесообразность назначения нитрофурантоина (5 дней), фосфомицина или триметоприм+сульфаметоксазола (3 дня, если <20 % резистентности локально) для эмпирического лечения цистита, и не рекомендует применять цiproфлоксацин при отсутствии осложнений [16]. Российские клинические рекомендации последних лет синхронизированы с международными: в них фосфомицин и нитрофураны включены в первую линию терапии неосложнённых ИМП [6–9]. Например, в клинических рекомендациях «Цистит у женщин» (2024) для лечения острого цистита у женщин перечислены в качестве основных препаратов фосфомицин и нитрофурантоин, а фторхинолоны указаны лишь как альтернатива при непереносимости других препаратов [7]. Важным новшеством европейской практики стало ограничение применения фторхинолонов: с 2019 г. Европейская комиссия ввела юридически обязательные ограничения на использование фторхинолонов при лёгких инфекциях из-за риска тяжёлых побочных

эффектов [11]. Это повлияло на пересмотр рекомендаций — теперь эти препараты резервируются для более тяжёлых случаев или аллергий, когда нет безопасной альтернативы [11].

При остром пиелонефрите и осложнённых ИМП международные рекомендации советуют исходить из тяжести состояния и риска резистентности [10, 11, 16]. Для относительно стабильных амбулаторных пациентов с пиелонефритом возможна пероральная терапия (ципрофлоксацин 7 дней или ко-тримоксазол 14 дней, при условии чувствительности) либо начальная нагрузочная доза цефтриаксона с последующим переходом на пероральный препарат [16]. В условиях стационара при пиелонефрите средней тяжести рекомендуются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) или защищённые пенициллины (пиперациллин+тазобактам) — с учётом локального профиля чувствительности [10, 11]. Если вероятно наличие *Enterococcus* (например, у пожилых мужчин, пациентов с катетером), в схему добавляют ампициллин или ванкомицин [10]. При подозрении на *P. aeruginosa* назначают бета-лактамы с антисинегнойной активностью (цефепим, пиперациллин+тазобактам, меропенем) или фторхинолон (левофлоксацин) при сохранной чувствительности [10, 11]. Тяжёлые осложнённые ИМП и сепсис, связанный с ИМП, требуют незамедлительного начала эмпирической терапии широкого спектра. IDSA в проекте новых рекомендаций 2025 г. акцентирует, что при признаках сепсиса лечение должно начинаться сразу после взятия посевов, без ожидания результатов, с покрытием наиболее вероятных резистентных возбудителей [10]. Европейские и российские рекомендации сходятся: при поступлении пациента с тяжёлой урологической инфекцией, сепсисом — нужна эскалационная терапия, покрывающая БЛРС-продуценты и другие возможные микроорганизмы с экстремальной или панрезистентностью [6–9, 11, 13]. Чаще всего выбор падает на карбапенемы (имипенем+циластатин или меропенем) в комбинации с препаратом, направленным на грамположительную флору (например, ванкомицин при риске метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) [10, 13]. В самых критических ситуациях (нозокомиальная ИМП, вызванная карбапенем-резистентными штаммами *Klebsiella* или *Acinetobacter*) может потребоваться комбинация из полимиксина с карбапенемом и ванкомицином. Разумеется, такую «тяжёлую артиллерию» следует применять строго по показаниям и под контролем специалистов, чтобы не способствовать дальнейшей селекции резистентности.

Юридические аспекты и реализация рекомендаций. В Российской Федерации с 2022 года врачи юридически обязаны руководствоваться одобренными клиническими рекомендациями при оказании медицинской помощи, что закреплено федеральным законодательством и нормативными актами [6–9]. Поэтому разработка локального алгоритма терапии ИМП велась с опорой на действующие клинические рекомендации, разработанные экспертными сообществами и утверждённые Министерством здравоохранения Российской Федерации, что обеспечивает его правовую обоснованность. Все предлагаемые схемы терапии сформированы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России и включают только лекарственные препараты, зарегистрированные на территории РФ. Для каждого препарата учтены режим дозирования и длительность применения согласно утверждённой инструкции по медицинскому применению. При выборе средств также учитывался их статус в перечне ЖНВЛП, что обеспечивает как клиническую обоснованность, так и нормативно-правовую корректность назначений.

Внедрение алгоритма в практику проводится через обучение персонала и интеграцию в электронные системы поддержки клинических решений. В 2024 году в клинике ЮУГМУ нами был создан Telegram-чат-бот по антимикробной терапии, зарегистрированный как программа для ЭВМ (свидетельство № RU 2024614994 от 21.02.2024) [17]. Чат-бот содержит локальные схемы, алгоритмы и справочную информацию, активно используется специалистами стационара и позволяет оперативно предоставлять врачам структурированные рекомендации у постели пациента.

Разработанный алгоритм ведения ИМП был интегрирован в структуру существующего чат-бота, расширяя его функциональные возможности. Дополнительно алгоритм может быть размещён в платформе AMRnote — онлайн-инструменте для создания и обмена протоколами антибиотикотерапии, что обеспечит его доступность в общенациональной системе поддержки решений. Международный опыт подтверждает эффективность таких электронных инструментов в повышении соблюдения рекомендаций и улучшении исходов лечения [10, 11, 16].

Наконец, важным аспектом является междисциплинарный подход в ведении тяжёлых случаев. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по сепсису, при тяжёлом течении инфекции мочевых путей с развитием сепсиса необходимо привлекать профильных специалистов — врача

анестезиолога-реаниматолога, врача-клинического фармаколога, клинического микробиолога и врача-инфекциониста — для совместного определения оптимальной лечебной тактики [6–9, 11, 13]. Консилиум с участием врача-клинического фармаколога особенно полезен при необходимости назначения резервных антибиотиков (карбапенемы, полимиксины и др.), мониторинга лекарственных взаимодействий и коррекции дозировок у сложных пациентов. Такой командный подход, подкреплённый чёткими локальными протоколами, обеспечивает преемственность и безопасность терапии.

Ограничения исследования / Study limitation

Исследование основано на локальных данных одного стационара, что может ограничивать возможность прямой экстраполяции результатов на другие медицинские организации. Показатели антибиотикочувствительности отражают текущую микробиологическую ситуацию и требуют регулярного обновления для поддержания актуальности разработанного клинического алгоритма.

Практические рекомендации / Practical recommendations

На основании проведённого анализа разработан унифицированный алгоритм ведения ИМП для стационара (рис. 1).

Алгоритм включает стратификацию пациентов по факторам риска резистентных возбудителей, стандартизованный порядок действий врача (диагностика, взятие посевов, выбор стартового антибиотика) и критерии привлечения специалистов. Основные положения алгоритма:

1. Стратификация пациентов по риску инфицирования множественно-устойчивыми микроорганизмами (MDR). Рекомендуется разделять больных на группы риска для инфицирования множественно-устойчивыми микроорганизмами. К факторам риска относятся: недавняя госпитализация или пребывание в доме престарелых; наличие постоянного мочевого катетера или стента; предшествующая антибиотикотерапия (последние 3–6 мес.); хронические осложняющие состояния (нейрогенный мочевой пузырь, обструктивная уропатия); известная колонизация MDR-флорой (например, БЛРС-продуценты, MRSA).

Условно можно выделить:

- низкий риск (неосложнённая ИМП у пациента без указанных факторов);

 клиника Южно-Уральского государственного медицинского университета		АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ СТАРТОВОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	
Утвердил		Полинов М.М.	АМТ – антимикробная терапия
Согласовал		Паутова Е.П.	ИМП – инфекция мочевыводящих путей
Разработал		Кетова Г.Г., Шамина О.М., Золотова Е.Ю.	СРБ – С-реактивный белок
№	Что нужно сделать Наименование этапа	Как нужно выполнить Действия врача	Ключевой момент Практическое значение
1	Первичный осмотр пациента	Провести сбор анамнеза, оценить симптомы (дисурия, лихорадка, боли в пояснице и др.), физикальное обследование.	Наличие симптомов, сведения о предыдущих эпизодах ИМП и их терапии, термометрия, симптом поколачивания, пальпация надлобковой области, при наличии катетера – осмотр.
2	Выставить предварительный клинический диагноз	Определить клиническую форму ИМП (бессимптомная бактериурия, неосложнённая ИМП (цистит, пиелонефрит), осложнённая ИМП).	Важно для определения объёма дальнейшего обследования.
3	Лабораторная диагностика	- назначить ОАМ, ОАК; - определить уровень СРБ; - направить на микробиологическое исследование (моча, кровь).	Выполняется всем пациентам. По показаниям. По показаниям.
6	Инструментальная диагностика	- УЗИ-исследование почек и мочевого пузыря; - КТ/МРТ.	По показаниям (согласно Порядку).
7	Определение нарушения функции почек	Выполнить биохимический анализ крови.	Определить уровень креатинина в крови, провести расчёт клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Важно для подбора препарата и дозы.
8	Показания к антимикробной терапии	Определить необходимость АМТ с учётом клинической формы, тяжести, факторов риска полирезистентности или осложнённого течения ИМП.	Исключить необоснованное назначение АМТ при бессимптомной бактериурии (кроме беременных и пациентов перед урологическими манипуляциями).
9	Назначение стартовой антимикробной терапии	Начать АМТ в максимально ранние сроки в соответствии с рекомендуемыми режимами (см. табл. ниже).	Использовать для назначения режимы стартовой антимикробной терапии инфекций мочевыводящих путей.
10	Оценка эффективности антимикробной терапии	Проводится через 48-72 часа.	Критерии оценки эффективности см. в табл. ниже.
6	Коррекция антимикробной терапии	По результатам оценки: - при положительной динамике - продолжить терапию; - при отсутствии эффекта - отменить стартовые препараты, пересмотреть тактику; - при наличии микробиологических данных – рассмотреть необходимость смены препарата; - при отсутствии бактериальной инфекции – отменить АМТ.	Гибкое управление терапией предотвращает неэффективное или избыточное применение антибиотиков.
7	Переход на пероральный приём (ступенчатая терапия)	Осуществить переход с парентерального на пероральный приём при достижении критериев клинической стабильности.	Переход на пероральный приём (ступенчатая терапия) см. в табл. ниже.
8	Завершение антимикробной терапии	Оценить достаточность терапии по совокупности клинических и лабораторных критериев. Решение о завершении принимает лечащий врач при стойком улучшении.	Исключить преждевременное прекращение лечения и недолеченность инфекции.
Все этапы оценки и назначения фиксируются в ИБ МИС «Барс» – в первичном осмотре, дневниковых записях, листе врачебных назначений и выписном эпикризе.			
Карта рекомендуемых режимов стартовой АМТ при ИМП			
Клиническая форма		Препараты выбора	Препарат второй линии терапии
Неосложнённые инфекции мочевых путей			
Бессимптомная бактериурия		• Фосфомицин, 3 г, перорально, однократно; • Нитрофурантоин, 100 мг, перорально, 3 р/сут, 7 дней (противопоказан при беременности).	• Цефиксим, 400 мг, перорально, 1 р/сут, 5-7 дней.
Острый цистит		• Фосфомицин, 3 г, перорально, однократно; • Нитрофурантоин, 100 мг, перорально, 3 р/сут, 7 дней (противопоказан при беременности).	• Цефиксим, 400 мг, перорально, 1 р/сут, 5-7 дней; • Нифурател, 200-400 мг, перорально, 3 р/сут, 7 дней.
Острый неосложнённый пиелонефрит (небеременные пациенты, без факторов риска)		• при известной чувствительности Левофлоксацин, 500 мг, перорально, 1 раз в сутки, в течение 7–10 дней; • при известной чувствительности Ципрофлоксацин, 500 мг, перорально, 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней.	• Цефтриаксон, 2 г, внутривенно, 1 раз в сутки; • Цефотаксим+Сульбактам, 1,5 г, внутривенно, 3 раза в сутки; • Амикацин, из расчета дозы, 15 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки
Осложнённые инфекции мочевых путей			
Острый пиелонефрит у беременных		• при известной чувствительности Амоксициллин+Клавулановая кислота, 1,2 г, внутривенно, 3 раза в сутки (отмена за 2 недели до планируемого родоразрешения); • Ампициллин+Сульбактам, 1,5 г, внутривенно, 3-4 раза в сутки; • Цефтриаксон, 2 г, внутривенно, 1 раз в сутки.	• Цефотаксим+Сульбактам, 1,5–3 г, внутривенно, 3 раза в сутки При аллергии на β-лактамы - по согласованию с клиническим фармакологом.
Фторхинолоны и аминогликозиды – противопоказаны.			
Осложнённый пиелонефрит и нозокомиальные ИМП (сахарный диабет, аномалии МВП, ХБП)		• Цефотаксим+Сульбактам, 1,5–3 г, внутривенно, 3 раза в сутки; • Цефоперазон+Сульбактам, 2,0 г (2 флакона), внутривенно, 2 раза в сутки; • Пиперацillin+Тазобактам, 4,5 г, внутривенно, 3–4 раза в сутки.	• Цефепим+Сульбактам, 2 г (2 флакона), внутривенно, 2 раза в сутки - по согласованию с клиническим фармакологом; • Меропенем, 1 г, внутривенно, 3-4 раза в сутки; • Имипенем+Циластатин, 1 г, внутривенно, 3-4 раза в сутки - по согласованию с клиническим фармакологом.
Особые формы			
Рецидивирующая ИМП		• Фосфомицин 3 г, перорально, 1 раз в 10 дней × 3 мес. • При рецидивах, связанных с половым актом – однократно Фосфомицин, 3 г или Нитрофурантоин, 100 мг после полов. акта. • Фуразидин, 50–100 мг 1 раз в сут на ночь (3–6 мес.)	• Нитрофурантоин, 50–100 мг, перорально, 1 раз в сут на ночь (3–6 мес.) • Цефиксим, 400 мг, перорально 1 раз в 10 дней × 3 мес. • При частых рецидивах – рассмотрение вакцинопрофилактики (Uro-Vaxom, StroVac).
Ступенчатая терапия		Переход с парентерального на пероральный приём антимикробного препарат проводится при достижении клинической стабильности (снижение температуры тела до субфебрильных цифр (<37,8°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч, отсутствие нарушений сознания, ЧДД < 20/мин; ЧСС < 100/мин, САД > 90 мм.рт.ст, SpO2 > 96%, отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте). Рекомендуется переходить на препарат той же группы: • Амоксициллин+Клавулановая кислота, Ампициллин+Сульбактам → Амоксициллин+Клавулановая кислота 875мг+125 мг, перорально, 2 раза в сутки, в течение 3-5 дней; • Цефтриаксон, Цефотаксим+Сульбактам, Цефоперазон+Сульбактам, Цефепим/Сульбактам → Цефиксим, 400 мг, перорально, 1 раз в сутки, в течение 3-5 дней.	
Критерии оценки эффективности		• снижение температуры тела в течение 48–72 ч; • снижение лабораторных показателей (С-реактивный белок, лейкоцитоз, лейкоцитурия и т.д.); • уменьшение дисурии и болевого синдрома; • уменьшение выраженности интоксикационного синдрома. Контроль общего анализа мочи и крови – через 48–72 ч от начала терапии и через 5–7 дней после окончания курса.	
NB! Препараты Нитрофурантоин, Нифурател, Фуразин не входят в Перечень ЖНВЛП, не закупаются централизованно в Клинике и рекомендуются для назначения на амбулаторный этап.			

Рис. 1. Унифицированный алгоритм стартовой антибактериальной терапии при инфекциях мочевыводящих путей
Fig. 1. Unified clinical algorithm for initial antibacterial therapy in urinary tract infections

- умеренный риск (осложнённая или нозокомиальная ИМП при отдельных факторах, либо неэффективность терапии первой линии);
- высокий риск (выявленная ранее МЛУ-инфекция, длительное пребывание в стационаре, иммуносупрессия, очаговая инфекция, не дренируемая без вмешательства).

Стратификация помогает избежать как избыточного назначения «тяжёлых» антибиотиков, так и слишком узкой терапии в ситуации высокого риска.

2. Диагностика и отбор материала. У всех пациентов с признаками ИМП перед началом антибиотикотерапии следует брать анализ мочи на общеклиническое исследование и микроскопию, а также выполнять посев мочи на микрофлору с определением чувствительности. При подозрении на сепсис рекомендовано также взять посев крови. В ряде случаев (неясный диагноз, подозрение на обструкцию) показаны инструментальные методы — УЗИ, КТ или МРТ. Наличие лихорадки, озноба, выраженного болевого синдрома и других симптомов пиелонефрита требует обязательной оценки на предмет обструкции верхних мочевых путей. При её выявлении необходимо обеспечить своевременное проведение мероприятий по декомпрессии, поскольку без устранения обструкции антимикробная терапия неэффективна.

3. Эмпирическая антимикробная терапия. На рис. 1 представлена схема выбора стартового препарата с учётом категории риска и тяжести:

- низкий риск (неосложнённая ИМП, внебольничная, состояние средней тяжести): предпочтительна пероральная терапия узкого спектра;
- умеренный риск (осложнённая ИМП, нозокомиальная инфекция или отсутствие улучшения от терапии первой линии): показана эскалация антибиотикотерапии;
- высокий риск (подозрение на мультирезистентные штаммы с широкой лекарственной устойчивостью, включая карбапенем-резистентные энтеробактерии): применяется комбинация резервных антибиотиков.

4. Оценка эффективности и консилиум. Критерии эффективности — снижение температуры, уменьшение симптомов, нормализация лабораторных показателей. Первичный мониторинг — через 48–72 часа от начала лечения.

При отсутствии положительной динамики необходимо:

- a. перепроверить диагноз (исключить другие очаги инфекции, абсцесс, обструкцию мочевых путей);
- b. пересмотреть антибиотикотерапию с учётом данных антибиотикограммы;
- c. при необходимости созвать консилиум (уролог, инфекционист, клинический фармаколог) для коррекции лечения.

В случаях развития сепсиса консилиум обязателен, решение о применении высокотоксичных резервных препаратов принимается коллегиально.

5. Профилактические меры. Во время лечения необходимо устранить предрасполагающие факторы: удалить или своевременно менять мочевые катетеры, проводить адекватную инфузионную терапию, контролировать диурез.

После окончания терапии следует определить план наблюдения:

- у женщин с рецидивирующими эпизодами обсудить возможные методы профилактики (фитопрепараты, местные эстрогены в постменопаузе, иммунопрофилактика);
- у мужчин — лечить фоновую патологию, предрасполагающую к инфекциям (например, ДГПЖ).

Бессимптомная бактериурия после лечения не требует антибиотиков (кроме беременных и пациентов перед инвазивными урологическими вмешательствами, как указано выше). Пациентам необходимо разъяснять недопустимость самолечения антибиотиками при последующих эпизодах ИМП без консультации врача.

Заключение / Conclusion

В данной работе представлен обзор современной тактики лечения ИМП в госпитальной практике с учётом локальной микробиологической ситуации и актуальных клинических рекомендаций. Проведённый анализ подтвердил высокую распространённость ИМП среди пациентов стационара и выявил тревожный уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей (в частности, *E. coli*). Это диктует необходимость тщательного обоснования эмпирической антибиотикотерапии на основе локальных данных и международного опыта. Сравнение подходов IDSA, EAU и российских клинических рекомендаций показало их принципиальное единство в ключевых вопросах: недо-

пустимость лечения бессимптомной бактериурии (кроме чётко оговоренных случаев), использование узконаправленных препаратов первой линии при неосложнённых ИМП и эскалация до комбинаций широкого спектра при тяжёлом осложнённом течении. Предложенный клинический алгоритм обобщает эти принципы и адаптирует их к условиям практики в клинике ЮУГМУ. Алгоритм позволяет стратифицировать пациентов по риску и подобрать оптимальный стартовый режим: от перорального препарата при лёгком течении инфекционного процесса до комбинации антибиотиков резерва при развитии септического состояния. Внедрение данного протокола, особенно при поддержке электронных инструментов (Telegram-чат-бот «АМТ», AMRnote и др.), призвано повысить качество и безопасность лечения: снизить долю эмпирически неадекватной терапии, уменьшить неоправданное использование широкого спектра, тем самым сдерживая формирование резистентности. Кроме того, алгоритм учитывает правовые требования (соответствие клиническим рекомендациям Минздрава) и практическую значимость в условиях реального стационара.

Основные выводы / Key findings

Рациональное лечение ИМП должно базироваться на трёх китах — актуальные доказательные рекомендации, данные локального мониторинга возбудителей и междисциплинарный подход. Только совмещая эти компоненты, можно добиться оптимальных результатов для пациентов и одновременно бороться с угрозой антибиотикорезистентности. Представленные рекомендации и алгоритм прошли предварительную апробацию и могут быть рекомендованы к применению в клинической практике стационара, а также интегрированы в системы поддержки принятия решений для удобства врачей. Их использование позволит стандартизировать помощь пациентам с ИМП, улучшить исходы (снизить частоту осложнений, рецидивов, летальность при уросепсисе) и обеспечить соблюдение принципов бережного отношения к противомикробным препаратам. Таким образом, разработанный протокол является важным шагом на пути к оптимизации терапии ИМП и противодействию глобальному вызову антибиотикорезистентности в условиях крупного медицинского стационара.

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

Кетова Галина Григорьевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация
e-mail: galina_ketova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5087-9525
ИНЦ SPIN-код: 8522-4038

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

Galina G. Ketova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation
e-mail: galina_ketova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5087-9525
RSCI SPIN-code: 8522-4038

Шамина Ольга Маратовна — врач-клинический фармаколог клиники, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: olmashamina@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9421-3020

РИНЦ SPIN-код: 5526-5681

Золотова Елена Юрьевна — врач-ординатор второго года обучения по специальности «Клиническая фармакология», врач-стажёр отделения клинической фармакологии Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

e-mail: zoloto_nzp@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-6887-1893

РИНЦ SPIN-код: 8169-2988

Паутова Екатерина Петровна — заместитель главного врача по медицинской части клиники, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

e-mail: paut-ekaterina@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0000-1594-3077

РИНЦ SPIN-код: 1436-0261

Olga M. Shamina — Clinical Pharmacologist, Assistant Professor, Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: olmashamina@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9421-3020

RSCI SPIN-code: 5526-5681

Elena Yu. Zolotova — second-year resident physician in Clinical Pharmacology, intern physician in the Clinical Pharmacology Department at the Clinic of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

e-mail: zoloto_nzp@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-6887-1893

RSCI SPIN-code: 8169-2988

Ekaterina P. Pautova — Deputy Chief Physician for Medical Affairs at the Clinic, Assistant Professor in the Department of Oncology, Radiation Therapy, and Radiation Diagnostics at the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

e-mail: paut-ekaterina@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0000-1594-3077

RSCI SPIN-code: 1436-0261

Список литературы / References

1. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. DOI: 10.1177/1756287219832172
2. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol*. 2020;38:2669-2679. DOI: 10.1007/s00345-019-03071-4
3. Козлов РС, Палагин ИС, Иванчик НВ и др. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "ДАРМИС-2023". *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(3):328-337. [Kozlov RS, Palagin IS, Ivanchik NV et al. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study "DARMIS-2023". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(3):328-337. (In Russ.)] DOI: 10.36488/cmac.2024.3.328-337 EDN: KRZZBF
4. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Смоленск: МАКМАХ, СГМУ; 2024. 192 с. [Rossiiskie rekomendatsii. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Version 2024-02. Smolensk: MAKMAKh, SGMU; 2024. 192 p. (In Russ.)] ISBN: 978-5-91812-253-2
5. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83-e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
6. Минздрав России. Клинические рекомендации "Острый пиелонефрит". 2024. [Minzdrav Rossii. Clinical guidelines "Acute pyelonephritis". 2024. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/183_2.
7. Минздрав России. Клинические рекомендации "Цистит у женщин". 2024. [Minzdrav Rossii. Clinical guidelines "Cystitis in women". 2024. (In Russ.)] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14>.
8. Минздрав России. Клинические рекомендации "Инфекция мочевых путей при беременности". 2025. [Minzdrav Rossii. Clinical guidelines "Urinary tract infection in pregnancy". 2025. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/719_2.
9. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Клинические рекомендации. М.: Издательский дом "УроМедиа"; 2025. 116 с. [Perepanova TS, Kozlov RS, Kulabukhov VV, Palagin IS. Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidneys, Urinary Tract, and Male Genital Organs. Clinical Guidelines. Moscow: UroMedia Publishing House; 2025. 116 p. (In Russ.)] ISBN: 978-5-605-31281-9
10. Trautner BW, Cortés-Penfield NW, Gupta K, et al. IDSA Clinical Practice Guideline 2025: Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis*. 2025;ciaf460. DOI: 10.1093/cid/ciaf460
11. Bonkat G, Kranz J, Cai T, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2025. ISBN: 978-94-92671-29-5

12. Зарипова ГР, Шамина ОМ, Пospelova АВ, Кетова ГГ. Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности. *Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения*. 2023;3:3-8. [Zaripova GR, Shamina OM, Pospelova AV, Ketova GG. Experience of implementing the AMRcloud platform for local antimicrobial resistance monitoring. *Obshchestvennoe zdorovie, organizatsiya i sotsiologiya zdavoookhraneniya*. 2023;3:3-8. (In Russ.)].
13. Белобородов ВБ, Голощанов ОВ, Гусаров ВГ, и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025;22(2):149-189. [Beloborodov VB, Goloschchapov OV, Gusarov VG, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms (2024 update). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2025;22(2):149-189. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189 EDN: OCDHAC
14. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (в ред. от 15.01.2025). Об утверждении перечня ЖНВЛП. [Rasporiyazhenie Pravitel'stva RF No. 2406-r of 12.10.2019 (rev. 15.01.2025). On approval of the list of essential medicines. (In Russ.)] Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/documents/64966>.
15. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-284. DOI: 10.1038/nrmicro3432 EDN: UTAFLJ
16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-e120. DOI: 10.1093/cid/ciq257
17. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № RU 2024614994. "АМТ: чат-бот для помощи врачу при назначении стартовой антимикробной терапии". Зарегистрировано 01.03.2024. Правообладатель: ФГБОУ ВО "ЮУГМУ" Минздрава России. [Certificate of state registration RU 2024614994. "AMT: chatbot for assisting clinicians in selecting empiric antimicrobial therapy". Registered 01.03.2024. Right holder: South Ural State Medical University. (In Russ.)] Доступно по ссылке: https://elibrary.ru/download/elibrary_64587921_22411477.pdf.



Особенности противовирусного медикаментозного лечения у пациентов COVID-19 и вирусной пневмонией с острым инфарктом миокарда

Теплова Н. В.^{1,3}, Евсиков Е. М.^{1,2}, Чобанян М. А.¹, Варданян А. Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №71 им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Данные о характере, частоте и влиянии на прогноз противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с COVID-19, осложнённым острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ОИМ), в реальной клинической практике остаются малоизученными.

Цель. Оценить эффективность и безопасность различных схем ПВТ у пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией, осложнённой ОИМ, и сравнить частоту назначения моноклональных антител (мАТ) и аналогов нуклеозидов (АН) в группах с летальным и благоприятным исходом.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с участием 83 пациентов с подтверждённым COVID-19 и ОИМ (основная группа) и 131 пациента с COVID-19 и почечной дисфункцией без ОКС (группа сравнения). Пациенты были разделены на 4 подгруппы по исходу (летальный/выписка) и наличию ОКС. Проанализирована частота назначения 12 противовирусных препаратов (мАТ и АН) в первые 4 суток госпитализации. Для оценки связи терапии с исходами рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Пациенты с ОИМ получали ПВТ в среднем на 22 % реже, чем пациенты без ОКС ($p < 0,02$). Применение фавипиравира ассоциировалось со снижением риска летального исхода при ОИМ: частота назначения в группе выписанных (100 %) против группы умерших (33,3 %), ОШ 3,0 (95 % ДИ 2,11–4,41; $p < 0,001$). Тоцилизумаб улучшал прогноз у пациентов с почечной дисфункцией без ОКС (ОШ 7,02; 95 % ДИ 4,94–10,3; $p < 0,02$). Применение ремдесивира у пациентов с почечной дисфункцией сопровождалось повышением частоты летальных исходов на 31,9 % (ОШ 1,85; 95 % ДИ 1,30–2,71; $p < 0,03$).

Заключение. Фавипиравир может обладать кардиопротективным действием при ОИМ на фоне COVID-19. Ремдесивир следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. ПВТ у пациентов с ОКС назначается неоправданно реже, чем в общей популяции пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; острый инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; противовирусная терапия; моноклональные антитела; аналоги нуклеозидов; фавипиравир; ремдесивир; тоцилизумаб; реальная клиническая практика

Для цитирования: Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Варданян А. Г. Особенности противовирусного медикаментозного лечения у пациентов COVID-19 и вирусной пневмонией с острым инфарктом миокарда. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):73–89. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0028>. EDN: HPPCGN.

Поступила: 16.04.2026. В доработанном виде: 12.05.2026. Принята к печати: 20.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Features of antiviral drug treatment in patients with COVID-19 and viral pneumonia with acute myocardial infarction

Natalia V. Teplova^{1,3}, Evgeny M. Evsikov^{1,2}, Margarita A. Chobanyan¹, Argishti G. Vardanyan¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation³ Zhadkevich City Clinical Hospital № 71, Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Data on the patterns, frequency, and prognostic impact of antiviral therapy (AVT) in patients with COVID-19 complicated by acute coronary syndrome (ACS) and acute myocardial infarction (AMI) remain limited in real-world clinical settings.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of various AVT regimens in patients with COVID-19 pneumonia complicated by AMI and to compare the frequency of monoclonal antibodies (mAbs) and nucleoside analogues (NAs) administration in groups with fatal and favorable outcomes.

Materials and methods. A retrospective cohort study included 83 patients with confirmed COVID-19 and AMI (main group) and 131 patients with COVID-19 and renal dysfunction without ACS (comparison group). Patients were stratified into 4 subgroups based on outcome (death/discharge) and the presence of ACS. The frequency of 12 antiviral drugs (mAbs and NAs) administered within the first 4 days of hospitalization was analyzed. Odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were calculated.

Results. Patients with AMI received AVT on average 22 % less frequently than patients without ACS ($p < 0.02$). Favipiravir use was associated with a reduced risk of death in AMI: prescription frequency in discharged (100 %) vs. deceased (33.3 %) group, OR 3.0 (95 % CI 2.11–4.41; $p < 0.001$). Tocilizumab improved prognosis in patients with renal dysfunction without ACS (OR 7.02; 95 % CI 4.94–10.3; $p < 0.02$). Remdesivir use in patients with renal dysfunction was associated with a 31.9 % increase in mortality (OR 1.85; 95 % CI 1.30–2.71; $p < 0.03$).

Conclusion. Favipiravir may exert a cardioprotective effect in AMI associated with COVID-19. Remdesivir should be used with caution in patients with impaired renal function. AVT is underprescribed in patients with ACS compared to the general COVID-19 patient population.

Keywords: COVID-19; acute myocardial infarction; acute coronary syndrome; antiviral therapy; monoclonal antibodies; nucleoside analogues; favipiravir; remdesivir; tocilizumab; real-world clinical practice

For citation: Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Vardanyan AG. Features of antiviral drug treatment in patients with COVID-19 and viral pneumonia with acute myocardial infarction. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):73–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0028>. EDN: HPPCGN.

Received: 16.04.2026. **Revision received:** 12.05.2026. **Accepted:** 20.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

По мере изучения последствий пандемии COVID-19 стало появляться больше информации о не респираторных эффектах коронавируса. В контролируемых исследованиях было установлено, что вирус COVID-19 (SARS-CoV-2), поражает несколько систем органов, особенно часто лёгкие и сердце человека [1]. Признаки повреждения миокарда с повышением уровня сердечных биомаркеров, особенно высокочувствительного тропонина и/или креатинкиназы МВ, часто встречаются у пациентов с инфекцией COVID-19 [2]. Противовирусная медикаментозная терапия является важным компонентом в лечении вариантов COVID-19 осложнённых острым коронарным синдромом и вирусной пневмонией, предусмотренным действующими Российскими Федеральными рекомендациями 2022 г. [3], однако

сведения о характере и частоте этой терапии, её влиянии на прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), в том числе перенёвших процедуру интракоронарного вмешательства, мало отражены в имеющихся отечественных и зарубежных публикациях по данной проблеме [4, 5].

Цели / Objectives

Оценить эффективность и безопасность противовирусной медикаментозной терапии у пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией осложнённым острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Сравнить частоту назначения и дозы противовирусных препаратов из группы моноклональных антител (мАТ) и аналогов нуклеозидов (АН) в группах пациентов с благоприятными и летальными исходами.

Материал и методы / Material and methods

В исследование было включено 83 пациента COVID-19 с диагнозом острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия с вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена). Все пациенты до начала исследования и лечения подписали форму добровольного согласия с планом обследования и лечения. По результатам рандомизации были выделены две группы коронарного вмешательства пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от исхода (Группа 1 — умершие и 3 — выписанные). Группы сравнения составили пациенты без острой коронарной патологии с диагнозом COVID-19 и сходной по течению тяжестью пневмонией и с признаками острого почечного повреждения (ОПП), в том числе 77 пациентов умерших в стационаре от осложнений ковид-19 и вирусной пневмонии (Группа 2) и 64 пациента без с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с призна-

ками почечной дисфункции без острой коронарной патологии (Группа 4), см. табл. 1. Для классификации вариантов вирусной инфекции и пневмонии были использованы коды МКБ-10: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтверждён лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); J12.9 Внебольничная пневмония. U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны).

Рентгенологическая оценка тяжести и распространённости пневмонической инфильтрации лёгких проводилась у всех пациентов по данным двух методов — мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и полипозиционной рентгенографии (РГ). Данные о результатах исследований в 3-х выделенных группах пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Тяжесть пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии лёгких в стационаре в 4-х группах исследованных

Table 1

Severity of pneumonia according to multislice computed tomography of the lungs in hospital in 4 groups of patients studied

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и эхокардиографии	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией и без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Число исследований КТ с оценкой тяжести пневмонии (процент от числа пациентов)	n=44 (97,8 %)	n=66 (85,7 %)	n=39 (102,6 %)	n=63 (98,4 %)
Степень тяжести пневмонии: КТ-0	n=4 (9,1 %)	n=9 (13,6 %)	n=6 (15,4 %)	n=3 (4,8 %)
КТ-1	n=8 (18,2 %)	n=5 (7,6 %)	n=17 (43,5 %)	n=23 (36,5 %)
КТ-2	n=9 (20,4 %)	n=11 (16,7 %)	n=9 (23,1 %)	n=33 (52,4 %)
КТ-3	n=13 (29,5 %)	n=26 (39,4 %)	n=6 (15,4 %)	n=4 (6,3 %)
КТ-4	n=10 (22,7 %)	n=20 (30,3 %)	n=1 (2,6 %)	n=6 (9,5 %)
Без КТ с данным рентгенографией лёгких	n=4 (8,9 %)	n=11 (16,7 %)	n=6 (13,3 %)	n=1 (1,6 %)
Число исследований КТ с оценкой площади поражения лёгочной ткани (процент от всего числа пациентов)	n=40 (88,9 %)	n=44 (66,7 %)	n=40 (105,2 %)	n=58 (92,1 %)

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и эхокардиографии	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией и без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Объём поражённого лёгкого: меньше 25 % площади лёгкого (1 степень)	n=14 (35 %)	n=6 (13,6 %)	n=23 (57,5 %)	n=26 (44,8 %)
25–50 % (2 степень)	n=12 (30 %)	n=8 (18,2 %)	n=12 (30 %)	n=24 (41,4 %)
51–75 % (3 степень)	n=12 (30 %)	n=19 (43,2 %)	n=5 (12,5 %)	n=5 (8,6 %)
≥ 75 % (4 степень)	n=2 (5 %)	n=11 (25 %)	n=0	n=3 (5,2 %)

Тяжёлые формы пневмоний градаций КТ-3, КТ-4 достоверно чаще выявлялись в 1 и 2-й группах умерших пациентов, чем в 3-й группе выписанных из стационара пациентов, так суммарно процент КТ-3 и КТ-4 в первой группе составлял 63,2 %, во второй — 69,7 %, а в 3-й — 15,8 % различие на 47,4 и 53,9 % (достоверно; $p < 0,001$). Напротив, лёгкие формы поражения лёгких КТ-1 и КТ-2 в 1-й группе составляли в сумме 43 %, во 2-й —

24,3 %, а в 3-й достоверно больше — 88,9 %, различие достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). Аналогичной была и статистика при оценке площади поражённой лёгочной ткани в группах пациентов, определяемой по данным компьютерной томографии. Наиболее частым вариантом из числа поражений лёгких была двухсторонняя пневмония, диагностируемая в группах в 79–97 % случаев (табл. 2).

Таблица 2

Характер поражения лёгких, их сосудов и правых отделов сердца в 4-х группах пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией осложненной острым коронарным синдромом (умерших с ОИМ в стационаре — Группа 1 и выписанных с ОИМ — Группа 3) и двух группах сравнения без острого инфаркта миокарда (умерших с ОПП — Группа 2 и выписанных с ХБП — Группа 4) по данным инструментальной и патоморфологической диагностики

Table 2

The nature of lung damage, their vessels and the right heart in 4 groups of patients with COVID-19 and viral pneumonia complicated by acute coronary syndrome (died with AMI in hospital — Group 1 and discharged with AMI — Group 3) and two comparison groups without acute myocardial infarction (died with AKI — Group 2 and discharged with CKD — Group 4) according to instrumental and pathomorphological diagnostics

Виды патологии лёгких	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Число пациентов с пневмонией	n=42 (93,3 %)	n=75 (97,4 %)	n=34 (89,5 %)	n=61 (95,3 %)
Тотальная 2-х сторонняя пневмония	n=0	n=15 (20 %)	n=0	n=3 (4,9 %)
Субтотальная полисегментарная 2-х сторонняя пневмония	n=6 (14,3 %)	n=15 (20 %)	n=0	n=7 (10,9 %)
Полисегментарная 2-х сторонняя	n=38 (90,5 %)	n=17 (22,7 %)	n=30 (78,9 %)	n=27 (42,2 %)
Гнойная в т. ч с абсцедированием	n=3 (7,1 %)	n=2 (2,7 %)	n=0	n=0

Виды патологии лёгких	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Плевропневмония	n=3 (7,1 %)	n=3 (4 %)	n=0	n=4 (6,2 %)
Гидроторакс	n=7 (15,6 %)	n=5 (6,5 %)	n=11 (28,9 %)	n=4 (6,2 %)
Гидроторакс 2-х сторонний	n=5 (11,9 %)	n=11 (14,3 %)	n=8 (21 %)	n=0
Пневмоторакс	n=1 (2,4 %)	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Ателектаз лёгкого	n=0	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Эмфизема лёгких	n=2 (4,4 %)	n=14 (18,2 %)	n=1 (2,6 %)	n=3 (6,2 %)
Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь лёгких	n=6 (13,3 %)	n=18 (23,4 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Тромбоэмболия лёгочной артерии	n=2 (4,4 %)	n=3 (3,9 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Бронхиальная астма	n=0	n=0	n=0	n=1 (1,6 %)
Отёк лёгких	n=31 (68,9 %)	n=75 (97,4 %)	n=0	n=1 (1,6 %)
Диффузный пневмосклероз	n=5 (11,1 %)	n=8 (10,4 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Геморрагический инфаркт лёгкого	n=0	n=2 (1,5 %)	n=0	n=0
Хроническая лёгочно-сердечная недостаточность	n=0	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Хроническое лёгочное сердце	n=0	n=5 (6,5 %)	n=0	n=0
Число исследований (% от числа пациентов) систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА)	n=43 (95,5 %)	n=60 (77,9 %)	n=36 (94,7 %)	n=19 (29,7 %)
Значения СДЛА в интервале:				
– 20–35 мм рт. ст.	n=16 из 43 (37,2 %)	n=14 из 60 (23,3 %)	n=19 из 36 (52,8 %)	n=14 из 19 (73,7 %)
– 36–50 мм рт. ст.	n=27 (62,8 %)	n=28 (46,7 %)	n=17 (47,2 %)	n=4 (21 %)
– 51–70 мм рт. ст.	n=0	n=18 (30 %)	n=0	n=1 (5,3 %)

Тяжёлая тотальная 2-х сторонняя пневмония диагностировалась только в группах сравнения у пациентов без ОКС, составляла пятую часть — 20 % от всех видов пневмоний во 2-й группе умерших, а в 4-й группе выписанных они были редкими, составив 4,2 % (у 3 пациентов). Наиболее частым вариантом 2-х сторонней пневмонии в сравниваемых группах была полисегментарная, выявлявшаяся с частотой от 22,4 до 60,4 %, чаще всего в 1-й группе умерших пациентов и реже всего — во 2-й группе — у пациентов с ОПП. Гнойный и деструктивных характер

пневмонии встречался только в группах умерших пациентов — в 7,1 % с ОКС и в 2,7 % без ОКС и не диагностировался в группах выписанных пациентов. Накопление патологических объёмов воспалительной жидкости в полости плевры — гидроторакс односторонний и двухсторонний — был наиболее частым осложнением пневмонии в 1-й группе умерших пациентов с ОКС — у 24 % из них, что было достоверно чаще, чем в группе 3-и выписанных пациентов, в среднем на 17,8 % ($p_{1-3} < 0,05$). По данным патоморфологического исследования терминальный

отёк лёгких был самой частой причиной смерти пациентов COVID-19, как в 1-й группе с ОКС, так и во 2-й группе без ОИМ в 68,9–97,4 %.

Для подтверждения диагноза коронавирусной инфекции и выявления генетического материала (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 в образце биоматериала всем пациентам проводили ПЦР-диагностику при поступлении в стационар и в динамике. Полимеразную цепную реакцию выполняли с помощью реактивов ИФА тест-системы ИМБИАН-SARS-COV-2 Ag ИХА ООО «Imbian laboratory diagnostics» (Новосибирская обл. РП Кольцово, Россия). Для верификации COVID-19 инфекции или оценки изменений состояния иммунитета всем пациентам проводили серологический метод диагностики — ИФА (иммуноферментный анализ) — исследование крови из вены для количественного определения концентрации антител IgG/IgM. Для клинической диагностики инфекции COVID-19 проводилось определение нуклеиновой кислоты вируса в реальном времени с помощью обратной транскрипции (RT-PCR в реальном времени). Использовались наборы реагентов для определения специфических определений антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 на иммунохемилюминесцентных анализаторах CL-1200i и CL-2000i, Mindray производства компании «Medlinia» (Medical Technology Co. Ltd, КНР).

При выборе сроков и метода реваскуляризации миокарда у пациентов ОКС использовали Европейские рекомендации 2014 и 2017 гг. [6, 7]. В работе использовали классификацию типов инфаркта миокарда [8]. Согласно международным рекомендациям, применяли клинические, электрокардиографические, ангиографические (коронароангиография) и биохимические (ферментные) критерии острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST [9]. Использованными ЭКГ критериями острой ишемии миокарда были: новые подъёмы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин < 40 лет, ≥ 2 мм у мужчин 40 лет и старше, или $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ).

При подозрении на задний ИМ (депрессия сегмента ST на 0,5 мм в отведениях V1-V3 исключали ишемию миокарда, особенно когда зубцы T были положительными) и проводили регистрацию дополнительных отведений: V7-V9 (элевация сегмента ST $> 0,5$ мм, > 1 мм у мужчин ≤ 40 лет). При нижнем ИМ выполнялась регистрация правых грудных отведений (V3R-V4R) для выявления ИМ правого желудочка. При наличии депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в 6 или более отведениях (нижнебоковая депрессия ST), в сочетании с подъёмом сегмента ST в AVR и/или V1, предполагали многососудистое поражение или окклюзию левой коронарной артерии, особенно в случаях, когда пациент был гемодинамически нестабилен. Биохимическое исследование на тропонин проводили в острой фазе, но не задерживая начала реперфузионного лечения. В случае сомнения развития ОИМ у данной категории пациентов использовали визуализирующие методы диагностики, в том числе трансторакальную эхокардиографию.

Механическую реканализацию, баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий (КА) проводили с помощью баллонной дилатации устройствами U-Pass 2 x 20, 17 атм 120 с — три дилатации давлением 14, 17, 12 атм по 120 с и баллоном Raptor 2,5 x 15, 18 атм, 120 с, с последующей установкой стентов. После проведения механической реканализации и транслуминальной ангиопластики (ТЛАП) выполняли стентирование стенозированной или тромбированной артерии, с последующей оптимизацией просвета сосуда в проксимальных и дистальных сегментах стента доставочным баллоном под давлением 12 атм по 120 с. После проведения операций ТЛАП и стентирования коронарных артерий у всех 69 пациентов назначалась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия в дозах указанных в перечне Европейских рекомендаций (2017 г.). У 12 пациентов с ОКС из 83 (14,4 %) оперативная реваскуляризация КА не проводилась из-за длительности сроков от момента развития болевого синдрома (у 3 из 12) и тяжести состояния с дыхательной недостаточностью и применением ИВЛ (9 случаев из 12), см. табл. 3.

Таблица 3

Клиническая оценка характера острого инфаркта миокарда и методы реваскуляризации коронарных артерий в двух группах умерших (Группа 1) и выписанных пациентов (Группа 3) с ковид-19 и пневмонией

Table 3

Clinical assessment of the nature of acute myocardial infarction and methods of coronary artery revascularization in two groups of deceased (Group 1) and discharged patients (Group 3) with COVID-19 and pneumonia

Показатели, частота в %	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Степень различий, %	Достоверность различий, P ₁₋₃
Прижизненная диагностика ОИМ	n=41 (91,1 %)	n=38 (100 %)	8,9	Н. Д.
Диагностика ИМ после смерти по данным аутопсии	n=4 (8,9 %)	-	-	-
Трансмуральный ОИМ	n=6 (13,3 %)	n=2 (5,3 %)	8,0	Н. Д.
ОИМ 2 типа	n=8 (17,8 %)	n=2 (5,3 %)	12,5	Н. Д.
Вариант ОИМ с подъёмом ST	n=7 (15,5 %)	n=14 (36,8 %)	21,3	p ₁₋₂ <0,03
Вариант ОИМ с элевацией ST	n=1 (2,2 %)	n=3 (7,9 %)	5,7	Н. Д.
Вариант ОИМ без подъема ST	n=7 (15,5 %)	n=16 (42,1 %)	26,6	p ₁₋₂ <0,01
Клинический диагноз ОИМ без оценки динамики ST	n=26 (57,8 %)	n=5 (13,1 %)	44,7	p ₁₋₂ <0,001
Нестабильная стенокардия	n=1 (2,2 %)	n=2 (5,3 %)	3,1	Н. Д.
Субэндокардиальный ОИМ	n=0	n=1 (2,6 %)	2,6	Н. Д.
Локализация ИМ:				
передний в т. ч.:	n=22 (48,9 %)	n=14 (36,8 %)	12,1	Н. Д.
— передне-верхушечный	n=1 (4,5 %)	n=0	-	-
— передне-боковой	n=4 (18,2 %)	n=1 (7,1 %)	11,1	Н. Д.
нижний	n=11 (24,4 %)	n=9 (23,7 %)	0,7	Н. Д.
задний в т. ч.	n=9 (20 %)	n=2 (5,3 %)	14,7	Н. Д.
задне-боковой	n=4	n=0	-	-
циркулярный	n=1 (2,2 %)	n=0	-	-
множественной локализации	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
Использованные методы реваскуляризации миокарда:				
ТЛАП, стентирование	n=34 (75,5 %)	n=32 (84,2 %)	8,7	Н. Д.
АКШ, МКШ	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
катетерная попытка реканализации КА	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
тромбэкстракция	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
Реваскуляризируемая КА:				
ствол левой коронарной артерии (ЛКА)	n=4 (8,9 %)	n=3 (7,9 %)	1	Н. Д.

Показатели, частота в %	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Степень различий, %	Достоверность различий, P ₁₋₃
правая коронарная артерия (ПКА)	n=11 (24,4 %)	n=12 (31,6 %)	6,8	Н. Д.
задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ)	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
огибающая ветвь (ОВ)	n=5 (11,1 %)	n=4 (10,5 %)	0,6	Н. Д.
задне-боковая ветвь, артерия (ЗБВ, ЗБА)	n=2 (4,4 %)	n=2 (5,3 %)	0,9	Н. Д.
ветвь тупого края (ВТК)	n=1 (2,2 %)	n=3 (7,9 %)	5,7	Н. Д.
передняя нисходящая артерия (ПНА)	n=2 (4,4 %)	n=0	4,4	Н. Д.
диагональная ветвь (ДВ)	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)	n=17 (37,8 %)	n=14 (36,8 %)	1	Н. Д.
Число установленных стентов	n=53	n=46	-	-
На 1 пациента среднее число стентов	1,56	1,44	-	-
Осложнения стентирования:				
тромбоз стента в период проведения процедуры	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
ретромбоз стента	n=4 (8,9 %)	n=1 (2,6 %)	6,3	Н. Д.
дислокация стента	n=0	n=1 (2,6 %)	-	-
диссекция стентированной коронарной артерии	n=2 из 34 (5,9 %)	n=0	-	-
тромбоз пунктируемой (лучевой) артерии	n=2 (5,9 %)	n=0	-	-
Без операции реваскуляризации КА	n=8 (17,8 %)	n=4 (10,5 %)	7,3	Н. Д.
Феномен no-reflow	n=1 (2,2 %)	n=0	-	-
Kissing-дилатация КА	n=1 из 34 (2,9 %)	n=3 из 32 (9,4 %)	6,5	Н. Д.
АКШ, МКШ в анамнезе	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
Стентирование КА в анамнезе	n=4 (8,9 %)	n=3 (7,9 %)	1	Н. Д.

Примечания: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ИМ — инфаркт миокарда; ТЛАП — транслюминальная ангиопластика; КА — коронарная артерия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; МКШ — маммарокоронарное шунтирование; Н. Д. — три сравниваемых показателя не отличаются между собой достоверно ($p > 0,05$); прочерк — нет данных для расчёта показателей; n — число наблюдений.

Notes: AMI — acute myocardial infarction; MI — myocardial infarction; TLAP — transluminal angioplasty; CA — coronary artery; CABG — coronary artery bypass grafting; MABG — mammary coronary artery bypass grafting; Н. Д. — the three compared indicators do not differ significantly from each other ($p > 0,05$); dash — no data for calculating the indicators; n — number of observations.

По результатам диагностики и исходам пациентов рандомизировали на 4 группы по принципу: группы исследованных пациентов с ОИМ (умершие и выписанные, Группы 1 и 3) и группы сравнения пациентов с COVID-19 и пневмонией без острого ко-

ронарного синдрома и инфаркта миокарда (умершие и выписанные, Группы 2 и 4). В 1-ю группу пациентов с ОКС были включены 45 пациентов умерших в стационаре, возраст от 53 до 87 лет, в том числе 25 мужчин, средний возраст $71,1 \pm 9,2$ года и 20 женщин,

средний возраст $76,4 \pm 6,5$ года. Вторую группу сравнения составили 77 пациентов без ОКС, заболевших COVID-19, с его осложнением пневмонией и с достоверными признаками острого почечного повреждения, с повышением уровня сывороточного креатинина в 1,56–6,64 раза и нарушениями динамики мочевого выделения, умершие в стационаре (Группа 2). В группу были включены 34 пациента мужского пола в возрасте 41–85 лет, в среднем $70,1 \pm 7,8$ года) и 43 женщины (возраст от 47 до 88 лет, в среднем $72,5 \pm 7,4$ года), заболевание которых закончилось летальным исходом в стационаре. В Группу 3 выздоровевших, выписанных из стационара пациентов с ОКС были включены 38 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет, в том числе 24 мужчины, средний возраст $64,6 \pm 9,8$ года и 14 женщин, возраст $71,8 \pm 9,7$ года (Группа 3). Четвёртую группу сравнения составили 64 пациента в том числе 41 мужчины (возраст от 43 до 84 лет, в среднем $66,2 \pm 5,4$ и 23 женщины в возрасте от 53 до 89 лет, в среднем $69,9 \pm 6,8$ года) с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с признаками патологии почек и увеличением сывороточной концентрации креатинина и (или) мочевины в 1,20–2,95 раза, но без достоверных признаков острого почечного повреждения. Всего в исследованной выборке пациентов с COVID-19 и пневмонией были использованы противовирусные и иммунокорректирующие препараты 12 наименований, в том числе 7 препаратов из группы моноклональных антител (мАТ), 4 аналога нуклеозидов (АН) и иммуноглобулин человека против ковид-19 (ИЧПК), табл. 4. Препараты вводились внутривенно или подкожно, на 1–4 сутки поступления пациентов в стационар после получения данных ПЦР и иммунологической диагностики и подписание бланка добровольного согласия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Mac. Проверку распределений выполняли с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали как M и SD (при нормальном распределении) или как Me и IQR (при асимметричном распределении). Оценивали достоверность различий между группами по количественным переменным при помощи U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n, число наблюдений) и относительными (%) значениями. В качестве величины эффекта использовалось отношение шансов (ОШ, OR) и рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Предварительная обработка данных команды сетевой группы

программного обеспечения Stata 16.0. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе и в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Препараты противовирусной и иммунной терапии назначались у 60,5–89,6 % пациентов в 4 выделенных группах. В среднем пациенты с COVID-19 и ОКС в группах умерших и выписанных получали противовирусную терапию достоверно реже, чем в группах сравнения без признаков острой коронарной патологии, как в случаях развития летальных исходов, в среднем на 22,9 % ($p_{1-2} < 0,02$), так и в случаях благоприятного исхода и выписки из стационара, на 22,3 % ($p_{3-4} < 0,02$), табл. 4. С применением противовирусного препарата из группы аналогов нуклеозидов фавипиравира был связан меньший относительный риск (ОР) развития летальных исходов у пациентов с ОИМ. Так частота назначения препарата в группе выписанных из стационара в группе 3 на 66,7 % превышала средний показатель 1-й группы умерших в стационаре пациентов с ОКС со значением показателя отношения шансов (ОШ) — 3,0 (95 % ДИ 2,11–4,41, различие достоверное, $p_{1-3} < 0,001$), (см. рис.). Эти различия не были дозозависимыми и статистически достоверно проявлялись уже в минимальных суточных дозах препарата 1200–2400 мг/сут. Не влияла на эту зависимость и длительность назначения препарата, составлявшая в среднем 3,8 дня на 1 пациента в 1-й Группе и 3,3 дня на 1 пациента — в Группе 3). Выявленные различия позволяют предположить наличие у препарата, помимо способности подавлять процессы вирусного воспаления, также свойств кардиопротекции и способности уменьшать выраженность ишемического поражения миокарда при тромбозе коронарных артерий, протекающего на фоне вирусного воспаления, вызванного COVID-19.

При конкретном анализе данных, ни у одного из 12 изученных в работе противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов и моноклональных антител не было отмечено связи с негативными исходами ОИМ и более частого применения каждого из них в группе пациентов ОКС с летальными исходами. При этом суммарная частота назначения 8 противовирусных препаратов из группы моноклональ-

ных антител (мАТ) в группе выписанных пациентов с благоприятным исходом ОКС была существенно меньшей, чем в случаях летального исхода и составляла 65,1 %, а у умерших в стационаре она была существенно выше — у 103,3 %, значения показателя ОШ 1,58 (95 % ДИ 1,11–2,32, различие достоверно, $p < 0,02$). В такой клинической ситуации более высокая частота назначения препаратов мАТ у умерших пациентов с ОИМ могла быть связана, в основном, с их целенаправленным назначением именно пациентам с более тяжёлым, прогрессирующим течением инфекции ковид-19 и меньшей потребностью в применении иммунокорректирующих препаратов при стихании воспалительного процесса, а не с негативным воздействием такой противовирусной терапии на функцию повреждённого миокарда.

Сравнительный анализ частоты применения препаратов моноклональных антител и аналогов нуклеозидов в группах умерших и выписанных пациентов COVID-19 с ОКС и без ОИМ, но с почечными дисфункциями (ОПП и ХБП), был проведён для оценки возможных нефротоксических эффектов противовирусной терапии. Эта терапия проводилась у 89,6 % пациентов в группах сравнения пациентов с ОПП и ХБП без ОКС, а самыми часто используемыми препаратами были АН ремдесивир — у 37,7–69,6 % и мАТ — левилимаб — у 55,1–56,6 % пациентов (табл. 4). Применение препарата мАТ — тоцилизумаба сочеталось с улучшением жизненного прогноза и выживаемости у паци-

ентов с ковид-19 и почечными дисфункциями по сравнению со группой умерших в стационаре. Так, частота назначения препарата в 4-й Группе выписанных пациентов на 25,9 % превышала её значения в Группе умерших (2-я), показатель ОШ 7,02 (95 % ДИ 4,94–10,3; отличие достоверное; $p < 0,02$). В то же время между значениями этого показателя в группах умерших и выписанных пациентов с ОКС и вирусной пневмонией (1-й и 3-й Группой) существенных и достоверных различий выявлено не было, что может свидетельствовать о малой значимости нефропатогенных факторов в танатогенезе у пациентов с COVID-19 после интракоронарного вмешательства и проведения противовирусной терапии этим препаратом мАТ.

Из других препаратов мАТ пациентам с COVID-19 в группах сравнения с почечной дисфункцией без ОКС чаще, чем пациентам с ОИМ назначались барицитиниб — на 16,9 % у умерших пациентов в 1 и 2 Группы — показатель ОШ 1,46 (95 % ДИ 1,03–2,14; достоверно, $p_{1-2} = 0,05$) и на 33,7 % в 3 и 4 Группы выписанных пациентов — ОШ 2,21 (ДИ 1,56–3,25, достоверно, $p_{3-4} < 0,01$) и препарат левилимаб — на 26,2 % в 3 и 4 Группы выписанных пациентов, ОШ 1,86 (95 % ДИ 1,31–2,73, различие достоверно, $p_{3-4} < 0,02$). Значимого влияния этих препаратов мАТ на исход заболевания у пациентов COVID-19, как с острой коронарной патологией, так и почечной дисфункцией по результатам анализа выявлено не было.

Таблица 4

Частота и дозы назначаемых препаратов противовирусной терапии использованных в группах пациентов с COVID-19 осложнённым острым инфарктом миокарда и пневмонией, умерших и выписанных из стационара и в группах сравнения с острым повреждением почек и ХБП без ОКС (основные препараты)

Table 4

Frequency and doses of prescribed antiviral drugs used in groups of patients with COVID-19 complicated by acute myocardial infarction and pneumonia, who died and were discharged from the hospital, and in comparison groups with acute kidney injury and CKD without ACS (essential drugs)

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
1. Всего пациентов, получавших противовирусные препараты в т. ч.	n=30 из 45 (66,7 %)	n=69 из 77 (89,6 %)	n=23 из 38 (60,5 %)	n=53 из 64 (82,8 %)
1 препарат	n=11 из 30 (36,7 %)	n=6 из 69 (8,7 %)	n=8 из 23 (34,8 %)	n=6 из 53 (10,8 %)
2 препарата	n=10 (33,3 %)	n=9 (13 %)	n=10 (43,5 %)	n=19 (35,8 %)
3 препарата	n=5 (16,7 %)	n=25 (36,2 %)	4 из 23 (17,4 %)	n=12 (22,6 %)

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
4 препарата	n=4 (13,3 %)	n=20 (28,9 %)	1 из 23 (4,3 %)	n=9 (17,0 %)
5 препаратов и больше	n=0	n=9 (13 %)	n=0	n=7 (13,2 %)
Без препаратов	n=15 (33,3 %)	n=8 (10,4 %)	n=15 (39,5 %)	n=11 (17,2 %)
Моноклональные антитела				
2. Бамлавиномаб (700 мг)	n=2 из 30 (6,7 %)	n=4 из 69 (5,8 %)	n=0	n=2 из 53 (3,8 %)
Доза 700 мг/сут	n=2	n=4	-	n=0
Число дней терапии	n=2 (1 день на 1 пациента)	-	-	n=2
3. Барицитиниб (4 мг)	n=11 из 30 (36,7 %)	n=37 из 69 (53,6 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=34 из 53 (64,1 %)
Доза 4 мг/сут	n=8 (72,7 %)	n=12 (32,4 %)	n=4 (57,1 %)	n=27 (79,4 %)
Доза 8 мг/сут	n=3 (27,3 %)	n=25 (67,6 %)	n=3 (42,9 %)	n=7 (20,6 %)
Число дней терапии	71 (6,45 дней на 1 пациента)	-	n=63 (9,0 на 1 пациента)	-
4. Левилимаб (324 мг)	n=13 из 30 (43,3 %)	n=38 из 69 (55,1 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=30 из 53 (56,6 %)
Доза 162–324 мг/сут	n=13 (100 %)	n=35 (92,1 %)	n=7 (100 %)	n=26 (86,7 %)
Доза 468 мг/сут	n=0	n=3 (7,9 %)	n=0	n=4 (13,3 %)
Число дней терапии	n=15 (1,15 дня на 1 пациента)	-	n=7 (1 день на 1 пациента)	-
5. Олокизумаб (64 мг)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=14 из 69 (20,3 %)	n=1 из 23 (4,3 %)	n=10 из 53 (18,9 %)
Доза 64 мг/сут	n=1	n=6 из 14 (42,8 %)	n=0	n=3 из 10 (30 %)
Доза 128–256 мг/сут	n=0	n=8 из 14 (57,2 %)	n=1	n=7 из 10 (70 %)
Число дней терапии	n=1 (1 день на 1 пациента)	-	n=1 (1 день на 1 пациента)	-
6. Тоцилизумаб (400 мг)	n=3 из 30 (10 %)	n=3 из 69 (4,3 %)	n=1 из 23 (4,3 %)	n=16 из 53 (30,2 %)
Доза 400 мг/сут	n=3	n=3 из 3	n=0	n=14 из 16 (87,5 %)
Доза 600–800 мг/сут	n=0	n=0	n=1	n=2 (12,5 %)
Число дней терапии	3 (1 день на 1 пациента)	-	1 (1 день на 1 пациента)	-
7. Тофацитиниб (10 мг)	n=0	n=6 из 69 (8,7 %)	n=0	n=3 из 53 (5,7 %)
Доза 10 мг/сут	-	n=3	-	n=2
Доза 20 мг/сут	-	n=3	-	n=1
8. Этесевимаб (700 мг в 20 мл во фл.)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=4 из 69 (5,8 %)	n=0	n=2 из 53 (3,8 %)
Доза 2 фл. (1400 мг/сут)	n=1	n=4	-	n=2

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
Число дней терапии	1 (1 день на 1 пациента)	-	-	-
Аналоги нуклеозидов				
9. Молнупиравир (800 мг)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=2 из 69 (6,2 %)	n=0	n=0
Доза 800 мг/сут	n=0	n=2	-	-
Доза 1600 мг/сут	n=1	n=0	-	-
Число дней терапии	n=1 (1 день на 1 пациента)	-	-	-
10. Риамилловир (500–750 мг)	n=6 из 30 (20 %)	n=8 из 69 (11,6 %)	n=3 из 23 (13,0 %)	n=14 из 53 (26,4 %)
Доза 250–500 мг/сут	n=1	n=0	n=0	n=4 из 14 (28,6 %)
Доза 750 мг/сут	n=5	n=8 (100 %)	n=3	n=10 (71,4 %)
Число дней терапии	23 (3,8 дня на 1 пациента)	-	n=9 (3,0 дня на 1 пациента)	-
11. Ремдесивир (100 мг)	n=22 из 30 (73,3 %)	n=48 из 69 (69,6 %)	n=13 из 23 (56,5 %)	n=20 из 53 (37,7 %)
Доза 100 мг/сут	n=10 (45,4 %)	n=26 из 48 (54,2 %)	n=5 из 13 (38,5 %)	n=5 из 20 (25 %)
Доза 200 мг/сут	n=12 (54,6 %)	n=22 (45,8 %)	n=8 из 13 (61,5 %)	-
Число дней терапии	74 (3,4 дня на 1 пациента)	-	47 (3,6 дня на 1 пациента)	n=15 из 20 (75 %)
12. Фавипиравир (1,2 г)	n=10 из 30 (33,3 %)	n=8 из 69 (11,6 %)	n=23 из 23 (100 %)	n=14 из 53 (26,4 %)
Доза 1200–2400 мг/сут	n=6 из 10 (60 %)	n=3 из 8 (37,5 %)	n=16 из 23 (69,6 %)	n=8 из 14 (57,2 %)
Доза 3200–3600 мг/сут	n=4 из 10 (40 %)	n=5 из 8 (62,6 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=6 из 14 (42,8 %)
Число дней терапии	38 (3,8 дня на 1 пациента)	-	67 (3,3 дня на 1 пациента)	-
Иммуноглобулины				
13. Иммуноглобулин человека против ковид-19 (15–38 г)	n=0	n=2 из 69 (2,9 %)	n=0	n=0

Примечания: Н. Д. — три сравниваемых показателя не отличаются между собой достоверно ($p > 0,05$); прочерк — нет данных для расчёта показателей; n — число наблюдений.

Notes: Н. Д. — the three compared indicators do not differ significantly from each other ($p > 0.05$); dash — no data for calculating the indicators; n — number of observations.

По данным, полученным в исследовании назначение противовирусного препарата аналога нуклеозидов ремдесивира у пациентов ковид-19 с почечной дисфункцией без ОИМ, могло оказывать нефротоксическое действие и ухудшать жизненный прогноз этих пациентов. Так, по сравнению с группой выжив-

ших пациентов без ОКС (Группа 4), частота применения препарата в группе умерших (Группа 2) на 31,9 % превышала этот показатель, со значениями отношения шансов (ОШ) 1,85 (95 % ДИ 1,30–2,71; различие достоверно, $p_{2-4} < 0,03$). При сравнении частоты применения этого препарата АН в группах выписанных

и умерших пациентов с ОКС и ОИМ направленность отличия была аналогичной, различие составляло 16,8 % и находилось в пределах статистической значимости — показатель ОШ 1,29 (95 % ДИ 0,91–1,89; $p_{1-3}=0,05$), что может быть связано с наличием выра-

женного нефротоксического действия этого препарата не только, в группах пациентов с острой и хронической почечной дисфункцией, но и со значением почечного повреждения в генезе летальных исходов у пациентов с COVID-19 при острой коронарной патологии.

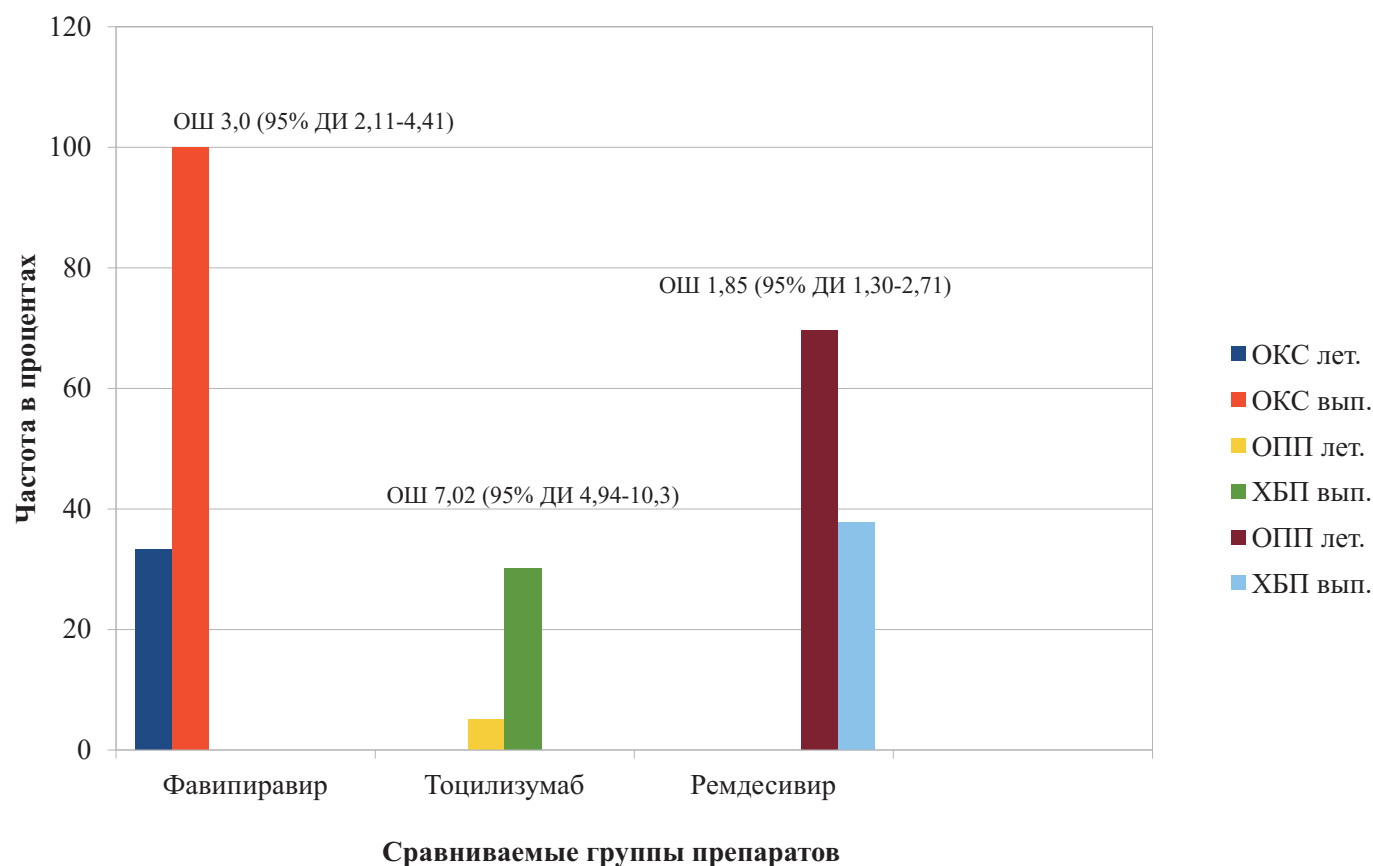


Рис. Сравнение частоты (в %) противовирусной терапии препаратами фавипиравир в 2-х группах пациентов с острым коронарным синдромом умерших и выписанных (ОКС лет. и вып.), ремдесивиром в 2-х группах пациентов с острым почечным повреждением и хронической болезнью почек умерших и выписанных (ОПП лет. и ХБП вып.) и тоцилизумабом и значения показателя отношения шансов (ОШ) 95 % доверительного интервала в сравниваемых группах

Fig. Comparison of the frequency (in %) of antiviral therapy with favipiravir in 2 groups of patients with acute coronary syndrome, deceased and discharged (ACS aged 18 and discharged), remdesivir in 2 groups of patients with acute kidney injury and chronic kidney disease, deceased and discharged (AKI aged 18 and CKD discharged) and tocilizumab and the values of the odds ratio (OR) 95 % confidence interval in the compared groups

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании, в разделе по оценке эффективности и безопасности проводимой у пациентов с COVID-19 в стационаре базовой и симптоматической медикаментозной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда, в том числе при проведении противовирусной терапии, нами было отмечено, что с применением препарата фавипиравира был связан меньший риск развития летальных исходов у пациентов с ОИМ. Из чего можно предполагать наличие у препарата свойств положительного влияния не только на процессы вирусного воспале-

ния, но и способность оказывать кардиопротективное действие и уменьшать выраженность поражения миокарда при COVID-19. Наличие таких свойств у препарата в доковидный период не было известно. По данным фармацевтических справочников (Регистр лекарственных средств России, 2020–2024 гг., справочник лекарственных средств Видаль, 2024 г.), фавипиравир является пролекарством, активный клеточный метаболит которого рибозилтрифосфат фавипиравира — обладает механизмом действия не известным у других противовирусных препаратов, синтезированных на основе нуклеозидов или их аналогов, поскольку включает в себя этап фос-

форибозилирования псевдонуклеинового пиразинового основания [10, 11]. На этом основании было предположено участие препарата в процессах окислительного фосфорилирования и энергетического обеспечения миоцитов и положительное влияние на трофику миокарда [12, 13]. В последующий период времени, в целой серии клинических исследований в 2020–2022 годах были получены доказательства эффективности фавипиравира в терапии COVID-19. При своевременном начале курса терапии препарат достоверно увеличивал выживаемость пациентов, снижал вирусную нагрузку, уменьшал необходимость искусственной вентиляции лёгких и длительность пребывания в стационаре [14, 15]. В то же время в клинических условиях у препарата наблюдался ряд побочных эффектов и как для большинства других противовирусных препаратов, поэтому приём фавипиравира не рекомендован во время беременности [16, 17].

Ближайшими нуклеозидными аналогами фавипиравира по механизму действия, разрешёнными для терапии COVID-19 в России и ряде других стран, являются препараты ремдесивир и молнупиравир [13, 18]. В данной работе мы установили, что с применением препарата ремдесивир у пациентов COVID-19 с почечными повреждениями и дисфункциями могло быть связано его нефротоксическое действие и негативное влияние на исход заболевания, которое не зависело от дозы и длительности назначения препарата. Он достоверно более часто назначался в группах умерших пациентов с ковид-19 и ОПП, по сравнению с выжившими пациентами имевшими признаки дисфункции и хронической патологии почек. В группах пациентов с COVID-19 и ОКС эти различия были менее выраженными, но статистически значимыми, что может быть связано с меньшей выраженностью нефротоксических эффектов препарата у коронарных пациентов с исходно интактной почечной функцией.

В имеющейся фармацевтической литературе последнего периода не исключается участие препарата в развитии печёночно-почечной недостаточности у человека. Установлено, что ремдесивир в неизменном виде мало выводится с мочой, но его основной метаболит GS-441524 экскретируется почками, и содержание метаболитов в плазме теоретически может увеличиваться у пациентов с нарушением их функции. Вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия выводится почками и накапливается у пациентов со сниженной функцией почек. По этой причине препарат ремдесивир не рекомендуется назначать пациентам с расчёт-

ной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м² (Википедия, 2024 г.). В таком аспекте вопрос о возможности и безопасности используемых доз препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 и ХБП, видимо, требует дальнейшего изучения.

В проведённом нами исследовании, при сопоставлении данных о частоте, дозах и длительности применения в группах выписанных и умерших в стационаре пациентов с COVID-19 и пневмонией 11 изученных противовирусных препаратов, ни у одного из этих аналогов нуклеозидов и моноклональных антител не было отмечено связи с негативными исходами у пациентов с ОКС (за исключением АН ремдесивира), но суммарная частота назначения противовирусных препаратов из группы моноклональных антител (мАТ) была существенно выше в случаях развития летальных исходов в стационаре, а выжившим и выписанным из стационара пациентам с ОИМ, перенёвшим операцию ЧКВ такая терапия назначалась на 30 % реже. Из полученных данных следует, что позитивное влияние на течение и исходы этой вирусной инфекции при остром коронарном повреждении способны оказывать противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов (конкретно фавипиравир), а эффективность и безопасность применения моноклональных антител нуждается в дальнейшем изучении.

Немногочисленные рандомизированные исследования по применению и оценке эффективности препаратов мАТ со свойствами антагонистов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 за последний 5-летний период в доступных информационных базах представлены в основном публикациями фрагментов норвежского исследования ASSAIL–MI *Anstensrud AK et al.* (2019 г.) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, которым проводилась инструментальная коронарная реперфузия и инфузия ингибитора интерлейкина 6 — тоцилизумаба [19]. В работе было показано, что эта терапия ассоциировалась с лучшей сохранностью жизнеспособности миокарда в сравнении с плацебо. Микроваскулярный коронарный тромбоз был менее выраженным в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, но существенной разницы в размерах конечного инфаркта между тоцилизумабом и плацебо исследователями выявлено не было [19–21].

В нашем исследовании только при применении этого противовирусного препарата из группы мАТ — антагониста рецепторов интерлейкина-6 —

наблюдались признаки увеличения выживаемости пациентов с COVID-19 и полиорганными повреждениями, в том числе с острым почечным повреждением, ОИМ и пневмонией.

По данным литературы положительное влияние на прогноз заболевания при лечении препаратами этой группы стационарных пациентов было отмечено ранее в ряде рандомизированных исследований по лечению тяжёлых пациентов с COVID-19 и полиорганными повреждениями антагонистами рецепторов интерлейкина-6 из группы мАТ. Но влияние терапии на состояние миокарда и почечной функции пациентов в них не анализировалось. Так в международном, многофакторном, рандомизированном исследовании REMAP-CAP опубликованном исследователями из больницы Св. Марии (Лондон, Англия) *Gordon A. C. et al.* (2021 г.), оценивались эффективность комбинации препаратов мАТ тоцилизумаба и сарилумаба у тяжёлых стационарных взрослых пациентов с осложнённым органной недостаточностью течением COVID-19, в течение 24 часов после начала органной поддержки в отделении интенсивной терапии (ОИТ). По его результатам был сделан вывод, что у стационарных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, получающих органную поддержку в отделениях интенсивной терапии, лечение антагонистами рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумабом и сарилумабом улучшало его результаты, включая и статистику выживаемости [22].

Оценка эффективности препарата мАТ тоцилизумаба у взрослых пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар с органными изменениями, симптоматикой гипоксии и признаками системного воспаления, также была целью британского рандомизированного исследования RECOVERY (рандомизированная оценка терапии COVID-19). По его результатам авторами был сделан вывод, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксией и признаками системного воспаления терапия препаратом мАТ тоцилизумабом сопровождалась улучшением показателей выживаемости и ряда других клинических исходов [23].

По данным рандомизированного многоцентрового исследования COVACTA по оценке эффективности и безопасности применения препарата у стационарных пациентов с COVID-19 при тяжёлом

остром респираторном синдроме препарата, в котором было изучено его влияние на элиминацию и гуморальный ответ вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Тоцилизумаб не снижал 28-дневную смертность, но сократил сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии стационара [24, 25].

В большинстве случаев препараты мАТ со свойствами антагонистов рецепторов интерлейкина-6 (анти-ИЛ-6 мАТ) показаны при тяжёлом течении ковид-19 и клинической картине развёрнутого цитокинового шторма. В 2023 году в рекомендациях ВОЗ [26] и Национального института здравоохранения Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) в качестве единственного анти-ИЛ-6 мАТ был назван тоцилизумаб, а в документе Национального института здоровья США [27] и в австралийских рекомендациях два препарата анти-ИЛ-6 мАТ — тоцилизумаб и сарилумаб [28], (цит. по [29]).

Заключение / Conclusion

В проведённом нами исследовании установлено, что пациентам COVID-19 с ОКС и ОИМ в группах с различными исходами заболевания, противовирусная терапия в стационаре назначалась достоверно реже, в среднем на 22 %, чем в группах сравнения у пациентов без признаков острой коронарной патологии. Признаков негативного влияния применённых противовирусных препаратов из групп мАТ и АН, кроме ремдесивира, на исходы острого инфаркта миокарда в данном исследовании выявлено не было. Возможное кардио- и нефропротективное действие были отмечено при лечении пациентов с ОКС и с ОПП противовирусным препаратом аналогом нуклеозидов фавипиравиром. Положительное влияние на показатели выживаемости пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией, на фоне почечного повреждения, было установлено при применении препарата мАТ антагониста рецепторов интерлейкина-6 — тоцилизумаба. Нефротоксическое действие, из всего перечня применённых противовирусных препаратов, отмечено только при применении аналогов нуклеозидов препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 с почечной дисфункцией различного генеза и в меньшей степени при ОИМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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»; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 71 им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», 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»; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

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

Автор, ответственный за переписку

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

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

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

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. All the authors read and approved the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

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; Zhadkevich City Clinical Hospital № 71, 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; Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

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

Corresponding author

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

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

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Список литературы / References

- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.
- 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 Sep-Oct;63(5):682-689. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
- Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

- Версия 15 (02.22.2022). МЗ РФ. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02.22.2022). The Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].
4. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):3801. (In Russ.)].
5. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О., и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. Doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680. [Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Konradi A.O., et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.)].
6. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118): 5-81. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>. [ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization 2014. The Working Group on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS). Developed with the participation of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 2 (118): 5–81. (In Russ.)].
7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
8. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(2s1):3-16. Doi: 10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16 [The third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2s1):3-16.].
9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
10. Peng Q, Peng R, Yuan B, et al. Structural Basis of SARS-CoV-2 Polymerase Inhibition by Favipiravir. *Innovation (Camb)*. 2021 Feb 28;2(1): 100080. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100080.
11. Latosińska M, Latosińska JN. Favipiravir Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase, Combined Quantum Chemical Modeling, Quantitative Structure-Property Relationship, and Molecular Docking Study. *Molecules*. 2024 Jan 16;29(2):441. doi: 10.3390/molecules29020441.
12. Gunaydin-Akyildiz A, Aksoy N, Boran T, et al. Favipiravir induces oxidative stress and genotoxicity in cardiac and skin cells. *Toxicol Lett*. 2022 Dec 1;371:9-16. doi: 10.1016/j.toxlet.2022.09.011.
13. Wang Y, Li P, Rajpoot S, et al. Comparative assessment of favipiravir and remdesivir against human coronavirus NL63 in molecular docking and cell culture models. *Sci Rep*. 2021 Dec 6;11(1):23465. doi: 10.1038/s41598-021-02972-y.
14. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020 Oct; 76(4):370-376. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004.
15. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:501-508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
16. Tirmikçioglu Z. Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Jan;268: 110-115. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.001.
17. Ertem O, Guner O, Incir C, et al. The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 May;307(5):1385-1395. doi: 10.1007/s00404-022-06615-z.
18. Dufour I, Devresse A, Scohy A, et al. Safety and efficiency of molnupiravir for COVID-19 patients with advanced chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2023 Mar;42(2):275-278. doi: 10.23876/j.krcp.22.194.
19. Anstonsrud AK, Woxholt S, Sharma K, et al. Rationale for the ASSAIL-MI-trial: a randomised controlled trial designed to assess the effect of tocilizumab on myocardial salvage in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Open Heart*. 2019 Oct 15;6(2):e001108. doi: 10.1136/openhrt-2019-001108.
20. Broch K, Anstonsrud AK, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1845-1855. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.049.
21. Huse C, Anstonsrud AK, Michelsen AE, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022 Jun;80:104013. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104013.
22. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
23. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
24. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
25. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101409. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101409.
26. Clinical management of COVID-19: living guideline, June 2025. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/B09467> Режим доступа: 20.05.2026.
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.cfp.org/files/covid19treatmentguidelines.pdf> Режим доступа: 20.05.2026.
28. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>. Режим доступа: 20.05.2026.
29. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):4-16. Doi: 10.37489/2588-0519-2024-1-4-16. EDN: DSVZBR. [Zyryanov S.K., Butranova O.I., Abramova A.A. Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):4-16. (In Russ.)].



7 главных тенденций развития клинических исследований в 2026 году

Сазонова А. Н.¹, Аликов А. В.²

¹ Самозанятая, Москва, Российская Федерация

² ООО «Современные клинические решения», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Современные клинические исследования развиваются в условиях одновременного усложнения протоколов, роста объёма данных, повышения требований к качеству и усилению нагрузки на исследовательские центры. На этом фоне цифровые решения, гибридные модели, искусственный интеллект, данные реальной клинической практики и новые форматы взаимодействия с участниками перестают быть изолированными технологическими новациями и всё чаще влияют на практическую выполнимость исследования. Особую значимость приобретает способность исследовательской системы сохранять научную строгость, безопасность участника, качество данных и операционную устойчивость при внедрении новых подходов. Для российского контекста дополнительную актуальность имеет развитие электронного информированного согласия, получившего правовую основу в отраслевом регулировании.

Цель. Провести анализ актуальных тенденций в сфере клинических исследований, характеризующих современный этап развития отрасли, включая технологические, организационные и пациентоориентированные изменения.

Материалы и методы. Выполнен аналитический обзор актуальных публикаций, посвящённых современным тенденциям в сфере клинических исследований. В анализ были включены обзорные и аналитические материалы, отражающие изменения в области цифровизации исследований, применения искусственного интеллекта, децентрализованных и гибридных моделей, использования данных реальной клинической практики, пациентоориентированного дизайна, готовности исследовательских центров и развития передовых методов терапии, а также сравнение с тенденциями, описанными в публикациях 2023 года, в качестве дополнительного контекста для интерпретации выявленных изменений. Использована методология анализа отраслевых отчётов (WCG, Veeva, Signant Health), регуляторных документов (ЕМА, FDA, Минздрав РФ) и рецензируемых научных статей.

Результаты. Анализ источников позволил выделить несколько взаимосвязанных направлений развития клинических исследований в 2025–2026 годах. Искусственный интеллект всё чаще применяется в задачах планирования, отбора центров, работы с документами, анализа данных и поддержки риск-ориентированных процессов. Гибридные и децентрализованные элементы используются для повышения доступности исследования и снижения нагрузки на участников и центры при сохранении требований к качеству данных. Данные реальной клинической практики, цифровые биомаркеры и непрерывное наблюдение расширяют возможности планирования и оценки применимости результатов к обычной медицинской практике. Готовность исследовательских центров быстро адаптироваться к новым требованиям протоколов становится фактором устойчивости исследования, поскольку сложность протоколов, кадровая нагрузка и фрагментация цифровых систем влияют на сроки, качество данных и риск отклонений. Пациентоориентированный подход трансформируется в модель партнёрства с участниками, где значение имеют снижение нагрузки, понятная коммуникация, доверие и учёт каждого участника. Передовые виды терапии формируют дополнительные требования к инфраструктуре, логистике, безопасности и длительному наблюдению. В России процесс получения электронного информированного согласия формируется как отдельное направление цифровизации взаимодействия между участником и исследовательской командой.

Заключение. Современные тенденции клинических исследований отражают переход отрасли к более управляемой и технологически зрелой модели. Качество исследования всё больше определяется не самим фактом внедрения цифровых инструментов, а их связью с научной обоснованностью протокола, готовностью центров, качеством данных, безопасностью участников и понятной коммуникацией.

Ключевые слова: клинические исследования; цифровизация; искусственный интеллект; пациентоориентированность; готовность исследовательских центров; децентрализованные исследования; данные реальной клинической практики; передовые виды терапии; электронное информированное согласие

Для цитирования: Сазонова А. Н., Аликов А. В. 7 главных тенденций развития клинических исследований в 2026 году. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):90–101. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0029>. EDN: QSLMYU.

Поступила: 05.04.2026. В доработанном виде: 19.05.2026. Принята к печати: 22.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

7 key trends in clinical trial development in 2026

Alexandra N. Sazonova¹, Alexander V. Alikov²¹ Self-employed, Moscow, Russian Federation² LLC “Modern clinical solutions”, Moscow, Russia**Abstract**

Background. Clinical trials are evolving amid simultaneous protocol complexity growth, increasing data volume, rising quality requirements, and mounting pressure on research sites. Against this backdrop, digital solutions, hybrid models, artificial intelligence, real-world data, and new participant engagement formats are no longer isolated technological innovations but increasingly influence study feasibility. The ability of the research system to maintain scientific rigor, participant safety, data quality, and operational resilience while implementing new approaches becomes particularly important. For the Russian context, the development of electronic informed consent, which has received a legal basis in industry regulation, is of additional relevance.

Objective. To analyze current trends in clinical research characterizing the present stage of industry development, including technological, organizational, and patient-oriented changes.

Methods. An analytical review of current publications devoted to contemporary trends in clinical research was performed. The analysis included review and analytical materials reflecting changes in digitalization of research, artificial intelligence applications, decentralized and hybrid models, use of real-world data, patient-oriented design, site readiness, and advanced therapy development, as well as a comparison with trends described in 2023 publications as additional context for interpreting identified changes. The methodology included analysis of industry reports (WCG, Veeva, Signant Health), regulatory documents (EMA, FDA, Russian Ministry of Health), and peer-reviewed scientific articles.

Results. The analysis of sources identified several interrelated directions in clinical research development in 2025–2026. Artificial intelligence is increasingly applied in planning, site selection, document processing, data analysis, and risk-based process support. Hybrid and decentralized elements are used to improve study accessibility and reduce burden on participants and sites while maintaining data quality requirements. Real-world data, digital biomarkers, and continuous monitoring expand planning capabilities and assessment of result applicability to routine medical practice. Site readiness to rapidly adapt to new protocol requirements becomes a study sustainability factor, as protocol complexity, staffing burden, and digital system fragmentation affect timelines, data quality, and deviation risk. The patient-oriented approach transforms into a partnership model with participants, where burden reduction, clear communication, trust, and individual consideration matter. Advanced therapies create additional requirements for infrastructure, logistics, safety, and long-term follow-up. In Russia, the electronic informed consent process is emerging as a distinct area of digitalization of participant-research team interaction.

Conclusion. Current clinical research trends reflect the industry's transition to a more manageable and technologically mature model. Study quality is increasingly determined not by the mere fact of implementing digital tools, but by their connection to protocol scientific validity, site readiness, data quality, participant safety, and clear communication.

Keywords: clinical trials; digitalization; artificial intelligence; patient-centeredness; site readiness; decentralized trials; real-world data; advanced therapies; electronic informed consent

For citation: Sazonova AN, Alikov AV. 7 key trends in clinical trial development in 2026. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):90–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0029>. EDN: QSLMY.

Received: 05.04.2026. **Revision received:** 19.05.2026. **Accepted:** 22.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Клинические исследования в середине 2020-х годов переживают очередной этап технологического обновления и более глубокую перестройку логики разработки и проведения исследований. В современных обзорах всё чаще подчёркивается, что успех исследования определяется не только научной новизной, но и способностью отрасли ответственно встроить новые подходы в повседневную операционную деятельность. Это означает, что предметом обсуждения становятся и новые инструменты, и зре-

лость всех заинтересованных сторон, принимающих участие в организации клинических исследований (КИ) [1, 3–8].

Подобные изменения были намечены и ранее. В публикации 2023 года уже выделялись рост числа исследований, усиление значения данных реальной клинической практики, технологические инновации, пациентоориентированность и рост сложности исследований. Однако к 2026 году эти направления стали восприниматься уже не как общий прогноз, а как практические требования к современному исследованию [13].

По данным международного сервиса Statista, на 29 мая 2023 года в мире проводилось около 454 000 клинических исследований в различных фазах. К концу 2025 года это число превысило 473 000, а по оценкам WCG Clinical, в 2026 году следует ожидать дальнейшего роста, особенно в области онкологии, нейронаук и метаболических нарушений [1, 7, 13]. Наибольшее число исследований уже многие десятилетия нацелены на поиск средств для лечения рака (112 899 исследований в 2023 году), на втором месте — психоневрология (87 346), на третьем — сердечно-сосудистые заболевания (63 757) [13]. Вакцины демонстрируют наивысший процент успешности (33,4 %), тогда как в онкологии лишь 3,4 % исследованных молекул доходят до одобрения [13].

Однако рост числа исследований сопровождается беспрецедентным усложнением протоколов. Согласно данным Tufts Center for the Study of Drug Development, с 2015 года число обязательных процедур в исследованиях III фазы выросло на 42 %, число конечных точек — на 37 %, а почти треть собираемых данных относится к процедурам, не поддерживающим основные конечные точки [1]. Одновременно 45 % исследовательских центров указывают, что устойчивые операционные проблемы влияют на их способность участвовать в новых исследованиях [1].

Именно в этом контексте цифровые решения, искусственный интеллект (ИИ), гибридные модели и пациентоориентированный подход перестают быть опциями и становятся необходимыми элементами устойчивой исследовательской экосистемы. Настоящий обзор посвящён анализу семи ключевых тенденций, определяющих развитие клинических исследований в 2026 году.

Тенденция №1. Искусственный интеллект и цифровизация: переход от эксперимента к операционному внедрению / Trend #1. Artificial intelligence and digitalization: the transition from experimentation to operational implementation

К 2026 году искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение утвердились в качестве активно внедряющихся элементов операционной модели клинических исследований. Отрасль перешла к этапу полномасштабной интеграции алгоритмов в процессы планирования, проведения и анализа разработок. Использование интеллектуальных систем обеспечивает эффективное решение задач в условиях усложнения протоколов и роста объёмов данных, позволяя оперативно принимать решения и точно прогнозировать ход исследования [1, 2, 3, 5, 8].

Применение ИИ охватывает широкий спектр практических задач: от поиска новых терапевтических мишеней до стратегического выбора стран и исследовательских центров. Алгоритмы проводят глубокий анализ исторических данных, оценивают демографические факторы и риски выбывания участников. Внедрение таких решений существенно минимизирует ручной ввод данных, снижает вероятность ошибок и оптимизирует нагрузку на персонал исследовательских центров [1, 4, 5, 8].

Прогнозное моделирование и отбор центров. Одним из наиболее впечатляющих применений ИИ является прогнозное моделирование для отбора стран и исследовательских центров. Как отмечается в отчёте WCG 2026, способность синтезировать большие объёмы данных, направляемая конкретным намерением, позволяет использовать многолетний опыт и накопленные данные для высокоспецифичных потребностей. Анализируя исторические данные КИ, оценивая схожие дизайны протоколов и их результаты, а также интегрируя демографические тенденции с распространённостью заболеваний, прогностические алгоритмы могут выявлять регионы и профили центров, наиболее вероятно привлекающие оптимальную популяцию участников [1].

Такой подход не только повышает точность рекрутинга, но и позволяет разрабатывать стратегии, учитывающие ожидаемую нагрузку на центры и участников, что способствует снижению показателей выбывания. Аналогичные выводы содержатся в отчёте Veeva Systems (2026 г.), где подчёркивается, что автоматизированная оркестрация с использованием ИИ позволяет менеджерам по управлению данными переходить от роли «диспетчеров воздушного движения» к более стратегической роли, а 57 % специалистов по управлению данными ожидают, что риск-ориентированное управление данными (RBDM) повлияет на развитие их роли в ближайшие два года [8].

Автоматизация документооборота и этическая экспертиза. Российское законодательство и нормативное регулирование в этой сфере также активно развиваются, формируя этико-правовой фундамент для инноваций. Ключевым ориентиром стал «Кодекс этики применения искусственного интеллекта в сфере охраны здоровья» (актуальная версия 2.1, 2025 г.), разработанный при участии Минздрава России [15]. Документ устанавливает жёсткие требования к прозрачности, объяснимости и безопасности алгоритмов на всех этапах их жизненного цикла. Кодекс прямо указывает на необходимость этической экспертизы систем ИИ

и обязательное сохранение контроля за медицинским сообществом, что делает его основополагающим для проведения КИ в России [15].

Практическим примером реализации этих принципов является решение «ЛЭК-AI», разработанное НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова совместно с технологическими партнёрами (Yandex Cloud). Эта система на базе большой языковой модели (YandexGPT) автоматизирует проверку пакета документов, подаваемых в локальный этический комитет (ЛЭК). Инструмент за несколько минут проводит первичный аудит протоколов и форм информированного согласия, выявляя несоответствия этическим нормам. Это не только ускоряет выход исследования на этап старта, но и обеспечивает соблюдение требований Кодекса к качеству этической экспертизы и минимизации рисков предвзятости [1, 15].

Принцип участия человека в цикле управления и регуляторные стандарты. Основополагающим элементом архитектуры ИИ остаётся принцип участия человека в цикле управления. Согласно Кодексу этики Минздрава и международным стандартам, экспертный контроль обязателен на критических этапах принятия решений [10, 15]. Специалист верифицирует выводы системы, обеспечивая интерпретируемость результатов, соблюдение этических норм и сохранение конечной ответственности за человеком. Такое взаимодействие дополняет профессиональную экспертизу врача мощностями ИИ, не исключая человеческий фактор из процесса валидации данных.

Современные стандарты работы с ИИ также регламентируются руководством «Guiding Principles of Good AI Practice», опубликованным FDA и EMA в январе 2026 года. Эти 10 принципов (включая человекоцентричность по дизайну, риск-ориентированный подход, соблюдение стандартов, чёткий контекст использования, многопрофильную экспертизу, управление данными, лучшие практики разработки моделей, оценку производительности на основе риска, управление жизненным циклом и представление понятной информации) коррелируют с этическими стандартами, создавая единое пространство доверия к технологиям [9, 10].

Развитие регуляторной среды в 2026 году характеризуется переходом к риск-ориентированному надзору: регуляторы определяют глубину контроля в зависимости от степени влияния ИИ на безопасность пациента и достоверность данных. Формирование этой нормативной базы, включая российский Кодекс этики, превращает ИИ в источник новых стандартизированных требований к качеству. Регуляторная

прозрачность обеспечивает устойчивость процессов цифровой трансформации и гарантирует этическую чистоту взаимодействия с участниками исследований на глобальном рынке [13, 15].

Цифровые «двойники». Одним из наиболее перспективных направлений применения ИИ являются цифровые «двойники» пациентов. Эта технология, обученная на обширных ретроспективных данных, позволяет создавать «виртуальных аватаров» для каждого участника, что даёт возможность достоверно оценить эффективность терапии путём сопоставления фактического эффекта с прогнозируемым исходом цифрового двойника, устраняя необходимость в обширных плацебо-группах. Данный подход, известный как TwinRCTs, уже получил предварительное одобрение Европейского агентства лекарственных средств (EMA) для использования в качестве контроля на поздних фазах КИ.

Однако широкое внедрение цифровых «двойников» сопряжено с вызовами: качество и репрезентативность исходных данных, интерпретируемость алгоритмов («чёрный ящик») и отсутствие единых стандартов валидации. Преодоление этих барьеров требует развития методов объяснимого ИИ (Explainable AI; XAI) и создания обширных, лишённых предвзятости учебных датасетов.

Тенденция № 2. Гибридные и децентрализованные исследования: от опции к ожидаемой модели / Trend #2: Hybrid and Decentralized Research: From Option to Expected Model

Ещё одна заметная тенденция — распространение гибридных и децентрализованных клинических исследований (decentralised clinical trials; DCT). К 2025–2026 годам такие модели перестали быть редким решением и всё чаще воспринимаются как ожидаемый элемент современной исследовательской практики, особенно в ситуациях, когда частые визиты в центр затруднены из-за расстояния, состояния здоровья участника, высокой частоты процедур или ограниченности ресурсов исследовательского центра. В рассматриваемых нами источниках в качестве примеров описываются модели, в которых дистанционно организуются предварительный отбор, получение электронного согласия и последующее наблюдение [1, 2, 5, 7].

Практический смысл гибридных моделей заключается в перераспределении отдельных процедур между очным и дистанционным форматами. При этом речь не идёт о полной замене исследовательского центра цифровыми инструментами. Центр сохраняет ключевую роль в медицинской

оценке, контроле безопасности, работе с первичной документацией и обеспечении качества данных. Дистанционные элементы используются там, где они могут повысить выполнимость протокола без потери научной достоверности и регуляторной прослеживаемости.

Преимущества и вызовы децентрализованных исследований. Развитие децентрализованных исследований связано с использованием проверенных методов удалённой оценки и более гибким подходом к данным в отдельных типах исследований. Это особенно важно для редких заболеваний, высоко персонализированных терапий и направлений, где очный предварительный скрининг слишком затратен или приводит к высокой доле неудачных включений. Эксперты подчёркивают, что такой формат не снимает требований к качеству данных: удалённые процедуры должны быть заранее описаны, стандартизированы, валидированы при необходимости, а полученные результаты — сопоставимы с данными очных визитов [2, 5, 7].

Одновременно усиливается более жёсткая оценка рисков. Пациентоориентированные и децентрализованные модели могут снижать нагрузку на участника, однако создают новые уязвимости: ошибки дистанционного согласия, технологические сбои, непоследовательный сбор данных, задержки в распознавании сигналов безопасности и сложности при подтверждении достоверности удалённых процедур. Поэтому современная логика состоит не в максимальном расширении дистанционных элементов, а в их выборочном внедрении на основании оценки риска, значимости процедуры и влияния на безопасность участника и качество данных [5, 7].

Готовность исследовательских центров как фактор успеха. Отдельное значение приобретает вопрос технологической и операционной готовности исследовательских центров. Гибридная модель требует устойчивой цифровой инфраструктуры, понятного распределения ответственности, обучения персонала, поддержки участников и согласованности между системами. В источниках 2025–2026 годов готовность исследовательских центров всё чаще рассматривается как фактор устойчивости исследования, поскольку рост сложности протоколов, числа процедур и объёма данных усиливает нагрузку на исследовательскую среду [1, 4, 6, 8]. Поэтому внедрение элементов децентрализованных исследований должно оцениваться не по факту наличия цифровых решений, а по способности центра стабильно использовать их в рамках GCP-совместимого процесса.

Гибридные исследования также меняют требования к управлению данными. При распределённом сборе информации возрастает значение единых правил фиксации данных, контроля полноты, своевременности передачи, источников происхождения и последующей верификации. Это особенно важно при использовании цифровых биомаркеров, носимых устройств, удалённого мониторинга и данных реальной клинической практики. Эксперты отмечают, что наблюдение за участником становится более постоянным, а сбор данных — более распределённым во времени и менее привязанным к отдельным визитам [1, 2, 5, 8].

Таким образом, гибридные и децентрализованные элементы всё чаще рассматриваются как ожидаемая часть современного клинического исследования, а не как исключение или дополнительная опция. Их значение состоит в повышении доступности исследования и снижении нагрузки на участников и центры без ослабления требований к качеству данных, безопасности и GCP-контролю [1, 2, 7, 13].

Тенденция № 3. Данные реальной клинической практики, цифровые биомаркеры и непрерывное наблюдение / Trend #3: Real-World Clinical Practice Data, Digital Biomarkers, and Continuous Surveillance

Современные клинические исследования всё активнее опираются на данные, собираемые за пределами традиционных очных визитов в исследовательский центр. Растёт значение цифровых биомаркеров, носимых устройств и моделей непрерывного наблюдения, особенно в неврологии, кардиологии, пульмонологии и исследованиях метаболических нарушений [2, 5].

Под непрерывным наблюдением понимается регулярный или постоянный сбор данных о состоянии участника между визитами в исследовательский центр. Такие данные могут поступать с носимых устройств, мобильных приложений, домашних медицинских приборов или иных цифровых инструментов. В отличие от классической модели, где состояние участника оценивается в заранее определённые даты визитов, непрерывное наблюдение позволяет фиксировать динамику показателей в повседневной жизни. Это делает сбор данных более распределённым во времени и менее зависимым от ограниченного числа контрольных точек [2, 5].

Данные реальной клинической практики (RWD) и токенизация. Всё более активно внедряется использование данных реальной клинической практики (ДРКП). К таким данным относятся све-

дения из электронных медицинских карт, регистров, страховых баз, лабораторных систем, данных аптечного отпуска, медицинских устройств и других источников, отражающих оказание медицинской помощи в обычной практике. В клинических исследованиях ДРКП всё чаще применяются на этапе планирования, оценки выполнимости протокола, поиска подходящих популяций, последующего наблюдения и интерпретации применимости результатов к реальной медицинской практике [1, 2, 4, 7, 8].

Отдельное внимание уделяется методу токенизации — способу связывания медицинских записей участника с обезличенным идентификатором без раскрытия его личности. Такая модель позволяет сопоставлять данные из разных источников и проводить длительное последующее наблюдение, особенно в сложных исследованиях, включая генную терапию. По данным обзора WCG Clinical, среди примерно 3000 новых протоколов, рассмотренных за период с мая 2024 года по май 2025 года, токенизация упоминалась в 21 случае. При этом не было зафиксировано ни одного случая отложения рассмотрения или отказа в одобрении протокола по причинам, связанным с токенизацией. Эти данные показывают, что при корректном описании процедур в информированном согласии и соблюдении требований к конфиденциальности токенизация может использоваться без существенных замечаний со стороны этического комитета [1].

Риск-ориентированное управление данными. Также продолжается внедрение риск-ориентированного подхода при проведении клинических исследований. С каждым годом мы наблюдаем всё больший переход от уровня методологии в повседневную операционную практику. В отчёте Veeva Systems прямо указывается, что теория риск-ориентированного управления данными (RBDM) должна стать реальностью; при этом 57 % специалистов по управлению данными ожидают, что RBDM будет влиять на развитие их роли в ближайшие два года [8]. На фоне роста объёма и разнообразия данных традиционная модель сплошной ручной проверки становится всё менее устойчивой, а фокус смещается к раннему выявлению сигналов, централизованной аналитике, приоритизации критичных данных и связи между управлением рисками, качеством данных и текущими операционными решениями [8].

Таким образом, к 2026 году ДРКП, цифровые биомаркеры и непрерывное наблюдение становятся частью более широкой системы доказательств в клинических исследованиях. Их значение связано с возможностью лучше оценивать применимость

результатов к реальной практике, поддерживать длительное наблюдение за участниками и снижать избыточную нагрузку на участников и исследовательские центры. При этом расширение таких подходов требует понятных правил происхождения данных, контроля качества, защиты конфиденциальности и сохранения связи между цифровой моделью участника и реальным клиническим контекстом [1, 2, 5, 8, 13].

Тенденция №4. Организационная готовность исследовательских центров как фактор устойчивости исследования /
Trend # 4. Organizational readiness of research centers as a factor in research sustainability

Одним из значимых организационных тенденций становится рост значения готовности исследовательских центров к участию в клинических исследованиях. Сейчас готовность центра (site readiness) всё чаще понимается не как формальная готовность к старту, а как способность центра стабильно выполнять протокол в условиях высокой сложности процедур, кадровой нагрузки, роста объёма данных и расширения числа цифровых инструментов [1, 4, 6, 8].

Согласно отчёту компании WCG Clinical от 2026 года, 45 % исследовательских центров указывают, что устойчивые операционные проблемы влияют на их способность участвовать в новых исследованиях. К таким проблемам относятся сложные протоколы, сокращение бюджетов, разнообразие программного обеспечения, необходимого для проведения исследования, административная нагрузка и задержки [1]. Отдельно WCG отмечает, что 35 % центров называют сложность клинических исследований своей главной проблемой [1].

Рост сложности протоколов и нагрузка на исследовательские центры. В исследованиях III фазы с 2015 года число обязательных процедур выросло на 42 %, число конечных точек — на 37 %, а почти треть собираемых данных относится к процедурам, не поддерживающим основные конечные точки [1]. Дополнительную нагрузку создаёт фрагментация цифровой среды. Центрам приходится работать с электронными базами данных, медицинскими информационными системами, электронными опросниками, системами дистанционного мониторинга, решениями для электронного согласия, лабораторными порталами и другими инструментами. По данным WCG Clinical, 79 % исследовательских центров указывают, что при использовании цифровых инструментов в клинических исследованиях именно сотрудники центра, а не спонсор, CRO или техноло-

гический поставщик, чаще всего становятся первой линией поддержки для пациентов при технических проблемах [1].

Поправки к протоколам и операционная устойчивость. Значимым индикатором уязвимости остаются поправки к протоколам: исследования III фазы сейчас имеют в среднем 3,5 существенные поправки против 2,3 десять лет назад [1]. Каждая такая поправка требует пересмотра документов, повторного обучения персонала, обновления информированных согласий и дополнительных коммуникаций с участниками. По данным WCG, 47 % центров считают упрощение протокола критически важным для операционной жизнеспособности [1].

Готовность центра всё чаще оценивается через кадровые ресурсы, обучение персонала, распределение ролей, качество внутренних процедур, способность работать с цифровыми системами и устойчивость к изменениям протокола. Для гибридных и децентрализованных элементов дополнительно важны логистика биообразцов, удалённые процедуры, поддержка участников, своевременная фиксация данных и контроль отклонений.

Пути повышения готовности исследовательских центров. Как отмечают эксперты WCG, одним из ключевых направлений является перенос оценки операционных рисков на ранние этапы проектирования исследования. Кроме того, важны стандартизация процессов, внедрение интегрированных платформ (CTMS, EDC, eCOA), обеспечение технической поддержки и обучение персонала. Отдельно подчёркивается необходимость сокращения «белого пространства» (white space) — задержек между этапами старта, связанных с избыточными согласованиями и ручными передачами данных [1].

Таким образом, организационная готовность исследовательского центра становится одним из факторов устойчивости клинического исследования. Она определяется способностью центра выдерживать сложность протокола, работать с цифровыми системами, поддерживать качество данных и адаптироваться к изменениям без потери управляемости исследования [1, 4, 6, 8].

**Тенденция № 5. Пациент-партнёрство:
от общего принципа к реальной организации
пути участника / Trend #5. Patient-partnership:
from a general principle to the actual organization
of the participant's journey**

Одним из ключевых тенденций последнего времени становится переход от классического пациентоориентированного подхода к модели партнёрства

с участником исследования. Если ранее пациентоориентированность чаще описывалась как общий принцип качественного исследования, то в материалах 2025–2026 годов она всё чаще раскрывается как практическая организационная задача: снижение нагрузки на участника, улучшение коммуникации, удержание и вовлечение в проектирование исследования [1, 5–7, 13].

В отчёте WCG 2026 этот сдвиг описан как переход к исследованиям, в которых участник становится активным источником обратной связи при проектировании исследования. Такой подход влияет на скорость набора, удержание участников и качество данных. Поэтому опыт участника становится самостоятельным фактором операционной устойчивости исследования [1, 4–7].

Практические меры по улучшению опыта участника. Практически это выражается в более понятных информационных материалах, гибком графике визитов, возможности дистанционного участия, использовании цифровых инструментов, транспортной и организационной поддержке, а также в более внимательной работе с удержанием пациентов в исследовании. Журнал Contract Pharma отдельно подчёркивает, что рост исследований в области ожирения усиливает значение дизайнов, учитывающих мотивационные и логистические барьеры участников [4]. Компания Cuttsy and Cuttsy Ltd. описывает эту же тенденцию через переход от протокол-ориентированного подхода к модели, учитывающей реальные жизненные обстоятельства участника исследования [6].

Важной частью новой модели становится признание участника активным партнёром исследовательского процесса. Это предполагает более раннее вовлечение участников и пациентских организаций в обсуждение дизайна исследования, материалов для участников и коммуникационной стратегии. Такой подход помогает лучше учитывать язык, ожидания, опасения и реальные ограничения участников, а также повышает доверие к исследованию [1, 5, 6, 7].

Компенсация времени и усилий участников. Особое внимание в 2026 году уделяется вопросу справедливой компенсации участникам за их время и усилия. Анализ WCG показал, что 95 % форм информированного согласия не предлагают компенсацию за пределами прямых расходов (транспорт, парковка). При этом анализ почти 25 000 записей этических комитетов выявил лишь 77 случаев, когда вопросы оплаты были вынесены на обсуждение, и ни в одном случае комитет не посчитал сумму компенсации слишком высокой. Напротив, была выяв-

лена значительная вариативность в оплате участников одного и того же исследования в разных центрах (стандартное отклонение от 9 до 170 долларов), что ставит вопросы справедливости и этичности [1].

Человеческий контекст против цифровой модели. Эту тенденцию разделяют и эксперты в России. Так, *Карнаухов И. В.* в своём докладе на конференции Stereotax8 добавляет к этой тенденции важное ограничение цифрового подхода. Он подчёркивает, что цифровая модель пациента строится из лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических, клинических и анкетных данных, однако она не отражает полностью страх, боль, усталость, надежду, семейные обстоятельства и личную мотивацию человека [16]. Поэтому партнёрство с участником требует сохранения баланса между данными, требованиями протокола и реальной жизненной ситуацией пациента.

Отдельное значение приобретает роль исследовательской команды. По выводу *Карнаухова И. В.*, именно врач-исследователь и команда центра становятся «мостом» между требованиями протокола и реальной ситуацией участника [16]. Это особенно важно в сложных и длительных исследованиях, где на приверженность влияют медицинские показатели, эмоциональное состояние, поддержка семьи, доверие к врачу и понимание смысла участия.

Цифровые инструменты должны усиливать человеческое взаимодействие и сохранять прямую связь участника с исследовательской командой. WCG подчёркивает значение доверия, эмпатии, регулярной коммуникации и живого контакта с исследовательской командой [1]. Близкий вывод содержится и в докладе *Карнаухова И. В.*: цифровые данные и алгоритмы не могут полностью заменить клиническое суждение врача и прямой контакт с пациентом [16]. Следовательно, развитие цифровых решений должно поддерживать коммуникацию между участником и исследовательской командой, сохраняя человеческий контекст на протяжении всего пути участника: от первичного информирования до удержания, поддержки, завершения участия и признания вклада человека в получение новых медицинских знаний [1, 5, 6, 7, 13, 16].

Тенденция № 6. Передовые виды терапии: новые требования к инфраструктуре и безопасности исследований / Trend #6: Advanced Therapies: New Demands on Research Infrastructure and Safety

Ещё одним важным направлением становится развитие передовых видов терапии, прежде всего клеточной и генной терапии. Эти подходы постепен-

но выходят за пределы узкой экспериментальной повестки и формируют отдельный класс исследований с повышенными требованиями к инфраструктуре, безопасности, логистике и регуляторному сопровождению. Именно эти требования могут становиться практическими ограничениями для проведения исследований [1, 2, 5, 7].

По данным WCG ClinSphere, по состоянию на конец 2025 года в мире насчитывалось более 3600 активных и планируемых исследований в области клеточных и генных терапий (CGT), причём 66 % из них приходилось на онкологию [1]. В США одобрено 46 продуктов CGT, классифицируемых как производные пуповинной крови, CAR-T-терапии, другие генные терапии и другие клеточные терапии [1].

Уникальные логистические и производственные требования. Клеточные и генные продукты часто требуют индивидуализированного производства, строгого контроля цепочки идентичности и цепочки хранения (chain of identity, chain of custody), специальных условий транспортировки, точной координации между исследовательским центром, лабораторией, производственной площадкой и спонсором. Для таких исследований ошибка в маркировке, хранении, транспортировке или передаче материала может иметь прямое значение для безопасности участника и интерпретации результатов [1, 2, 5].

Передовые терапии могут сопровождаться специфическими рисками, включая отсроченные нежелательные явления, иммунологические реакции, риски, связанные с генетическим вмешательством, и необходимостью длительного контроля после введения продукта. Поэтому такие исследования требуют заранее описанных процедур мониторинга, маршрутов реагирования на осложнения и устойчивой системы последующего наблюдения [1, 5, 7].

Кадровые и инфраструктурные требования. Для проведения исследований клеточной и генной терапии нужны специалисты, знакомые с особенностями отбора участников, обращения с биоматериалами, биобезопасности, работы с генетическими данными, специфического информирования и мониторинга осложнений. В ряде случаев требуется участие мультидисциплинарной команды: клиницистов, лабораторных специалистов, фармацевтов, генетиков, специалистов по качеству, логистике и регуляторному сопровождению [1, 2, 5].

Высокая цена производства, сложная логистика, ограниченное число подходящих участников, длительное наблюдение и повышенные требования к инфраструктуре делают такие программы финан-

сово и организационно чувствительными. Поэтому ошибки на этапе планирования, выбора центров или оценки выполнимости протокола могут приводить к существенным задержкам и росту затрат [1, 2, 5].

Регуляторные инновации. Для генной и клеточной терапии актуальны более гибкие и модульные дизайны клинических исследований. Это связано с высокой неопределённостью ранних данных и персонализированным характером многих программ. В таких исследованиях могут уточняться критерии отбора, режим дозирования, параметры наблюдения и отдельные конечные точки. Такая гибкость допустима только при заранее описанных правилах, научной обоснованности, этической приемлемости и регуляторной прослеживаемости [7].

Таким образом, развитие передовых видов терапии переводит фокус с обсуждения научной новизны на вопрос готовности всей исследовательской системы. Главный вызов состоит в способности обеспечить безопасное производство, корректную логистику, квалифицированное проведение, долгосрочное наблюдение и устойчивый контроль качества. Поэтому клеточные, генные и другие передовые терапии становятся проверкой зрелости инфраструктуры клинических исследований [1, 2, 5, 7, 13].

Тенденция № 7. Электронное информированное согласие как формирующееся направление в России / Trend #7: Electronic Informed Consent as an Emerging Trend in Russia

Для российского контекста особое значение приобретает электронное информированное согласие [14]. Его пока нельзя рассматривать как окончательно устоявшийся стандарт для всех видов клинических исследований, однако уже имеются основания говорить о нём как о формирующемся направлении развития. Это связано с изменениями статьи 43 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», которые закрепляют возможность подписания информированного согласия в электронной форме и описывают типы применяемых электронных подписей [14].

Таким образом, электронная форма информационного листка пациента и добровольного согласия получает прямое закрепление в отраслевом законодательстве. Значение этого изменения состоит в появлении самостоятельной правовой основы для применения электронного согласия в клинических исследованиях. Дальнейшее развитие направления будет зависеть от технологической реализации, правоприменительной практики, готовности исследо-

вательских центров и способности организаторов исследования обеспечить понятный, безопасный и проверяемый процесс получения согласия [14].

Повышение понятности и доступности. Важный практический акцент содержится в докладе Карнаухова И. В. на Stereotax8. Автор подчёркивает, что электронная форма может повысить понятность информирования за счёт более гибкой подачи материалов: видео, инфографики, интерактивных пояснений и иных форматов, которые помогают участнику лучше разобраться в содержании исследования [16]. При этом цифровой формат не снимает ключевого требования к живому контакту с исследовательской командой: участник должен иметь возможность задать вопросы, получить ответы и принять решение с пониманием сути исследования [16].

Следовательно, электронное информированное согласие следует рассматривать не как простую замену бумажного документа, а как часть более широкого процесса взаимодействия с участником. Его ценность определяется удобством доступа к материалам, прозрачностью версии документа, фиксацией факта ознакомления, возможностью дистанционного взаимодействия и сохранением прослеживаемости действий. При этом качество процесса зависит от того, насколько электронная система поддерживает коммуникацию между участником и исследовательской командой, а также учитывает цифровую грамотность, возраст, состояние здоровья и индивидуальные ограничения пациента [16].

Российские платформы eConsent. В этом контексте разработка российской платформы eConsent может рассматриваться как пример решения, ориентированного на участника исследования и исследовательскую команду. Платформа предназначена для удобного документооборота между исследователями и пациентами, предоставления материалов в цифровом формате, поддержки дистанционных сценариев, фиксации процесса ознакомления, управления версиями документов и сохранения аудиторской прослеживаемости. При корректной реализации такие решения способны повысить прозрачность процесса согласия и снизить административную нагрузку на исследовательский центр.

Также имеются и другие технологические решения в этой области. Например, команда DM365 развивает экосистему MainEDC, в составе которой заявлена возможность электронного подписания информированных согласий. Этот опыт важен как подтверждение того, что электронное согласие в России развивается на уровне прикладных плат-

форм для клинических исследований. Отдельно можно отметить, что опыт дистанционных и цифровых решений особенно активно накапливался в период COVID-19, когда необходимость продолжать исследования и снижать очные контакты ускорила интерес к виртуальным и гибридным моделям.

Перспективы развития eConsent в РФ. Таким образом, юридическая и технологическая база для применения электронного информированного согласия в России уже сформирована. Дальнейшее распространение этого подхода будет зависеть от практических решений спонсоров и контрактно-исследовательских организаций. Значение будут иметь применимость электронной формы в конкретном протоколе, готовность исследовательской команды использовать цифровые инструменты для работы с пациентом, экономическая целесообразность для спонсора и возможное закрепление обязанности предлагать пациенту электронную версию наряду с бумажной [14, 16].

Практическая значимость для Российской Федерации / Practical significance for the Russian Federation

Проведённый анализ позволяет сформулировать несколько практических выводов для российской системы клинических исследований, включая рекомендации для исследователей, спонсоров и регуляторных органов.

Для исследователей и исследовательских центров

1. **Внедрение принципов пациент-партнёрства.** Российским центрам рекомендуется активнее внедрять практики снижения нагрузки на участников (гибкий график визитов, дистанционные опросы, понятные информационные материалы), что повышает удержание и качество данных.
2. **Развитие цифровой зрелости.** Фрагментация программного обеспечения, отмеченная в отчёте WCG (79 % центров — первая линия поддержки), характерна и для России. Центрам целесообразно внедрять интегрированные решения (eConsent, EDC, CTMS) и обучать персонал работе с ними.
3. **Учёт готовности центра как критерия выбора.** При планировании исследований спонсорам и CRO следует оценивать не только формальную аккредитацию центра, но и его кадровые ресурсы, опыт работы с цифровыми инструментами, частоту поправок к протоколам в предыдущих проектах.

Для спонсоров и контрактно-исследовательских организаций (CRO)

1. **Активное внедрение eConsent.** С учётом законодательной базы (ст. 43 № 61-ФЗ) и появления российских платформ (eConsent, MainEDC) рекомендуется включать электронное информированное согласие в протоколы, особенно для длительных исследований и исследований с дистанционными элементами.
2. **Использование ДРКП и токенизации.** В российском контексте возможно применение данных из регистров, ЭМК и системы обязательного медицинского страхования (ОМС) при условии соблюдения 152-ФЗ «О персональных данных». Токенизация — приемлемый метод (WCG не зафиксировал отказов в одобрении).
3. **Риск-ориентированный мониторинг (RBM).** Рекомендуется переход от сплошной проверки к централизованной аналитике (RBDM), что особенно актуально при росте сложности протоколов (+42 % процедур, +37 % конечных точек за 10 лет по данным WCG).

Для регуляторных органов (Минздрав России, Росздравнадзор, этические комитеты)

1. **Доработка нормативной базы по децентрализованным клиническим исследованиям.** Целесообразно разработать отдельные рекомендации или приказ по проведению децентрализованных и гибридных исследований в РФ, определяющий допустимые дистанционные процедуры, требования к валидации удалённых измерений и порядок контроля.
2. **Методические рекомендации по eConsent.** Учитывая наличие платформ, но отсутствие единых требований, рекомендуется утвердить методические указания по внедрению eConsent (формат подписи, процедура отзыва согласия, хранение версий).
3. **Мониторинг применения Кодекса этики ИИ.** Кодекс этики ИИ (версия 2.1, 2025 г.) — важный документ. Рекомендуется собирать и анализировать практику его применения в ЛЭК, публиковать обзоры типовых нарушений.

Заключение / Conclusion

К 2026 году развитие клинических исследований определяется совокупностью технологических, организационных и пациентоориентированных изменений. Искусственный интеллект, гибридные модели,

данные реальной клинической практики, цифровые биомаркеры, риск-ориентированное управление данными и передовые виды терапии формируют новые требования к проектированию, проведению и контролю качества исследований [1, 2, 4–8, 13].

Главный вывод состоит в изменении статуса этих направлений. Они всё чаще рассматриваются как практические условия устойчивого исследования: выполнимого для центра, понятного для участника, управляемого для спонсора и приемлемого с точки зрения регуляторных требований. Поэтому качество современного клинического исследования определяется балансом между научной обоснован-

ностью, операционной реализуемостью, цифровой прослеживаемостью, безопасностью участника и сохранением человеческого контекста взаимодействия.

Для Российской Федерации ключевыми ближайшими шагами являются: нормативное закрепление правил проведения децентрализованных клинических исследований, широкое внедрение eConsent с использованием отечественных платформ, мониторинг применения Кодекса этики ИИ, а также обязательное включение в научные публикации раздела «Ограничения» для повышения прозрачности и соответствия международным стандартам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Сазонова А. Н. — концепция обзора, анализ источников, написание текста, формулировка выводов. Аликов А. В. — критический пересмотр содержания, редактирование разделов по этике и регуляторике, утверждение финальной версии.

Финансирование

Исследование выполнено без привлечения грантов или иных форм спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сазонова Александра Николаевна — независимый карьерный консультант, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: hr-sazonova@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0008-4772-2859

Аликов Александр Витальевич — генеральный директор ООО «Современные клинические решения», Москва, Российская Федерация

e-mail: aleksandr.alikov@econsent.ru

ORCID ID: 0009-0005-3917-3317

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

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. Sazonova AN — developed the review concept, analyzed sources, wrote the text, and formulated the conclusions. Alikov AV — critically revised the content, edited the sections on ethics and regulatory matters, and approved the final version.

Financing

The study was conducted without the involvement of grants or other forms of sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra N. Sazonova — independent career consultant, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: hr-sazonova@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0008-4772-2859

Alexander V. Alikov — CEO LLC “Modern clinical solutions”, Moscow, Russian Federation

e-mail: aleksandr.alikov@econsent.ru

ORCID ID: 0009-0005-3917-3317

Список литературы / References

1. WCG 2026 Trends & Insights: The Challenges and Opportunities Shaping 2026. WCG, 2026. Режим доступа: <https://www.wcgclinical.com/wp-content/uploads/2025/12/WCG-2026-Clinical-Research-Trends-Insights-Report.pdf>.
2. Shashikumar S. Top Clinical Trial Trends for 2026: Decentralization, AI Recruitment and RWD. Xtalks. 24 Nov 2025. Режим доступа: <https://xtalks.com/top-clinical-trial-trends-for-2026-decentralization-ai-recruitment-and-rwd-4502/>.
3. Clinical Research in 2026: What Changed - and Why It Matters. 22 Jan 2026. Режим доступа: <https://cromospharma.com/clinical-research-in-2026-what-changed-and-why-it-matters/>.
4. From Risk to Readiness: Clinical Development Trends Shaping 2026. Contract Pharma. 5 Dec 2025. Режим доступа: <https://www.contract-pharma.com/exclusives/from-risk-to-readiness-clinical-development-trends-shaping-2026/>.
5. Clinical Development Crystal Ball: What to Watch in 2026. Signant Health. 9 Jan 2026. Режим доступа: <https://www.clinicalleader.com/doc/clinical-development-crystal-ball-what-to-watch-in-2026-0001>.
6. Clinical research in 2026: The trends shaping tomorrow. Cuttsy+ Cuttsy. 16 Dec 2025. Режим доступа: <https://www.cuttsyandcuttsy.com/latest/clinical-research-in-2026-the-trends-shaping-tomorrow>.
7. Clinical Trials in 2026: How the Next Generation of Research Will Redefine Science, Regulation, and Careers. ARC-Traicoa Pharma Insights. 2 Jan 2026. Режим доступа: <https://www.linkedin.com/pulse/clinical-trials-2026-how-next-generation-research-redefine-5fo8c/>.
8. 2026 Clinical Data Trend Report. Veeva Systems Europe. 2026. Режим доступа: <https://www.veeva.com/eu/2026-clinical-data-trend-report/>.
9. EMA and FDA set common principles for AI in medicine development. European Medicines Agency. 14 Jan 2026. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-fda-set-common-principles-ai-medicine-development-0>.
10. Guiding Principles of Good AI Practice in Drug Development. January 2026. Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guiding-principles-good-ai-practice-drug-development_en.pdf.
11. Хараз А.Д., Гришунина А.А. Клинические исследования: прошлое и будущее. Глобальные тренды. *Московская медицина*. 2023;90-96. EDN: HYBEVG.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
13. Кодекс этики применения искусственного интеллекта в сфере охраны здоровья. Версия 2.1 (утв. Межведомственной рабочей группой при Минздраве России, протокол от 14.02.2025 № 90/18-0/117).
14. Карнаухов И.В. Доклад «Цифровой двойник пациента: где заканчиваются данные и начинается человек» на восьмой встрече научного клуба StereotaX [Видео]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=q93CNF9Ycfe&t=137s> (дата обращения: 11.05.2026).



Ретроспективный клинико-фармакологический аудит назначений нестероидных противовоспалительных препаратов и феномена «Triple Whammy» у полиморбидных пациентов амбулаторного звена

Юдин И.С., Шпигель А.С.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) коморбидным пациентам сопряжено с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и отсутствие эффекта от назначенной терапии. Особую опасность представляет «Triple Whammy» («тройной удар») — сочетанное применение системных НПВП, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ/БРА) и диуретиков. Настоящее исследование является, по нашим данным, одним из первых региональных клинико-фармакологических аудитов, количественно оценивающих частоту формирования паттерна «Triple Whammy» именно в амбулаторной практике с анализом качества документирования терапии.

Цель. Оценить структуру назначений системных НПВП и частоту формирования потенциально нефротоксичных лекарственных комбинаций у полиморбидных пациентов в амбулаторной практике.

Материалы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование (n=50). Оценивались демографические показатели, функция почек (СКФ по СКД-EPI), сопутствующая фармакотерапия и зарегистрированные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и отсутствие эффекта от назначенной терапии с ретроспективной оценкой причинно-следственной связи согласно критериям WHO-UMC. Статистический анализ проводился непараметрическими методами с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Признаки хронической болезни почек (ХБП 3–5 стадий, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) выявлены у 26 пациентов (52 %). Выявлена статистически значимая ассоциация между сниженной функцией почек и частотой назначения комбинации «Triple Whammy» (61,5 против 12,5 %, p <0,001). Оценка отношения шансов (ОШ 11,2) подтверждает повышение риска; однако широкий доверительный интервал [95 % ДИ: 2,64–47,48] указывает на необходимость уточнения истинной величины эффекта.

Заключение. Выявлена высокая частота дефектов документирования параметров безопасности и значительная доля совместных назначений нефротоксичных комбинаций пациентам с исходно сниженной функцией почек. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения алгоритмов автоматизированного фармаконадзора на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; фармакоэпидемиология; полипрагмазия; Triple Whammy; хроническая болезнь почек; безопасность фармакотерапии; процессный аудит; качество медицинской помощи; фармакотерапия; нарушения при назначении; несоблюдение режима дозирования; лекарственные взаимодействия; ретроспективное исследование; амбулаторное лечение; побочные реакции; нефротоксичность

Для цитирования: Юдин И.С., Шпигель А.С. Ретроспективный клинико-фармакологический аудит назначений нестероидных противовоспалительных препаратов и феномена «Triple Whammy» у полиморбидных пациентов амбулаторного звена. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):102–112. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0030>. EDN: TLFOAX.

Поступила: 05.03.2026. В доработанном виде: 06.04.2026. Принята к печати: 20.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Retrospective clinical and pharmacological audit of non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions and the "Triple Whammy" phenomenon in polymorbid outpatients

Ilya S. Yudin, Alexander S. Shpigel

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Abstract

Background. The prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in comorbid patients is associated with a high risk of adverse drug reactions (ADRs) and lack of therapeutic response. Of particular concern is the "Triple Whammy" — the combined use of systemic NSAIDs, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (ACEIs/ARBs), and diuretics. To the best of our knowledge, this study is one of the first regional clinical pharmacological audits to quantitatively assess the prevalence of the "Triple Whammy" pattern specifically in outpatient practice, including an analysis of the quality of therapy documentation.

Objective. To evaluate the prescribing patterns of systemic NSAIDs and the frequency of potentially nephrotoxic drug combinations in polymorbid outpatients.

Materials and methods. A retrospective single-center study (n=50) was conducted. Demographic parameters, renal function (eGFR by CKD-EPI), concomitant pharmacotherapy, documented ADRs, and lack of therapeutic effect were assessed, with retrospective causality assessment using the WHO-UMC criteria. Statistical analysis was performed using non-parametric methods, calculating the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI).

Results. Signs of chronic kidney disease (CKD stages 3–5, eGFR <60 mL/min/1.73 m²) were identified in 26 patients (52 %). A statistically significant association was found between reduced renal function and the prescribing frequency of the "Triple Whammy" combination (61.5 % vs. 12.5 %, p <0.001). The odds ratio assessment (OR=11.2) confirms an increased risk; however, the wide confidence interval [95 % CI: 2.64–47.48] indicates the need for further refinement of the true effect size.

Conclusion. A high frequency of deficiencies in documenting safety parameters and a significant proportion of co-prescriptions of nephrotoxic combinations in patients with pre-existing renal impairment were identified. These findings highlight the need to implement automated pharmacovigilance algorithms at the outpatient level.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmacoepidemiology; polypharmacy; Triple Whammy; chronic kidney disease; pharmacotherapy safety; process audit; quality of medical care; pharmacotherapy; prescribing errors; medication adherence; drug interactions; retrospective study; outpatient; adverse drug reactions (ADRs); nephrotoxicity

For citation: Yudin IS, Shpigel AS. Retrospective clinical and pharmacological audit of non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions and the "Triple Whammy" phenomenon in polymorbid outpatients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):102–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0030>. EDN: TLFOAX.

Received: 05.03.2026. **Revision received:** 06.04.2026. **Accepted:** 20.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в большинстве случаев являются первой линией купирования болевого синдрома различной этиологии [1, 2]. Широкая представленность безрецептурных форм обеспечивает их высокую доступность [3, 4]. Однако применение данной группы препаратов ассоциировано с риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [5]. В амбулаторной практике НПВП назначаются врачами различных специальностей, что нередко приводит к недостаточному учёту факторов системного риска и межлекарственных взаимодействий [6–8].

Особую проблему представляют коморбидные пациенты терапевтического профиля, страдающие

артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5, 6, 9–11] и хронической болезнью почек (ХБП). Само по себе назначение НПВП может представлять риск декомпенсации для пациентов с исходной хронической болезнью почек [12–15]. Такие пациенты длительно получают ингибиторы РААС (ИАПФ или БРА) и диуретики [16]. Добавление к данной схеме системных НПВП приводит к формированию феномена «Triple Whammy» («тройной удар») [7, 17–19]. Сочетанное ингибирование простагландинов на фоне блокады ангиотензина II и диурез-индуцированной гиповолемии резко снижает клубочковое фильтрационное давление и выступает ведущим предиктором острого повреждения почек [18].

Несмотря на известность феномена «Triple Whammy», данные о частоте его формирования в реальной амбулаторной практике остаются ограниченными.

В условиях амбулаторного звена особую значимость приобретает фармаконадзор, направленный на минимизацию подобных рисков.

Цель / Aim

Оценить структуру назначений системных НПВП и частоту формирования потенциально нефротоксичных лекарственных комбинаций у полиморбидных пациентов в амбулаторной практике.

Задачи исследования / Objective

1. Проанализировать структуру назначений НПВП и качество ведения медицинской документации.
2. Оценить частоту потенциально опасных лекарственных взаимодействий в зависимости от исходной функции почек.
3. Проанализировать клиническую структуру зафиксированных в медицинской документации возможных лекарственно-ассоциированных событий, включая отсутствие эффекта терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования и выборка. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, основанное на клинико-фармакологическом аудите амбулаторных карт пациентов, получавших НПВП. Источником данных послужили записи амбулаторных карт ЕИС МИАЦ СО за период с 01.01.2024 по 31.12.2024 г. Вся информация была анонимизирована. Формирование выборки ($n=50$) осуществлялось методом сплошного отбора (подряд) амбулаторных карт пациентов, последовательно обратившихся за медицинской помощью в период с 01.01.2024 по 31.12.2024 г. и соответствующих установленным критериям включения. Данный подход обеспечил отсутствие субъективности при формировании группы исследования и возможность воспроизведения дизайна в аналогичных клинических условиях.

Критерии включения:

1. Регулярное амбулаторное наблюдение в исследуемый период.
2. Назначение НПВП системного или местного действия.
3. Наличие сопутствующей полиморбидной патологии (заболевания ЖКТ, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска желудочно-кишечных кровотечений).
4. Наличие в медицинской документации данных об уровне сывороточного креатинина на

момент (или непосредственно перед) началом терапии НПВП.

Критерии исключения: онкологические заболевания в анамнезе; паллиативный статус пациента; летальный исход в период наблюдения; беременность и период лактации. В итоговую выборку вошли данные 50 амбулаторных карт.

Сбор и оценка клинических данных. Расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле CKD-EPI [20].

Пациенты были стратифицированы на две группы:

1. С сохранной функцией почек (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²).
2. С клинически значимым снижением (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², ХБП 3–5 стадий).

Анализировалась частота совместного назначения потенциально нефротоксичных комбинаций («Triple Whammy» = системные НПВП + ингибиторы РААС + диуретик). При расчёте частоты встречаемости данного феномена учитывались только случаи назначения НПВП системного действия.

Дефектом документирования считалось отсутствие указаний на максимальную длительность курса анальгетической терапии и/или максимальную суточную дозу.

Под НЛР в рамках исследования понимали клинические события, зафиксированные в медицинской документации и ретроспективно классифицированные по WHO-UMC [21] как *possible/probable*, а также отсутствие терапевтического эффекта при назначении того или иного препарата. Оценка причинно-следственной связи проводилась путём консенсуса. Для категории *probable* требовалось наличие строгой временной связи и положительного улучшения после отмены при отсутствии более вероятных альтернативных причин.

Проведённое исследование является ретроспективным клинико-фармакологическим аудитом. В соответствии с нормами Хельсинкской декларации, работа с полностью анонимизированными данными, полученными из ЕИС МИАЦ СО, не требует получения одобрения этического комитета и подписания информированного согласия, так как исследование не предполагает вмешательства в процесс лечения, а личность пациентов не может быть идентифицирована.

Статистический анализ. Анализ проводился в среде Python 3 с использованием библиотек (pandas, scipy, stats). Применялись методы непараметрической статистики: количественные переменные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (IQR). Категориальные переменные пред-

ставлены абсолютными значениями и долями (n, %). Сравнение частот бинарных признаков проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test) с применением двусторонней проверки гипотез (two-tailed test). Для оценки силы ассоциации рассчитывалось отношение шансов (ОШ; OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Несмотря на широкий доверительный интервал, нижняя граница 95 % ДИ (>1) подтверждает статистически значимую ассоциацию и клиническую релевантность выявленного эффекта.

Дополнительно выполнен *post-hoc* расчёт статистической мощности для основного сравнения частоты паттерна «Triple Whammy» между группами (СКФ ≥ 60 и < 60 мл/мин/1,73 м²) при $\alpha=0,05$ (двусторонняя проверка). Расчёт проведён для сравнения двух долей с использованием эффекта Cohen's h. При наблюдаемых долях 12,5 % (3/24) и 61,5 % (16/26) получена *post-hoc* мощность $\approx 0,97$, что указывает на высокую вероятность выявления эффекта данного размера в имеющейся выборке. Следует учитывать, что *post-hoc* мощность зависит от наблюдаемого эффекта и не заменяет интерпретацию 95 % ДИ.

Результаты / Results

В рамках амбулаторного аудита:

1. Количественно оценена частота формирования паттерна «Triple Whammy» в амбулаторных условиях (38 % случаев).
2. Продemonстрирована статистически значимая ассоциация наиболее нефротоксичной комбинации препаратов с наличием у пациента исходно сниженной функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).
3. Зафиксирован высокий уровень системных дефектов ведения медицинской документации (отсутствие лимитов терапии в 64 % случаев) что может способствовать каскадной полипрагмазии.
4. Абсолютный риск формирования паттерна «Triple Whammy» у пациентов со сниженной функцией почек составил 61,5 % против 12,5 % при сохранной СКФ (разница рисков 49,0 %). Показатель NNH (число, необходимое для нанесения вреда; Number Needed to Harm) ≈ 2 , что может отражать высокую абсолютную разницу рисков между группами (рис. 1), и требует дальнейших исследований.

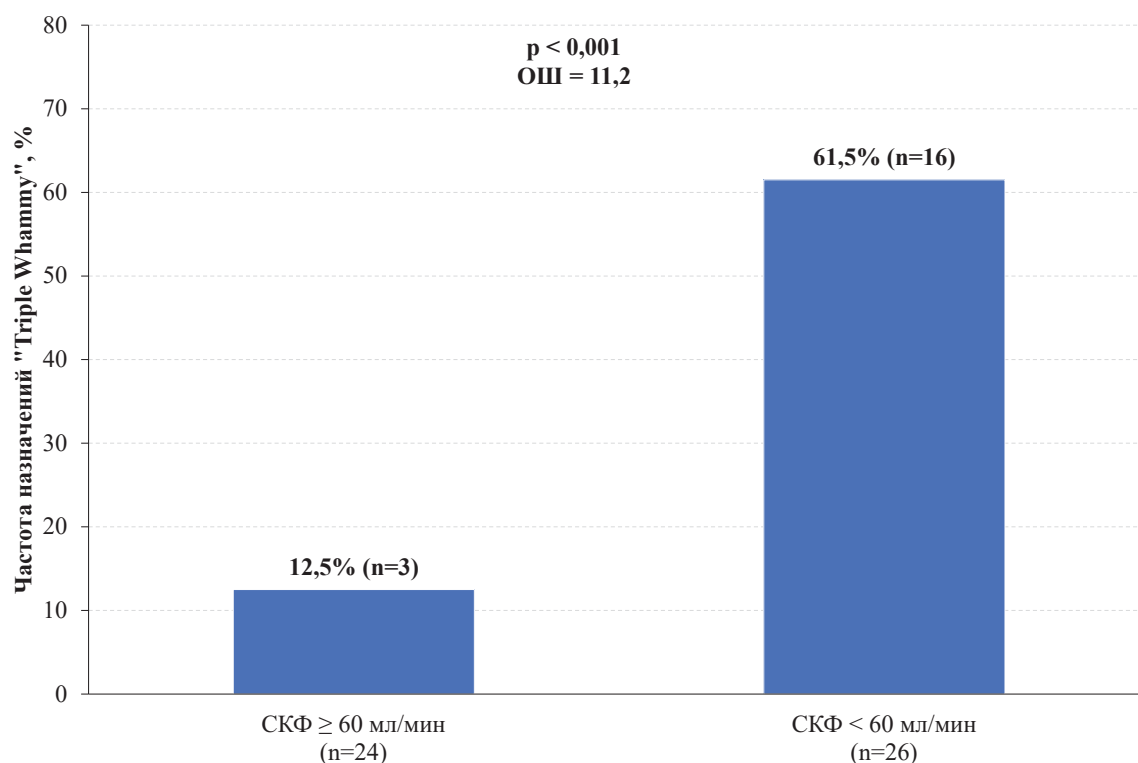


Рис. 1. Частота формирования потенциально нефротоксичной комбинации «Triple Whammy» в зависимости от исходного уровня скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$)

Fig. 1. Frequency of formation of the potentially nephrotoxic combination «Triple Whammy» depending on the initial level of glomerular filtration rate ($p < 0.001$)

5. В структуре назначенных системных НПВП преобладали нимесулид (16 %), кеторолак (18 %), ацеклофенак (14 %) и мелоксикам (12 %); доля прочих препаратов не превышала 10 % в каждом случае.

Базовые характеристики выборки (рис. 2) отражают типичный портрет коморбидного терапевтического пациента: 23 мужчины и 27 женщин, медиана возраста — 55,5 лет (IQR: 41,0–69,0), медиана ИМТ — 25,6 кг/м² (IQR: 23,4–27,1). В структуре показаний к назначению НПВП преобладали остеохондроз/дорсопатии (56 %, n=28) и остеоартроз (42 %, n=21).

Аудит качества оформления медицинской документации выявил дефекты клинического контроля: в 64 % случаев (n=32) не была указана максимальная длительность применения НПВП (назначения формата «при болях»), что является фактором риска неконтролируемого приёма. В 74 % (n=37) проанализированных случаев в дальнейшем потребовалась коррекция фармакотерапии (рис. 3).

Признаки ХБП 3–5 стадий (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) присутствовали более чем у половины па-

циентов — 52 % (n=26). Медиана СКФ в группе с сохранной функцией составила 85,6 мл/мин/1,73 м² (IQR: 80,2–109,5), а в группе с признаками ХБП — 47,3 мл/мин/1,73 м² (IQR: 42,4–52,7). Анализ данных (табл. 1) выявил, что частота формирования паттерна «Triple Whammy» составила 38 % по выборке в целом (19 из 50 случаев) (рис. 3). При этом данная комбинация статистически значимо чаще встречалась в группе пациентов с уже имеющимся снижением СКФ (p < 0,001). Наличие сниженной СКФ ассоциировалось с повышением вероятности назначения комбинации «Triple Whammy» (ОШ 11,2 [95 % ДИ: 2,64–47,48]). Наблюдаемый широкий доверительный интервал обусловлен ограниченным объёмом выборки, что определяет высокую дисперсию точечной оценки. Абсолютная разница рисков формирования паттерна «Triple Whammy» между группами составила 49,0 %. Относительный риск назначения данной комбинации у пациентов со сниженной СКФ составил 4,92. Расчётный показатель NNT ≈ 2 указывает, что при наличии снижения функции почек на каждые два пациента приходится один дополнительный случай формирования потенциально нефротоксичной комбинации.

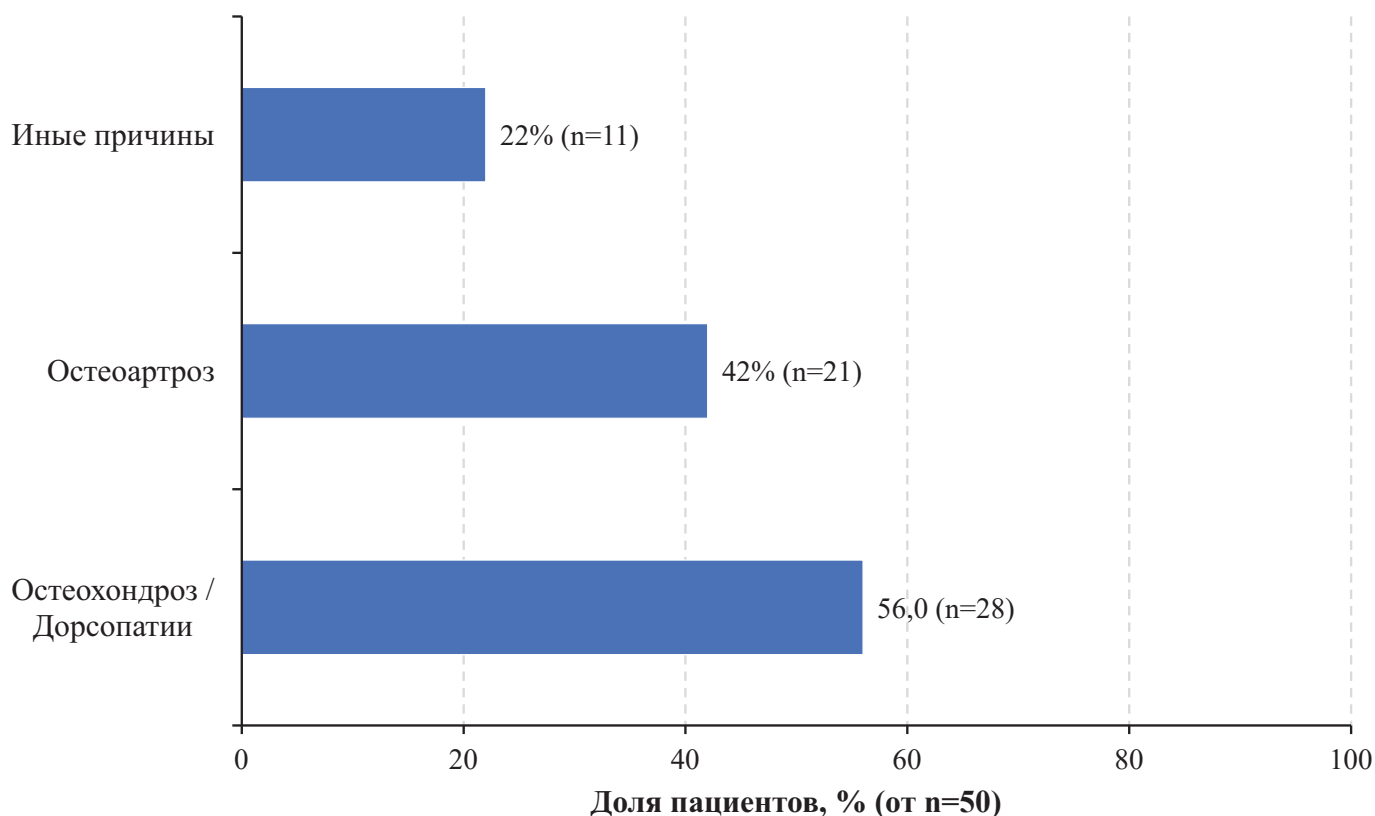


Рис. 2. Структура показаний к назначению системных НПВП (n=50; допускалось более одного показания)

Fig. 2. Structure of indications for the prescription of systemic NSAIDs (n=50; more than one indication was allowed)

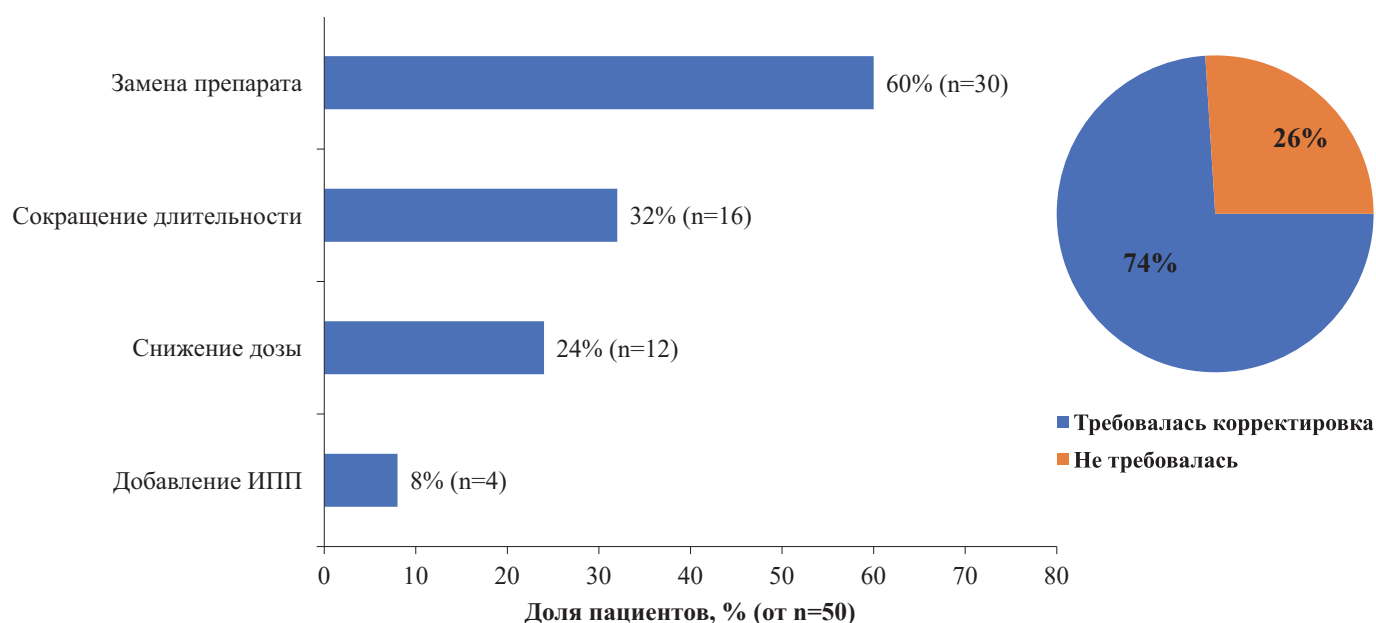


Рис. 3. Потребность в корректировке фармакотерапии и структура вмешательств (n=50; допускалось >1 вмешательство)
Fig. 3. Need for adjustment of pharmacotherapy and structure of interventions (n=50; >1 intervention was allowed)

Таблица 1

Частота потенциально нефротоксичных совместных назначений и развития лекарственно-ассоциированных событий, включая отсутствия эффекта терапии в зависимости от уровня функции почек (N=50)

Table 1

Frequency of potentially nephrotoxic co-prescriptions and development of drug-associated events, including lack of treatment effect, depending on the level of renal function (N=50)

Клинико-фармакологический показатель	Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=24)	Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=26)	ОШ [95 % ДИ]	P
Наличие паттерна «Triple Whammy» (системные НПВП + ингибиторы РААС + диуретик), абс. (%)	3 (12,5 %)	16 (61,5 %)	11,2 [2,64–47,48]	< 0,001
Зарегистрированные НЛР (категории possible/probable), абс. (%)	5 (20,8 %)	9 (34,6 %)	2,0 [0,60–7,20]	0,352

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Note: * — Fisher's exact test.

В общей выборке НЛР (*possible/probable* по WHO-УМС), а также отсутствие эффекта от терапии зарегистрированы в 14 случаях (28 %). Детальный анализ позволил выделить следующие преобладающие паттерны осложнений (рис. 4):

- 1. Кардиоваскулярные события (n=7).** Наиболее частым проявлением стала дестабилизация артериального давления вплоть до тяжёлых гипертонических кризов. Осложнения развивались в ранние сроки — на 2–7 сутки после начала приёма. В четырёх случаях тяжесть состояния потребовала экстренной госпитализации; в остальных фиксировались вызовы

бригад скорой медицинской помощи. После отмены препаратов отмечалась стабилизация клинической картины.

- 2. Почечные нарушения (n=3).** Зарегистрированы клинически значимые повышения уровня сывороточного креатинина. В одном из случаев зафиксирован критический рост креатинина с исходных 218 до 280 мкмоль/л на 8-е сутки на фоне внутримышечного введения кеторолака (потребовалась госпитализация).
- 3. Геморрагические и неврологические осложнения.** Выявлены единичные случаи тяжёлого события в виде маточного кровотечения (го-

спитализация на 8-е сутки приёма кеторолака), а также формирование вероятной лекарственно-индуцированной (абузусной) головной боли.

Отдельно следует отметить отсутствие терапевтического эффекта (n=2): сохранение тяжёлого боле-

вого синдрома, вероятно, вследствие неадекватного выбора препарата или дозы, что потребовало пересмотра схемы обезболивания. В подгруппе пациентов, получавших кеторолак (n=9), НЛР зафиксированы более чем в половине случаев (n=5), что является значимым сигналом, требующим дальнейшего исследования.

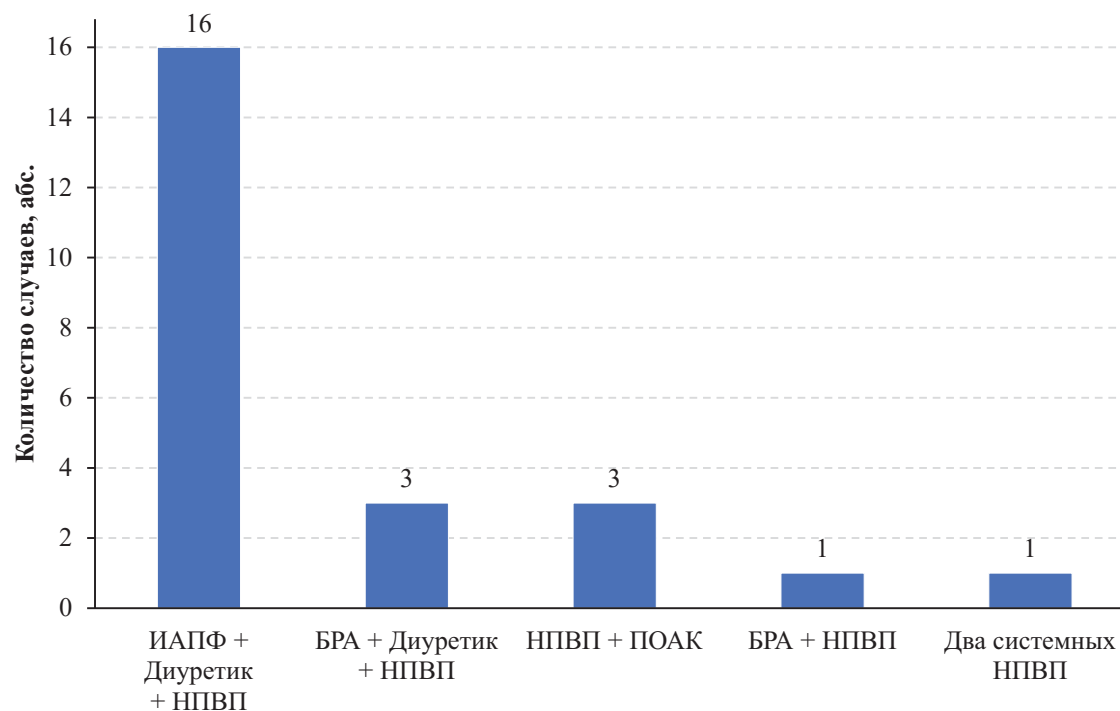


Рис. 4. Частота потенциально опасных совместных назначений (n=50)
Fig. 4. Frequency of potentially dangerous co-prescriptions (n=50)

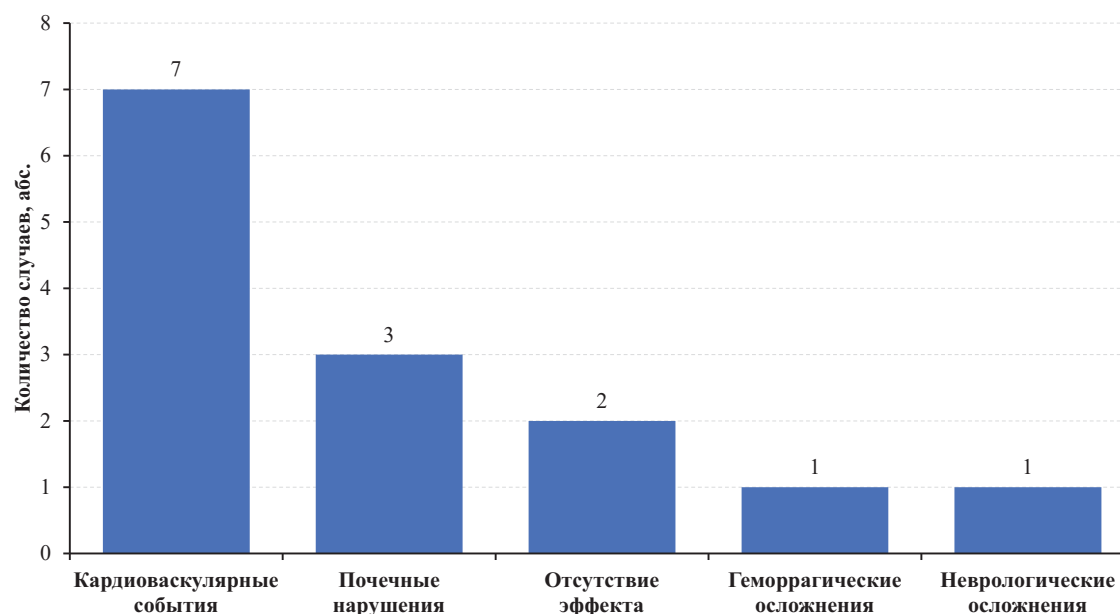


Рис. 5. Структура зарегистрированных лекарственно-ассоциированных событий на фоне НПВП, включая отсутствие эффекта (n=14)
Fig. 5. Structure of registered drug-associated events against the background of NSAIDs, including lack of effect (n=14)

Обсуждение / Discussion

Проведённый клинико-фармакологический аудит продемонстрировал, что значительная часть назначений системных НПВП в амбулаторной практике ассоциирована с дефектами документирования параметров безопасности. Отсутствие фиксации лимитов терапии («при болях») в 64 % карт усложняет мониторинг и коррелирует с известными рисками развития тяжёлых кардиоваскулярных и почечных осложнений при длительном приёме анальгетиков.

Наши результаты демонстрируют классический пример ситуации, против которой направлены рекомендации KDIGO 2024: пациенты с ХБП 3–5 стадий продолжают получать НПВП в сочетании с блокаторами РААС и диуретиками без системного контроля, что подчёркивает разрыв между клиническими рекомендациями и реальной клинической практикой.

Анализ показал высокую общую частоту формирования комбинации «Triple Whammy» (38 %) (95 % ДИ: 25–52 %). Выявленная закономерность — многократное преобладание данной комбинации (ОШ 11,2) у пациентов с исходно сниженной СКФ — вероятно связана со структурой коморбидности и необходимостью назначения ингибиторов РААС и диуретиков у пациентов со сниженной функцией почек. Назначение системных НПВП в этих условиях повышает вероятность формирования потенциально нефротоксичного каскада. Это может свидетельствовать о недостаточном контроле со стороны лечащих врачей: анальгетики назначаются изолированно для купирования болевого синдрома без должного учёта риска межлекарственных взаимодействий. Широкий доверительный интервал (2,64–47,48) отражает малый размер выборки, в связи с чем точная величина эффекта требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Частота формирования комбинации «Triple Whammy» в нашей выборке (38 % среди пациентов, получающих системные НПВП) находится в верхней части диапазона, описанного в фармакоэпидемиологических исследованиях и клинико-фармакологических аудитах [22], где оценивалась распространённость данного феномена. При этом большинство опубликованных работ сосредоточено либо на анализе госпитализаций по поводу острого повреждения почек, либо на случаях госпитальной практики, тогда как наши данные отражают амбулаторный этап оказания медицинской помощи, что может объяснять более высокую долю потенциально опасных комбинаций.

В структуре зарегистрированных лекарственных-ассоциированных событий доминировали гипер-

тонические кризы, что патогенетически объясняется ингибированием синтеза простагличина и задержкой натрия, нивелирующими эффект базовых антигипертензивных препаратов. Сроки развития почечных нарушений (на 8-е сутки) полностью согласуются с литературными данными о раннем (в пределах первых 1–2 недель) возникновении острого повреждения почек на фоне паттерна «Triple Whammy».

Обращает на себя внимание закономерность: наиболее нефротоксичная комбинация чаще формируется именно у пациентов с уже имеющейся хронической болезнью почек. Это позволяет предположить, что в амбулаторной практике решения о назначении анальгетиков принимаются без комплексной оценки межлекарственных взаимодействий и совокупного нефрологического риска. Таким образом, проблема носит не индивидуальный, а системный характер и отражает дефицит встроенных механизмов клинической поддержки принятия решений.

Хотя малый объём выборки привёл к широкому доверительному интервалу для отношения шансов, итоговые показатели указывают на выраженную клиническую угрозу. Абсолютная разница рисков в 50 % и NNT, равный 2, свидетельствуют о крайне высокой вероятности формирования паттерна «Triple Whammy» у каждого второго пациента с ХБП. Это подчёркивает необходимость перехода от изолированной оценки относительного риска к анализу базового профиля пациента, что является золотым стандартом в современных исследованиях безопасности терапии НПВП [23].

В целях оптимизации амбулаторной практики и минимизации рисков мы предлагаем внедрение стандартизированного пятишагового алгоритма (чек-листа) безопасности:

1. Оценка функции почек: обязательный расчёт СКФ перед началом терапии НПВП.
2. Скрининг листа назначений: проверка на наличие ингибиторов РААС и диуретиков (избегание каскада «Triple Whammy»).
3. Лимитирование: выбор минимально эффективной дозы НПВП на кратчайший срок с чёткой фиксацией в карте.
4. Мониторинг: контроль уровня креатинина и артериального давления (АД) через 48–72 ч у пациентов высокого риска (пожилой возраст, ХБП 3–5 стадий, ХСН, гиповолемия).
5. Альтернативы: приоритетное рассмотрение местных форм НПВП или парацетамола (с учётом рисков гепатотоксичности при хроническом приёме и контроля суммарной дозы).

Публикации о внедрении подобных систем поддержки принятия врачебных решений демонстрируют высокую чувствительность алгоритма, приемлемую специфичность и существенную долю принятых клиницистами вмешательств, что приводит к снижению частоты опасных назначений и позволяет обеспечить контроль за потенциально опасными лекарственными комбинациями в рутинной практике без существенного увеличения нагрузки на лечащего врача [24–26].

Ограничения исследования / Study limitations

Исследование имеет ограничения, обусловленные пилотным одноцентровым ретроспективным дизайном и небольшим объёмом выборки ($n=50$), что ограничивает статистическую мощность и не позволяет делать причинно-следственные выводы. Возможна систематическая ошибка отбора, поскольку критерием включения являлось наличие данных о креатинине. Анализ лекарственно-ассоциированных событий основан на зарегистрированных в амбулаторной документации событиях и может недооценивать их истинную частоту; большинство случаев классифицированы как «Possible» по WHO-UMC. В связи с ограниченным числом событий многофакторный анализ не проводился, что не исключает влияния факторов смешения. Тем не менее выраженность абсолютной разницы рисков и низкое значение NNT могут свидетельствовать о клинической значимости выявленных ассоциаций, что требует дальнейших исследований.

Выводы и практическая значимость / Conclusions and practical significance

1. В амбулаторной практике выявлен высокий уровень дефектов документирования: в 64 % ($n=32$) случаев отсутствуют данные о максимальной длительности терапии НПВП, что требует внедрения стандартизированного чек-листа для терапевтов.
2. Назначение потенциально нефротоксичной комбинации препаратов «Triple Whammy» (системные НПВП + ингибиторы РААС + диуретик) статистически значимо ассоциировано со сниженной функцией почек (ОШ 11,2 [95 % ДИ: 2,64–47,48]). Наблюдаемая тенденция требует подтверждения точной величины эффекта в более масштабных исследованиях.
3. В клинической структуре зарегистрированных осложнений на фоне приёма системных НПВП (включая кеторолак) доминируют дестабилизация артериального давления и ухудшение функции почек.
4. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения алгоритмов автоматизированного предупреждения риска на уровне региональных медицинских информационных систем, а также требует подтверждения точной величины эффекта в более масштабных и, желательно, многоцентровых исследованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы одобрили финальную версию статьи и несут ответственность за её содержание. Юдин И. С. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, статистическая обработка, написание первого варианта рукописи; Шпигель А. С. — научное руководство, формулировка целей и интерпретация результатов, критический пересмотр текста статьи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors approved the final version of the article and are responsible for its content. I. S. Yudin developed the study concept and design, collected and analyzed data, performed statistical processing, and wrote the first draft of the manuscript; A. S. Shpigel provided scientific supervision, formulated the objectives and interpreted the results, and critically revised the article.

Financing

The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдин Илья Сергеевич — врач-ординатор 2-ого года обучения по специальности «клиническая фармакология», врач-стажёр отделения клинической фармакологии клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ilya_yudinsmr@vk.com

ORCID ID: 0009-0005-6863-1276

РИНЦ SPIN-код: 5762-3847

Шпигель Александр Семенович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Российская Федерация

e-mail: ashpigel@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-3035

РИНЦ SPIN-код: 4857-7778

ABOUT THE AUTHORS

Ilya S. Yudin — a second-year resident physician specializing in clinical pharmacology and an intern in the Clinical Pharmacology Department at the Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Corresponding author

e-mail: ilya_yudinsmr@vk.com

ORCID ID: 0009-0005-6863-1276

RSCI SPIN-code: 5762-3847

Aleksandr S. Shpigel — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

e-mail: ashpigel@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-3035

RSCI SPIN-code: 4857-7778

Список литературы / References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. Doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
2. Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *American Family Physician*. 2021 Jul;104(1):63-72.
3. Орехова Л.Ю., Шайда Л.П., Вашнева В.Ю., и др. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении осложнения кариеса у пациентов с сопутствующей соматической патологией. *Эндодонтия today*. 2021;19(1):45-52. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-1-45-52. [Orehova L.Yu., Shayda L.P., Vashneva V.Yu., et al. Peculiarities of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of complicated caries in patients with concomitant somatic pathology. *Endodontics today*. 2021;19(1):45-52.].
4. Каратеев Р.А., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Каратеев А.Е. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):299-305. Doi: 10.47360/1995-4484-2022-299-305 [Karateev R.A., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Karateev A.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in case of injuries: Is there a risk of bone metabolism disorders and nonunion of bone fractures? *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):299-305. (In Russ.)].
5. Davies NM, Reynolds JK, Undeberg MR, et al. Minimizing risks of NSAIDs: cardiovascular, gastrointestinal and renal. *Expert Rev Neurother*. 2006 Nov;6(11):1643-55. doi: 10.1586/14737175.6.11.1643.
6. Ahsan MU, Ambreen U, Javed H, et al. NSAID-associated renal injury: mechanisms, risks, and safer strategies. *Arch Nephrol Ren Stud*. 2025;5(1):1-5. doi: 10.33696/nephrology.5.013.
7. Villa Zapata L, Hansten PD, Panic J, et al. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 Jul;120(7):1066-1074. doi: 10.1055/s-0040-1710592.
8. Mattioli I, Bettiol A, Crescioli G, et al; MEREFaPS Study Group. Hospitalisations Related to the Combination of ACE Inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers with Diuretics and NSAIDs: A Post Hoc Analysis on the Risks Associated with Triple Whammy. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jan 12;11(2):238. doi: 10.3390/healthcare11020238.
9. Alam SM, Qasswal M, Ahsan MJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors increase risk of upper gastrointestinal bleeding when used with NSAIDs: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Aug 24;12(1):14452. doi: 10.1038/s41598-022-18654-2.
10. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):70-82. Doi: 10.17116/jnevro20151154170-82 [Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». Part I. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(4):70-82. (In Russ.)].
11. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 15;11:1061-75. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
12. Никитин ЕЮ, Шахнова ЕА, Осипова АВ, и др. Острое почечное повреждение, индуцированное лекарствами, среди больных стационара терапевтического профиля. *Терапия*. 2021;7(6):18-23. doi: 10.18565/therapy.2021.6.18-23 [Nikitin EY, Shakhnova EA, Osipova AV, et al. Drug-induced acute kidney injury among medical inpatients of therapeutic profile. *Therapy*. 2021;7(6):18-23. (In Russ.)].
13. Lim JS, Han S, Kim JS, et al. Effects of NSAIDs on Early CKD Development: A 10-Year Population-Based Study Using the Korean Senior Cohort. *Drugs Aging*. 2025 Oct;42(10):953-961. doi: 10.1007/s40266-025-01239-9.
14. Ребров А.П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):25-31. Doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-25-31 [Rebrov A.P. Pain, nsaid, and chronic kidney disease: a difficult relationship. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):25-31. (In Russ.)].

15. Захарова Е.В., Остроумова О.Д., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):117-127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127> [Zakharova E.V., Ostroumova O.D., Klepikova M.V. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):117-127. (In Russ.)].
16. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013 Jan 8;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
17. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8.
18. Soliman S, Ahmed RM, Ahmed MM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *Rom J Intern Med*. 2025 Mar 31;63(1):3-27. doi: 10.2478/rjim-2024-0029.
19. Awdishu L, Maxson R, Gratt C, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline on evaluation and management of chronic kidney disease: A primer on what pharmacists need to know. *Am J Health Syst Pharm*. 2025 Jun 11;82(12):660-671. doi: 10.1093/ajhp/zxaf044.
20. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. World Health Organization. Режим доступа: 20.05.2026. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
21. Kunitsu Y, Hira D, Nakagawa S, et al. NSAID-Induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics: nationwide cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2025 Aug 18;11(1):77. doi: 10.1186/s40780-025-00485-8.
22. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Acute kidney injury and morbidity associated with "triple whammy" combination: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2025 Nov;91(11):3031-3041. doi: 10.1002/bcp.70263.
23. Dahmke H, Schelshorn J, Fiumefreddo R, et al. Evaluation of Triple Whammy Prescriptions After the Implementation of a Drug Safety Algorithm. *Drugs Real World Outcomes*. 2024 Mar;11(1):125-135. doi: 10.1007/s40801-023-00405-y.
24. Bataineh A, Dealmeida D, Bilderback A, et al. Sustained effects of a clinical decision support system for acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1819-1821. doi: 10.1093/ndt/gfaa099.
25. Хохлов А.Л., Улумбекова Г.Э., Бурыкин И.М., и др. Научное обоснование методологии создания цифровой системы для снижения рисков комплексной фармакотерапии. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2025;11(4):4-32. DOI: 10.33029/2411-8621-2025-11-4-4-32 [Khokhlov A.L., Ulumbekova G.E., Burykin I.M., et al. Methodological foundations for the design of a digital system to minimize risks in complex pharmacotherapy. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ = HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2025;11(4):4-32. (In Russ.)].
26. Белоусов Д.Ю. Будущее развитие прецизионной и персонализированной медицины. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):8-13. Doi: 10.37489/2949-1924-0027 [Belousov D.Yu. Future developments in precision and personalized medicine. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(4):8-13. (In Russ.)].



Фармакокинетика и фармакодинамика линезолида при лечении бактериальных инфекций у детей разных возрастных групп: что мы знаем сегодня?

Зырянов С. К.^{1,2}, Бондарева И. Б.¹, Пуцман Г. А.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Бактериальные инфекции являются важной причиной заболеваемости и смертности у детей разных возрастных групп, а грамположительная флора играет важную роль в развитии инфекций различной локализации. Линезолид — один из основных антибиотиков, применяемый для терапии этих заболеваний. Фармакокинетика линезолида у детей имеет ряд особенностей, которые нужно учитывать для оптимизации терапии с целью обеспечения её максимальной эффективности и безопасности. Это положение в значительной степени применимо к антибактериальной терапии новорождённых и особенно недоношенных новорождённых.

Цель. Поиск, обзор, анализ и обобщение результатов проведённых фармакокинетических и фармакодинамических (ФК/ФД) исследований линезолида у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы. Поиск информации проводился в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru и базе данных PubMed по сочетаниям ключевых слов: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», а также «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM)» за период с 01.01.2000 по 31.12.2025. На этапе начального скрининга статьи, описывающие исследования фармакокинетики линезолида в детской популяции пациентов при лечении бактериальных инфекций, отбирались по названию и аннотации, на следующем этапе проводилась полнотекстовая идентификация выбранных статей. В анализ не включались исследования, в описании которых отсутствовали необходимые детали. Систематические обзоры, а также клинические случаи и работы, основанные на анализе данных взрослых пациентов, исключались из дальнейшего рассмотрения.

Результаты. Найденные в ходе анализа исследования показали неоднородные результаты в отношении распределения ФК параметров, ковариат, значимо влияющих на ФК параметры, оптимальных режимов дозирования линезолида для повышения вероятности достижения желаемых ФК/ФД целей. Вероятнее всего, это было связано с высокой ФК вариабельностью линезолида в детских популяциях, а также с маленькими и разнородными выборками пациентов в анализируемых исследованиях.

Заключение. Идентифицированные популяционные ФК/ФД исследования показали, что фармакокинетика линезолида у детей демонстрирует зависимость от возраста, и в разных возрастных группах характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью, поэтому стандартные дозы, даже с учётом ковариат, не для всех пациентов являются оптимальными. Оптимизация дозирования в педиатрической популяции пациентов возможна на основе проведения процедуры терапевтического лекарственного мониторинга и Байесовского ФК/ФД моделирования.

Ключевые слова: педиатрическая популяция; линезолид; фармакокинетика; фармакодинамика; популяционное моделирование; терапевтический лекарственный мониторинг; новорождённые; недоношенные новорождённые; индивидуализация дозирования; антибактериальная терапия

Для цитирования: Зырянов С. К., Бондарева И. Б., Пуцман Г. А. Фармакокинетика и фармакодинамика линезолида при лечении бактериальных инфекций у детей разных возрастных групп: что мы знаем сегодня? *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):113–129. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0031>. EDN: GRRZAK.

Поступила: 12.03.2026. В доработанном виде: 16.04.2026. Принята к печати: 22.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid treatment of bacterial infections in children of different age groups: what do we know today?

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Irina B. Bondareva¹, Gleb A. Putsman^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Bacterial infections are an important cause of morbidity and mortality in children of different age groups, and Gram-positive flora plays an important role in the development of infections of various localization. Linezolid is one of the main antibiotics used to treat these diseases. Its pharmacokinetics in children have a number of features that need to be considered in order to optimize therapy to ensure its maximum effectiveness and safety. This is very important for newborn population, and especially for premature infants.

Objective. Search, review, analysis and generalization of the results of pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) studies of linezolid in children of different age groups.

Materials and methods. The information was searched in the scientific electronic library eLIBRARY.ru and the PubMed database for combinations of keywords: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», as well as «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM)» for the period from 01.01.2000 to 31.12.2025. At the initial screening stage, articles describing linezolid pharmacokinetic studies in the pediatric patient population in the treatment of bacterial infections were selected by title and annotation, and at the next stage, full-text identification of selected articles was performed. The analysis did not include studies that lacked the necessary details. Systematic reviews, as well as case reports and studies based on the analysis of adult patient data, were excluded from further consideration.

Results. The studies included into the analysis demonstrated heterogeneous results regarding PK parameter distributions, significant covariates of the PK parameters, optimized dosing regimens to maximize the probability of attaining the desired PK/PD targets. This was most likely due to the high PK variability of linezolid in pediatric populations, as well as the small and heterogeneous patient samples in these studies.

Conclusion. The identified pediatric population PK/PD studies have shown that the pharmacokinetics of linezolid is age-related, and in different age groups is characterized by significant interindividual variability, therefore, standard doses, even taking into account covariates, are not optimal for all patients. Optimization of dosage in the pediatric patient population is possible based on the therapeutic drug monitoring procedure and Bayesian PK/PD modeling.

Keywords: pediatric population; linezolid; pharmacokinetics; pharmacodynamics; population modeling; therapeutic drug monitoring; newborns; premature infants; individualized dosing; antibacterial therapy

For citation: Zyryanov SK, Bondareva IB, Putsman GA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in the treatment of bacterial infections in children of different age groups: what do we know today? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):113–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0031>. EDN: GRRZAK.

Received: 12.03.2026. **Revision received:** 16.04.2026. **Accepted:** 22.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Актуальность / Background

Детская смертность была и остаётся одной из важнейших проблем мирового здравоохранения [1, 2], являясь значимой характеристикой демографической ситуации в стране, демонстрирующей особенности национальной системы здравоохранения [3].

Причины смертности детского населения разных возрастных групп различаются, тем не менее, в структуре смертности есть и общее — в ней всегда присутствуют инфекционные заболевания, хотя их доля может варьировать. В частности, в структуре младенческой смертности на первое место выходят,

в основном, эндогенные причины — то есть состояния, возникающие в перинатальном периоде (81,8 %), и врождённые аномалии. Ведущими составляющими этих состояний являются геморрагические нарушения у новорождённого (19,8 %), дистресс-синдром (16,1 %) и бактериальный сепсис (12,8 %). У детей более старшего возраста на первом месте уже экзогенные причины — травмы, отравления и внешние причины, однако инфекционные и паразитарные заболевания, а также болезни органов дыхания играют важную роль [3].

Следует также отметить группу особого внимания неонатологов и педиатров во всём мире — недо-

ношенных новорождённых. Инфекционные заболевания и осложнения играют важную роль в структуре смертности данной группы пациентов — в частности, по данным ВОЗ в 2010 году 64 % смертей детей в возрасте до 5 лет в мире были вызваны инфекционными заболеваниями [4, 5, 6]. В России болезни органов дыхания, в особенности пневмония, занимали 2 место по причинам смертности у детей до 1 года (82,7 на 100 000 родившимся живыми), уступая только врождённым аномалиям [7]. Важную роль также играет бактериальный сепсис новорождённых — 39,4 % [8, 9].

В настоящее время удельный вес популяции недоношенных новорождённых постепенно растёт, благодаря общему повышению доступности медицинской помощи, а также улучшению и развитию современных медицинских технологий выхаживания новорождённых. Кроме того, концепция «поздних родов» приводит к росту доли женщин с хронической патологией [10, 11].

В структуре первичной внебольничной заболеваемости детей 0–14 лет болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции, при этом ведущее место в структуре этих заболеваний играет пневмония (74,3 %) [12]. В структуре патогенов ведущую роль занимает *Streptococcus pneumoniae* (41,2–94 %) [12–14], при этом с годами отмечается рост устойчивости штаммов пневмококка к пенициллинам, макролидам и другим антибактериальным препаратам, что требует применения резервных препаратов.

Сепсис является основной нозокомиальной причиной смертности детей всех возрастов. Наибольшая заболеваемость характерна для отделений реанимации и интенсивной терапии, поскольку именно в этих отделениях проводятся наиболее инвазивные процедуры (искусственная вентиляция лёгких, катетеризация), которые всегда сопряжены с высоким риском присоединения нозокомиальной флоры и развитием бактериальных инфекций [15–20]. В зависимости от локализации этиологическая структура сепсиса может изменяться, тем не менее грамположительная флора превалирует при развитии сепсиса вследствие нозокомиальной пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей, а также инфекций кровотока (*Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*) [21–23].

Также, грамположительная микрофлора занимает важное место в структуре инфекций, выявляемых у недоношенных новорождённых. Грамположительные патогены являются основными возбудителями сепсиса, как с ранним началом (EOS), так и с поздним (LOS) (по разным источникам от 33,2 % при EOS до 71,6 % при LOS). Наиболее распространены:

Staphylococcus spp. (6,3–77,0 %) [20, 24–27], в особенности — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) (6,3–20,9 %) [20], и коагулазонегативные стафилококки (CoNS) (до 29,3 %) [20, 24–27]. Чаще всего они являются возбудителями пневмонии — 26–30 % [28, 29], а также менингитов — 26,0–28,5 % [30, 31]

Streptococcus spp. (8,4–18,8 %), в частности стрептококки группы В (8,4–18,8 %) [25, 26]. Чаще всего они являются этиологическим фактором развития менингитов (до 50 %) [32, 33], а также пневмоний, но в меньшей степени — 9–13 % [28, 29]

Enterococcus spp. (5,3–9,5 %) [20, 24–26]. Они играют важную роль в развитии пневмоний (19–33 %) [28, 34], а также инфекций мочевыводящих путей (10–19,6 %) [35–38].

Для эрадикации выделенных возбудителей крайне важно выбрать оптимальный антибактериальный препарат и адекватный режим его дозирования. Для успешной элиминации возбудителя необходимо учитывать особенности фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) у детей, что ещё важнее принимать во внимание при лечении новорождённых и недоношенных новорождённых. Неудовлетворительные исходы инфекционных заболеваний зачастую могут объясняться некорректным выбором режима дозирования антибактериального препарата (АБП), который не позволяет достичь необходимых для эрадикации возбудителя уровней концентрации в плазме и очаге инфекции [39, 40], а точнее говоря, целевых значений ФК/ФД-индексов (показателей), отражающих фармакологическую активность АБП.

Из-за растущей устойчивости патогенов к традиционным антибиотикам, таким как ампициллин, аминогликозиды и цефотаксим, для адекватной терапии часто требуются гликопептиды, например ванкомицин, однако его применение ограничивает высокая нефротоксичность [41–47].

Одним из наиболее широко применяемых АБП узкого спектра действия с высокой активностью против основных представителей грамположительной микрофлоры, в частности, против стафилококков, является линезолид. Согласно общепринятым рекомендациям, режим дозирования для детей до 12 лет составляет 10 мг/кг каждые 8 ч, для подростков 12–17 лет — 600 мг 2 раза в сутки, как и у взрослых пациентов. У недоношенных новорождённых (гестационный возраст (ГВ) <34 недели и постнатальный возраст (ПНВ) <8 дней), ввиду особенностей фармакокинетики, могут быть рекомендованы более длительные интервалы между введениями, чем у детей старшего возраста — до 12 ч [48].

Однако в литературе встречаются исследования, в которых у взрослых пациентов при получении стандартных режимов дозирования по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) практически у половины пациентов наблюдались концентрации линезолида вне рекомендованного диапазона, при этом более чем у 30 % пациентов отмечался риск зависящих от концентрации гематологических нежелательных явлений из-за превышении экспозиции, и этот риск был особенно выраженным у пациентов со сниженной почечной функцией [49, 50]. В особых популяциях пациентов, в том числе у детей и новорождённых, этот процент был даже выше, что приводило к росту риска как недостаточного, так и избыточного дозирования. Все это говорит о важности оптимизации терапии линезолидом с учётом фармакокинетики и фармакодинамики.

Терапия линезолидом может быть сопряжена с нежелательными явлениями: симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, диарея, рвота), гематотоксичностью (миелосупрессия), а также лактоацидозом [51–56]. Для линезолида известна сильная ассоциация между экспозицией и эффективностью, а также некоторыми видами токсичности, что также свидетельствует в пользу оптимизации дозирования линезолида на основе популяционного ФК/ФД-моделирования.

В период применения линезолида в клинической практике популяционная фармакокинетики линезолида у детей изучалась в нескольких исследованиях, в основном в смешанных возрастных популяциях [57, 58]. При этом крайне ограниченное число ФК/ФД-исследований линезолида было проведено в популяции новорождённых и ещё меньше — в популяции недоношенных новорождённых.

Цель / Objective

Целью нашего исследования был поиск, обзор, анализ и обобщение результатов проведённых ФК/ФД исследований линезолида у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы / Materials and methods

Методология поиска: систематический обзор, осуществлялся на основании требований руководства PRISMA для систематических обзоров и метаанализов. После отбора исследований была выполнена выгрузка названий статей в таблицу программы Microsoft Office (США) 2019 г.: Microsoft Excel. После анализа данных были созданы таблицы

в программе Microsoft Office (США) 2019 г.: Microsoft Word. Количественные данные анализировали с помощью средних арифметических, медианных, минимальных и максимальных значений (min-max), стандартного отклонения. Качественные данные описывали с помощью абсолютного и относительного значения (%).

Исследуемые базы данных: научная электронная библиотека eLIBRARY.ru, база данных PubMed.

Период поиска: с 01.01.2000 по 31.12.2025.

Поиск по ключевым словам: поиск информации проводился в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru и базе данных PubMed по сочетаниям ключевых слов: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», а также «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM»

Критерии включения:

1. исследуемая популяция: педиатрическая (недоношенные и доношенные новорождённые, а также дети в возрасте до 18 лет);
2. исследуемый препарат: линезолид;
3. исследования, включающие применение линезолида у пациентов с различными бактериальными инфекциями;
4. исследования, содержащие оригинальные ФК исследования линезолида;
5. схема измерений концентраций, режимы дозирования, демографические и клинические характеристики пациентов должны были быть детально описаны;
6. применявшиеся методы интерпретации данных ТЛМ, анализа фармакокинетики, фармакодинамики и/или популяционного ФК/ФД моделирования также должны были быть детально описаны;
7. годы публикаций работ: 2000–2025 гг.

Исследования исключались, если:

1. они представляли собой обзоры одного клинического случая или обзорные статьи;
2. исследования, включающие описания одной и той же популяционной модели;
3. в исследованиях отсутствовали данные о ФК-параметрах линезолида;
4. статьи, включающие терапию туберкулёза;

5. в работе не были представлены демографические и антропометрические данные исследуемой популяции пациентов;
6. работы включали данные взрослой популяции пациентов;
7. исследования были написаны на языке, отличном от русского или английского.

Идентификация данных. Два независимых автора извлекли из подходящих статей следующую информацию:

1. демографические и антропометрические данные (пол, гестационный возраст, постнаталь-

ный возраст, масса тела при рождении, актуальная масса тела);

2. описание ФК-исследований (методика ФК-анализа данных, программное обеспечение и алгоритм оценки ФК-параметров, использованные в исследовании схемы дозирования АБП, полученные в результате ФК-параметры).

Этическое одобрение. Для данного систематического обзора этическое одобрение не требуется.

Идентификация исследований. Блок-схема PRISMA представлена на рис. 1.



Рис. 1. Блок-схема PRISMA
Fig. 1. PRISMA Flow Diagram

Обсуждение результатов / Discussion

ФК/ФД исследования в смешанных популяциях доношенных и недоношенных новорождённых. Информация об основных исследованиях в этой категории представлена в табл. 1. В наиболее раннее ФК-исследование было включено 42 новорождённых, которые были разделены на 4 группы, в зависимости от постнатального (ПНВ, <8 дней vs 8 дней — 12 недель) и гестационного возрастов (ГВ, <34 недель vs ≥ 34 недель). У 16 пациентов ГВ был <34 недель. В ходе исследования было выявлено, что у всех пациентов разным ГВ и ПНВ ≤ 3 месяцев при получении однократной внутривенной дозы линезолида 10 мг/кг фармакокинетика варьирует значительно в первую неделю жизни в зависимости от ПНВ [59]. Было показано, что клиренс линезолида у новорождённых с ПНВ <7 дней в среднем меньше, чем у новорождённых с большим ПНВ. При этом у недоношенных новорождённых (ГВ <34 недель) в первую неделю жизни клиренс был меньше, чем у остальных пациентов. При этом клиренс значительно увеличивался в первую неделю жизни, независимо от ГВ, так, что у новорождённых с ПНВ >7 дней он был в среднем в 3 раза больше, чем у взрослых [59, 60].

В ретроспективном исследовании *Sicard et al.* изучались ФК-данные 16 недоношенных новорождённых (24 концентрации линезолида) со средним значением ПНВ в начале терапии — 3 недели, у 12 пациентов ГВ был меньше 28 недель. Пациенты получали линезолид внутривенно в виде продлённой внутривенной инфузии и перорально: доза 10 мг/кг каждые 8 часов для перорального приёма или 30 мг/кг для внутривенной инфузии. Эту работу можно считать первым ФК/ФД-исследованием линезолида у недоношенных новорождённых на основе данных ТЛМ, хотя и без расчёта популяционной модели и ФК-параметров. Основными ограничениями этого исследования были малый размер выборки и внутривенное/пероральное дозирование линезолида, а также отсутствие количественных оценок ФК-параметров и их вариабельности [61].

В ФК/ФД-исследовании у недоношенных новорождённых *Thibault et al.* ретроспективно изучались данные 26 пациентов (78 концентраций линезолида: медиана 3 (1-7) у пациента), и была разработана однокамерная ФК-модель [55]. Медианные (min-max) значения ПНВ, ГВ и массы тела у включённых в исследование пациентов были 24 дня (8-88), 27 недель (25-36) и 1423 г (810-3256) соответственно. У двадцати трёх пациентов (88 %) ГВ был <34. Медианное значение полученных доз линезолида было 10 мг/кг

(8,1-15) каждые 8 часов у 18 новорождённых (69 %) или каждые 12 часов у 1 пациента (4 %). Семь пациентов (27 %) получали линезолид и каждые 8 ч, и каждые 12 ч из-за корректировки интервала дозирования в ходе ТЛМ. Медиана длительности терапии была 13 дней (2-45). Пробы для измерения концентрации линезолида в ходе процедуры ТЛМ брались минимум после 48 часов терапии в трёх точках: перед очередной дозой, через 0,5 ч и 2–3 ч после окончания инфузии. ФК-данные анализировались на основе популяционного моделирования (однокамерная ФК-модель достаточно хорошо описывала данные). Финальная популяционная ФК-модель линезолида включала ПНВ и массу тела в качестве значимых ковариат для клиренса, а для объёма распределения — только массу тела. Влияние ПНВ, вероятно, отражает процесс созревания печёочной и почечной функции, что принципиально важно для фармакокинетики линезолида. Оценки популяционных значений клиренса линезолида ($0,17 \pm 0,17$ л/ч/кг и $0,16 \pm 0,03$ л/ч/кг у новорождённых с ГВ <34 недель и ≥ 34 недель соответственно) [59]. Нужно иметь в виду, что в исследовании было только 3 пациента с ГВ ≥ 34 недель, поэтому результаты нужно интерпретировать с осторожностью. *Kearns et al.* не включали в исследование клинически нестабильных пациентов с дисфункцией органов [59], и наоборот, такие пациенты включались в исследование *Thibault C.*, поэтому в исследовании могли быть более тяжёлые пациенты. Печёочная дисфункция при тяжёлом заболевании может, вероятно, объяснить более низкие значения клиренса, хотя не было выявлено ассоциации между клиренсом линезолида и значениями АСТ и АЛТ, возможно из-за ограниченного числа имеющихся для анализа измерений этих лабораторных показателей. Другим объяснением для различия значений параметров в среднем может быть то, что *Kearns et al.* изучали ФК линезолида после получения однократной дозы, а в исследовании *Thibault C.* фармакокинетика линезолида была в стационарном состоянии. То, что клиренс линезолида в стационарном состоянии несколько ниже, чем после однократной дозы у здоровых добровольцев, было ранее описано в работе [55]. Была выдвинута гипотеза, что линезолид может ингибировать собственный метаболизм путём ингибирования митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению клиренса с течением времени [62]. Авторы *Thibault C. et al.* предполагали, что отсутствие измерений концентрации в их работе до достижения стационарного состояния могло не позволить наблюдать

Таблица 1
Table 1
Демографические данные и оценки ФК-параметров в исследованиях доношенных и недоношенных новорождённых
Demographic data and estimated PK parameters in studies of term and preterm neonates

Режим дозирования	Число пациентов, п	ПНВ, дни	ГВ, нед.	Масса тела, г	Медиана / средняя длительность терапии, дни	Клиренс линезолида, л/ч/кг	AUC _{0-∞} ¹ , мг*ч/л	Источник
10 мг/кг однократно	9	<8	<34	2780 (min — 740, max — 6200)	Не применимо	0,12±0,06 (min 0,05 — max 0,24)	108,1±50,59 (min 41,38 — max 190,7)	Kearns GL et al. [59]
	7	≥8	<34			0,31±0,07 (min 0,23 — max 0,39)	33,98±8,01 (min 25,78 — max 44,0)	
	11	<8	≥34			0,23±0,12 (min 0,09 — max 0,53)	53,41±25,19 (min 18,98 — max 102,54)	
	15	≥8	≥34			0,31±0,10 (min 0,20 — max 0,59)	33,88±8,54 (min 16,89 — max 49,52)	
	42					0,25±0,12 (min 0,05 — max 0,59)	54,92±39,33 (min 16,89 — max 190,7)	
10 мг/кг 3 раза в сутки	18							
10 мг/кг 2 раза в сутки	1	24 (min — 8, max — 88)	27 (min — 25, max — 36)	1423 (min — 810, max — 3256)	13 (min — 2, max — 45)	0,17±0,17 у пациентов с ГВ <34 недель	AUC ₀₋₂₄ 184,6 (min 110,0 — max 393,5)	Thibault C et al. [55]
10 мг/кг 3 раза в сутки → 10 мг/кг 2 раза в сутки	7					0,16±0,03 у пациентов с ГВ >34 недель		
10 мг/кг 3 раза в сутки перорально или 30 мг/кг/сут — внутривенная инфузия	12 3 1 16	20,9±11,7	<28 нед. 28–32 32–36	<1000–11 1001–1500–4 1501–2500–1	7,6±3,1	Нет данных	Нет данных	Sicard M et al. [61]

Примечание: ¹ AUC — площадь под фармакокинетической кривой плазменной концентрации — время.
Note: ¹ AUC — area under the plasma concentration — time pharmacokinetic curve.

этот феномен. Объём распределения был больше у пациентов с ГВ <34 недели, как и ожидалось, из-за различий между общим количеством воды в организме и массой тела у недоношенных и крайне недоношенных детей. Оценки объёма распределения были на верхней границе ранее опубликованных значений ($0,99 \pm 0,17$ л/кг и $0,72 \pm 0,03$ л/кг по сравнению с $0,87 \pm 0,13$ л/кг и $0,65 \pm 0,21$ л/кг у пациентов с ГВ <34 недели и 34 недели соответственно) [59].

В проспективном ФК/ФД-исследовании линезолида [63] в популяции недоношенных новорождённых было включено 54 пациента (ПНВ = медиана 24 дня (8–88 дней)), получавших стандартный режим дозирования. Было измерено 84 концентрации линезолида в стационарном распределении после 4 поддерживающих доз: остаточные концентрации и концентрации в интервале дозирования. У каждого пациента было измерено 1–2 концентрации, хотя бы одна из которых — остаточная. В исследовании использовалась однокамерная ФК-модель с линейным выведением препарата первого порядка. Среди ковариат площадь поверхности тела (BSA) была выбрана как наиболее значимая для клиренса (CL) и объёма распределения (V). Было показано, что у недоношенных новорождённых BSA может рассматриваться как основная ковариата, влияющая на общий клиренс линезолида, возможно, из-за процесса развития органов и систем, особенно почек [86].

ФК/ФД исследования в популяциях доношенных новорождённых и более взрослых детей. Основные исследования в этой категории представлены в табл. 2. Популяционная ФК/ФД-модель линезолида, включавшая детей от 0 до 12 лет (масса тела от 2,1 до 46 кг), была представлена в работе *Li et al.* [64]. У 91 включенного в исследование пациента была нормальная почечная функция (СКФ ≥ 90 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²), 17 пациентов были со сниженной почечной функцией (СКФ 60 — <90 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²), и 4 пациента с почечной недостаточностью средней тяжести (СКФ 30 — <60 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²). Пациенты получали терапию линезолидом как минимум три дня, режим дозирования — внутривенная однократная инфузия 10 мг/кг каждые 8 часов. Всего в ФК анализ были включены 135 концентраций линезолида: 47 были остаточными концентрациями, 5 — пиковые через 0,5 часов после окончания инфузии, остальные 83 пробы брались во временных точках между $C_{\max}$ и C_{troughs} . В этом исследовании масса тела и СКФ оказались значимыми ковариатами для клиренса линезолида. В исследовании среднее значение клиренса линезолида было оценено как 0,13 л/ч/кг, что согласуется с оценками другого ФК/ФД исследования

у детей, в котором было представлено среднее значение клиренса 0,152 л/ч/кг, оценённое у 14 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет [65].

В другое ФК/ФД-исследование [66] было включено 15 пациентов в возрасте 0–13 лет (у 3 пациентов ПНВ был не более 3 месяцев), получавших линезолид перорально и/или с помощью внутривенной инфузии, обычно назначаемый режим дозирования был 10 мг/кг три раза в сутки. Все дальнейшие корректировки режима дозирования делались в соответствии с решением лечащего врача. Анализ проводился на основе 92 измерений общей концентрации линезолида и 70 измерений его свободной концентрации. Как и в предыдущих исследованиях фармакокинетики линезолида у детей, клиренс зависел от возраста пациента, и ПНВ оказался значимой ковариатой. Это согласуется с результатами работы *Thibault et al.* [55]. Авторы [66] в ФК-модель включали ПНВ в форме, моделирующей процесс развития (Hill-модель). Полученные оценки параметров этой модели свидетельствуют, что клиренс значимо увеличивается с увеличением ПНВ, а наблюдаемая выраженная вариабельность значений CL должна учитываться при дозировании линезолида. Масса тела использовалась в модели для аллометрического масштабирования CL и V. Средние значения для времени полувыведения линезолида в исследовании у пациента с массой тела 9,9 кг и возрастом 24 месяца (медианные значения в исследовании) были оценены как 3 часа. Это значение не противоречит оценкам, полученных в других педиатрических ФК исследованиях линезолида (1,8–2,9 ч) [60, 64, 67]. Риск тромбоцитопении, связанной с терапией линезолидом (в исследовании она наблюдалась у трёх пациентов) был оценён как 21,4 %. У этих пациентов среднее значение остаточной концентрации было 19,8 мг/л, что значительно выше, чем у пациентов без: 6,84 мг/л. А значит, корректировка дозирования на основе измерений концентрации линезолида может быть рекомендована для повышения безопасности терапии. Хотя в исследовании корректировка режима дозирования с учётом ковариат пациента — массы тела и процесса созревания (на основе ПНВ) выполнялась, а случаи тромбоцитопении в исследовании наблюдались и возникали на высоких остаточных концентрациях линезолида, можно сделать вывод, что корректировка режима дозирования на основе ТЛМ может быть рекомендована для оптимизации терапии линезолидом у детей.

Только свободная фракция препарата создаёт клинический ответ и побочные эффекты, при этом крайне редко в ФК-исследованиях линезолида у де-

тей измерялась свободная концентрация препарата в крови. Финальная оценка доли связывания с белками в исследовании [66] была оценена как 18,9 %, и значительная межиндивидуальная вариабельность этого показателя в исследовании не наблюдалась. Полученные результаты согласуются с результатами исследований взрослых пациентов [68, 69], и авторы делают вывод, что нет необходимости измерять свободную фракцию линезолида в клинической практике для рутинного проведения процедуры ТЛМ. Хотя это положение нуждается в дальнейшем изучении, особенно у пациентов с потенциальным клинически значимым изменением процесса связывания.

Ещё одна ФК/ФД-модель у детей (63 пациента) с тяжёлыми инфекциями, находящихся в критическом состоянии, возраст 0,10–15,30 лет и массой тела 4,2–70,0 кг (из них 14 пациентов в возрасте до 1 года) была представлена в статье [70]. Линезолид вводился внутривенно в течение 1–2 часов в дозе 10 мг/кг три раза в день пациентам <12 лет и 600 мг два раза в день пациентам 12–18 лет. Четыре пробы крови после достижения стационарного распределения брались у каждого пациента: остаточная и пиковая концентрации, а также две пробы в разных промежуточных временных точках. Двухкамерная модель с линейной элиминацией первого порядка использовалась для описания ФК-данных. В качестве значимых ковариат для клиренса были определены масса тела и АСТ. В исследовании у пациентов со значениями АСТ >40 Ед/л были гораздо большие значения AUC, чем у пациентов с АСТ ≤ 40 Ед/л (205,45 vs 159,96, $p < 0,05$). Межиндивидуальная вариабельность для клиренса линезолида была оценена как 52–53 %.

В ФК/ФД-исследовании *Tian et al.* [71] было включено 80 пациентов, медиана возраста = 3,3 года (5–95-ый перцентиль = 0,1–12,6 лет), 157 концентраций линезолида после установления стационарного распределения в организме (медиана = 2 измерения на пациента) использовались для ФК/ФД моделирования. Терапия линезолидом проводилась с помощью внутривенной инфузии в стандартной дозе 10 мг/кг с интервалом дозирования 8 часов для детей моложе 12 лет и 600 мг с интервалом дозирования 12 часов для детей 12 лет и старше. На основе линейной однокамерной модели масса тела и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривались как статистически значимые ковариаты для клиренса линезолида. В этом исследовании медиана оценки скорости клубочковой фильтрации СКФ была 190,1 мл/мин/1,73 м², то есть, у большинства включённых в исследование пациентов было состояние увеличенного почечного клиренса (augmented renal

clearance; ARC, СКФ >130 мл/мин/1,73 м²). Значения общего клиренса линезолида были распределены в диапазоне 0,13–0,171 л/ч/кг, а кажущегося объёма распределения — 0,42–0,92 л/кг. Средние значения клиренса и объёма распределения 0,15±0,06 л/ч/кг и 0,77±0,50 л/кг соответственно согласуются с результатами других ФК/ФД исследований линезолида в детской популяции [64, 67].

В большинстве ФК/ФД-исследований линезолида в детской популяции пациентов в качестве структурной модели использовалась традиционная линейная однокамерная модель. Выбор наиболее простой традиционной ФК-модели может быть связан с тем, что в большинстве этих исследований использовались достаточно редкие измерения ТЛМ. Наблюдавшиеся различия в оценках популяционных значений ФК-параметров могут, в большой степени, объясняться различиями в изучаемых популяциях пациентов, включая различия в возрасте, тяжести заболевания, почечной и печёночной функции, а также различиями в дизайне самих исследований, включая схему измерения концентраций.

Если попытаться обобщить представленные в литературе результаты, можно сказать, что фармакокинетика линезолида в детской популяции демонстрирует зависимость от возраста. Так, у детей моложе 12 лет клиренс линезолида в среднем быстрее и время полувыведения в среднем короче по сравнению со взрослыми пациентами. Хотя у новорождённых в первые дни после рождения значения клиренса линезолида в среднем похожи на значения у взрослых пациентов, в первую неделю жизни значения клиренса растут достаточно быстро, и увеличиваются примерно в 2–3 раза к концу первой недели жизни. В дальнейшем клиренс линезолида снижается, достигая у подростков уровней, характерных для взрослых пациентов [72]. Авторы работы [66] показали, что постнатальный возраст ассоциируется с клиренсом линезолида. Это соответствует результатам прошлых исследований, показавших значительную вариабельность фармакокинетики линезолида во время первой недели жизни. В среднем клиренс линезолида, наблюдавшийся у 7-дневных детей, был ниже, чем у старших детей. Клиренс продолжал расти в первые 2–3 месяца жизни [60]. Учёт развития органов и систем организма у пациентов детской популяции очень важен для оптимального дозирования [72].

Однако в исследовании, на основании которого был разработан рекомендованный режим дозирования для новорождённых [59], только 9 пациентов были недоношенными новорождёнными с ГВ

Таблица 2

Демографические данные и оценки ФК-параметров в исследованиях, включающих новорождённых и/или детей старшего возраста

Table 2

Demographic data and estimated PK parameters in studies involving neonates and/or older children

Режим дозирования	Количество пациентов, n	Возраст, лет	Масса тела, кг	Клиренс линезолида, л/ч/кг	C_{min}^1 , мг/л	AUC ₀₋₂₄ , мг*ч/л	Источник
10 мг/кг каждые 8 часов	112	2,9±3,4	13,9±10,2	0,13	Нет данных	Нет данных	Li et al. [64].
10 мг/кг каждые 8 часов	14	4,9±2,8 2–11 лет	19,0±9,5	0,152±0,74	2,57 (min 1,33 — max 5,12)	240,35 (min 174,04 — max 394,74)	Cojutti P et al. [65]
600 мг каждые 12 часов	9	14,9±1,3 12–18 лет	57,2±18,5	0,067±0,04	2,90 (min 1,36 — max 4,16)	298,68 (min 203,50 — max 654,97)	
10 мг/кг каждые 8 часов	15	0–13 (3 пациента с ПНВ <3 месяца)	9,9±3,0	0,523	Нет данных	Нет данных	Ogami C., et al. [66]
10 мг/кг каждые 8 часов	57	5,21±4,22	22,28±15,00	2,34 л/ч	Нет данных	Нет данных	Yang M et al. [70]
600 мг x 2 раза в сутки	6						
10 мг/кг каждые 8 часов	80	3,3 (min 0,1 — max 12,6)	12,5 (min 5,3 — max 45,9)	0,13–0,171	Минимальное значение = 0,25 У 14,9 % (10/67) пациентов был превышен предел безопасности для C_{min} = 7 мг/л	Нет данных	Tian X et al. [71]
600 мг x 2 раза в сутки							
120 мг x 3 раза в сутки		3	12,3				
200 мг x 3 раза в сутки	5	4; 6	19,0; 20,7				
220 мг x 3 раза в сутки		8	22,3				
600 мг x 2 раза в сутки		11	63,3				
				0,646±0,239	3,4±1,6	175,1±41,6	Matsumoto K et al. [67]

Примечание: $^1 C_{min}$ — минимальная (остаточная) концентрация препарата в плазме крови.
Note: $^1 C_{min}$ is the minimum (trough) concentration of the drug in the blood plasma.

<34 недель с ПНВ <7 дней. Дозирование линезолида у новорождённых, рекомендованное в инструкции, для ПНВ >7 дней вообще не учитывает гестационный возраст. Поэтому можно сказать, что рекомендованный режим дозирования не учитывает особенности фармакокинетики линезолида и её возрастные изменения у новорождённых в зависимости от ГВ и ПНВ у пациентов в возрасте >7 дней. У детей разных возрастов происходят физиологические изменения, которые могут значительно влиять на фармакокинетические процессы в организме. Это делает практически невозможным экстраполировать режимы дозирования, оценённые для взрослых пациентов или для детей старшего возраста на детей младшего возраста, тем более на новорождённых пациентов.

Авторы исследования [73] для недоношенных новорождённых на основе моделирования предложили следующую схему дозирования на основе BSA пациента — значимой ковариаты для клиренса и объёма распределения линезолида в исследовании: 6 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,11 м², 7 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,13 м² и 9 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,15 м² при МПК ≤1 мг/л, 7 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,11 м², 8 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,13 м² и 10 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,15 м² при МПК = 2 мг/л.

В работах [73, 74] оценённое значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривалось в качестве значимой ковариаты клиренса линезолида. Клиренс линезолида был выше у пациентов с повышенным клиренсом креатинина (ARC) (СКФ >130 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией (90 ≤ СКФ ≤ 130 мл/мин/1,73 м²) в работе [74], что похоже на выводы, сделанные для взрослой популяции. В работе [73] было показано, что показатель АСТ может рассматриваться как ковариата для общего клиренса линезолида, что отражает роль печёночного метаболизма в элиминации линезолида. Авторы работы предлагали учитывать уровень АСТ при выборе режима дозирования линезолида: доза 10 мг/кг каждые 12 часов для детей моложе 12 лет и 600 мг каждые 48 часов для детей 12–18 лет с АСТ >200 Ед/л при МПК = 1 мг/л.

Наблюдающиеся в популяционных ФК/ФД-исследованиях линезолида противоречивые результаты, в том числе в отношении оптимизированных режимов дозирования, вероятно, связаны с высокой вариабельностью клиренса линезолида в детских популяциях [57]. Кроме того, большинство таких исследований основано на очень маленьких выборках

пациентов. Это тоже может быть причиной того, что в разных исследованиях разные ковариаты для основных ФК-параметров линезолида оказываются статистически значимыми, а затем участвуют в разработке оптимальных режимов дозирования. Предлагаемые в работах распределения нежелательных явлений на фоне терапии линезолидом тоже различаются, что также может быть связано с маленькими и разнородными выборками пациентов в проведённых исследованиях.

Целевые диапазоны ФК/ФД-индексов для терапии линезолидом в педиатрической популяции. Антибактериальная активность линезолида наилучшим образом может характеризоваться двумя ФК/ФД-показателями: площадь под фармакокинетической кривой в течение суток при стационарном распределении, делённая на МПК ($AUC_{0-24}/МПК$), обычно для оптимизации эффективности у взрослых пациентов в диапазоне ≥ 80–120, и процент времени за сутки превышения концентрацией препарата уровня МПК (%T>МПК), обычно 85–100 % [75–78].

Целевые диапазоны ФК/ФД показателей для эффективности и безопасности терапии в детской популяции и популяции новорождённых пока не были строго обоснованы. В работе Rao *et al.* [79] было сделано предположение, что значения показателя $AUC_{0-24}/МПК$ в нижнем диапазоне для взрослых пациентов 80–100 могут использоваться как подходящая цель для терапии линезолидом у детей, поскольку у детей клиренс линезолида, в среднем, значительно быстрее, чем у взрослых. В работе [55] в качестве целевых диапазонов для эффективности и безопасности у недоношенных новорождённых были выбраны $AUC_{0-24}/MIC >80$ и $AUC_{0-24} <300$ соответственно. В большом числе исследований сообщалось линейное соотношение между остаточными концентрациями линезолида и AUC_{0-24} [79]. С учётом клинических и этических сложностей получения нескольких проб крови для надёжной оценки показателя $AUC_{0-24}/МПК$ или %T>МПК, измерение только остаточной концентрации и интерпретация с учётом МПК могут быть практическим индикатором терапевтической эффективности и безопасности терапии линезолидом. Измерение остаточных концентраций является довольно простым и часто используемым методом мониторинга токсичности линезолида. В различных исследованиях предлагались следующие целевые диапазоны остаточных концентраций: 2–8 мг/л, 3,6–8,2 мг/л или 2–7 мг/л [79]. Эксперты рекомендовали поддерживать остаточные концентрации в диапазоне 2–8 мг/л и у детей, и у взрослых

пациентов [63]. В исследовании [73] для проведения моделирования использовались следующие целевые диапазоны: 2–8 мг/л для остаточных концентраций линезолида и 80–300 мг*ч/л для AUC_{0-24} .

В ФК/ФД-исследовании *Tian et al.* [71] в качестве основного ФК/ФД-индекса для эффективности использовалось отношение $AUC_{0-24}/МПК \geq 80$, а пороговое значение для безопасности — превышение остаточной концентрацией уровня $C_{min} = 7$ мг/л.

Целевые диапазоны ФК/ФД-показателей могут использоваться в рамках популяционного моделирования для оценки характеристики режимов дозирования АБП — вероятности достижения целевого уровня (РТА) у пациентов изучаемой популяции. В предположении уровня МПК показатель РТА может быть оценён по данным о получении определённого режима дозирования пациентами или по результатам симуляционного исследования (в последнем случае как доля виртуальных «пациентов», у которых целевые значения ФК/ФД-индексов были «достигнуты» по результатам моделирования). При значении РТА ≥ 90 % режим дозирования АБП может считаться приемлемым.

Оценка возможности режимов дозирования линезолида достигать рекомендованные терапевтические цели в детской популяции пациентов. В основном в рассмотренных ФК/ФД-исследованиях пациенты для лечения бактериальных инфекций получали рекомендованный внутривенный режим дозирования линезолида: в дозе 10 мг/кг трижды в сутки для детей моложе 12 лет и в дозе 600 мг дважды в сутки для детей 12 лет и старше. В соответствии с рекомендациями в ФК/ФД-исследовании *Duan et al.* [73] в популяции недоношенных новорождённых пациенты получали режим дозирования: 10 мг/кг дважды в сутки при ГВ < 34 недель и ПНВ < 7 дней, а также 10 мг/кг трижды в сутки при ГВ ≥ 34 недель и при ГВ < 34 недель с ПНВ > 7 дней.

В работе *Li et al.* для детей от 0 до 12 лет на основе полученных оценок ФК-параметров был оценён риск недостаточного дозирования при получении режима дозирования линезолида 10 мг/кг каждые 8 часов для лечения инфекций с МПК ≥ 2 мг/л. По данным работы, при получении этого режима дозирования только у 81,70 и 35,81 % пациентов (РТА) достигался рекомендованный уровень ФК/ФД-показателя $AUC_{0-24}/МПК \geq 80$ против патогенов с МПК = 2 мг/л и 4 мг/л соответственно, что говорит о необходимости повышения дозы. Авторы предлагали увеличить дозы до 15–20 мг/кг каждые 8 часов в этой популяции пациентов при МПК ≥ 2 мг/л. Вывод о риске субоптимального дозирования на основе рекомендованного

режима дозирования линезолида согласуется с результатами другого ФК/ФД-исследования линезолида у детей [65]. В этом исследовании проводился ретроспективный ФК-анализ данных ТЛМ, и было показано, что рекомендованное дозирование оказалось субоптимальным (C_{trough} ниже рекомендованного диапазона) у половины пациентов в возрасте от 2 до 11 лет, и что более высокие дозы могут потребоваться им в присутствии бактерий с МПК выше 1 мг/л. Повышение дозы до 15 мг/кг каждые 8 часов может потребоваться для МПК = 2 мг/л. Для рекомендованного режима дозирования показатель РТА ≥ 90 % для $AUC/МПК > 100$ достигается только при уровне МПК ≤ 1 мг/л. Никакой из изучаемых в работе режимов дозирования линезолида не гарантирует приемлемое значение РТА при МПК = 4 мг/л.

Авторы работы [65] делают вывод, что использование ТЛМ может помочь в оптимизации дозирования линезолида, особенно для лечения инфекций, вызванных патогенами с промежуточной чувствительностью к линезолиду и/или для пациентов, получающих сопутствующую терапию такими препаратами, как ингибиторы протонной помпы, дексаметазон, фенobarбитал и амиодарон, значительно влияющими на концентрации линезолида в плазме. ТЛМ может также помочь избежать токсических уровней концентрации линезолида, что особенно важно в ходе длительно проводимой терапии, а значит, снизить частоту наиболее известного зависящего от дозы гематологического нежелательного явления — тромбоцитопении.

Авторы работы [55] продемонстрировали, что дозы линезолида до 12 мг/кг каждые 8 часов могут потребоваться в популяции недоношенных новорождённых для достижения показателя РТА ≥ 90 % при МПК = 2 мг/л.

В исследовании [70] в детской популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе полученных в ходе ФК/ФД-моделирования оценок ФК-параметров более высокие дозы до 15 мг/кг каждые 6 ч были рассчитаны как оптимальные при патогенах с МПК = 2 мг/л для достижения цели $AUC/МПК > 80$. Никакой режим дозирования не был предложен авторами для уровня МПК = 4 мг/л.

По результатам работы [74] стандартный режим дозирования у детей не требует корректировки и для МПК = 2 мг/л. Для детей моложе 12 лет в случае патогенов с МПК = 4 мг/л только режим дозирования 600 мг каждые 12 часов может позволить достичь приемлемого уровня РТА = 90,5 %. Однако такое повышение дозы приводит к возрастанию риска превышения концентрацией препарата порога безопас-

ности (до 48,6 %). Поэтому в данном случае для оптимизации терапии линезолидом нужно попытаться достичь баланса между эффективностью и безопасностью. Для детей в возрасте 12 лет и старше в случае МПК = 4 мг/л для стандартного режима дозирования 600 мг каждые 12 часов РТА = 0,0 %. Увеличение дозы до 900 мг каждые 12 часов или 600 мг каждые 8 часов позволяет достичь РТА = 83,3 % при МПК = 4 с низкой вероятностью превысить порог безопасности (остаточная концентрация = 7 мг/л).

Таким образом, можно сделать вывод, что режимы дозирования, которые в разных исследованиях в детской популяции считаются оптимальными, несколько различаются в связи с различиями между ФК/ФД-исследованиями и внешняя валидация требуется для каждого такого режима, чтобы рекомендовать его к использованию в реальной клинической практике с учётом особенностей популяции.

Заключение / Conclusion

Рассмотренные ФК/ФД исследования линезолида демонстрируют, что фармакокинетика линезолида во всех возрастных группах детской популяции характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью поэтому разрабатываемые стандартные режимы дозирования на основе этих исследований не для всех пациентов являются оптимальными [49, 80–86]. В представленных популяционных исследованиях линезолида у детей межиндивидуальная вариабельность ФК-параметров достигала 53 % для общего клиренса и 82 % для кажущегося объёма распределения. Остаточная необъяснённая финальной популяционной моделью ФК-вариабельность также была значительная и доходила до 60 %.

Такая выраженная вариабельность создаёт риск как недостаточного, так и избыточного дозирования при использовании стандартных схем, даже скорректированных на ковариаты, у пациентов детской популяции. Сами предложенные в разных исследованиях схемы дозирования линезолида отличаются в связи с различиями между ФК/ФД-исследованиями и крайне ограниченными размерами выборок.

Всё это свидетельствует в пользу персонализации дозирования линезолида на основе данных ТЛМ в детской популяции пациентов. Это особенно важно для особых групп пациентов в частности, новорождённых и недоношенных новорождённых, а также пациентов с нарушением почечной функции, увеличенным почечным клиренсом, печёночной дисфункцией, пациентов, находящихся в критическом состоянии, а также в случае предполагаемых или оцененных значений МПК возбудителя 2 мг/л и выше.

Использование программного обеспечения для Байесовского подхода и популяционного моделирования позволит проводить индивидуализацию терапии на основе редких измерений ТЛМ реальной клинической практики, начать мониторинг концентраций и коррекцию терапии, не дожидаясь достижения стационарного распределения, а также проводить расчёт ФК/ФД-индексов для оценки достижения терапевтической цели по данным ТЛМ. Следует отметить, что в отечественных стационарах ТЛМ ещё не стал рутинной процедурой, ввиду сложностей обучения персонала, дороговизны оборудования, а также отсутствия чётких клинических рекомендаций. Тем не менее, крупные центры постепенно внедряют в практику проведение процедур ТЛМ, что позволяет более эффективно и безопасно назначать терапию пациентам особых возрастных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы»; главный внештатный специалист ДЗМ по клиническим исследованиям; врач-клинический фармаколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

РИНЦ SPIN-code: 2725-9981

Бондарева Ирина Борисовна — д. б. н., кафедра о общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

РИНЦ SPIN-код: 1631-3470

Пуцман Глеб Александрович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; врач-клинический фармаколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ»

Автор, ответственный за переписку

e-mail: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

ORCID ID: 0000-0003-1286-9195

РИНЦ SPIN-код: 2465-8841

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; chief non-staff specialist in clinical research of Moscow Healthcare Department; clinical pharmacologist of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

RSCI SPIN-code: 2725-9981

Irina B. Bondareva — Dr. Sci. (Bio.), department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

RSCI SPIN-code: 1631-3470

Gleb A. Putsman — graduate student of department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; clinical pharmacologist of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health
Corresponding author

e-mail: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

ORCID ID: 0000-0003-1286-9195

RSCI SPIN-code: 2465-8841

Список литературы / References

1. Dattani S, Spooner F, Ritchie H, et al. Child and Infant Mortality. *Our World in Data*. Available from: <https://ourworldindata.org/child-mortality>. [Accessed 20 January 2026]
2. From cradle to cane: WHO's new European Health Report warns of life-long health crises across the Region. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/25-02-2025-from-cradle-to-cane--who-s-new-european-health-report-warns-of-lifelong-health-crises-across-the-region>. [Accessed 20 January 2026]
3. Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Намазова-Баранова ЛС. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(2):96-106. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Namazova-Baranova LS. Child Mortality In Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2020; 19 (2): 96-106. (In Russ.)] doi:10.15690/vsp.v19i2.2102
4. Liu L, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–61. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
5. Howson CP, Kinney MV, McDougall L et al. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10(S1):S1. doi:10.1186/1742-4755-10-s1-s1
6. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 2016 Feb; 33 (3): 318-328. doi:10.1055/s-0035-1571202.
7. Соколовская ТА, Ступак ВС, Меньшикова ЛИ, Постоев ВА. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации. *Экология человека*. 2021;28(5):20-28. doi: 10.33396/1728-0869-2021-5-20-27 [Sokolovskaya TA, Stupak VS, Menshikova LI, Postoev VA. Morbidity and causes of mortality among preterm and term newborns in the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021; 28(5):20-28.].
8. Суханова ЛП, Скляр МС. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2007;4(4):2. [Sukhanova LP, Sklyar MS. Infant and perinatal mortality in Russia: tendensies, structure, risk factors. *Social aspects of public health*. 2007;4(4):2 (In Russ.)].
9. Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK et al. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants. *Biomedicines*. 2023;11:940. DOI: 10.3390/biomedicines11030940.
10. Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детер-

- минация. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020;13(5):200–217. DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12 [Arkhangelskiy VN, Kalachikova ON. Maternal age at first birth: dynamics, regional differences, determination. *Economic and social changes - facts trends forecast*. 2020;13(5):200–217. (In Russ.)] DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12.
11. Web Annexes. In: WHO recommendations for care of the preterm or low-birthweight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262> [Accessed 15 December 2025]
12. Царькова СА, Кузнецов ПВ, Купреева НГ. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(1):12–16. [Tsarkova SA, Kuznetsov PV, Kupreeva NG. Pneumonia in children: old challenges and new opportunities. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(1):12–16 (In Russ.)].
13. Чаванина СА, Богомолов ИК. Внебольничная пневмония у детей: современное состояние проблемы. *Забайкальский медицинский вестник*. 2013;1:184–192. [Chavanina SA, Bogomolova IK. Out-patient pneumonia in children: modern state of the problem. *Zabkalsky medical Bulletin*. 2013;1:184–192. (In Russ.)].
14. Катосова ЛК, Спичак ТВ, Ким СС и др. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;2:27–31. [Katosova LK, Spichak TV, Kim SS et al. Etiological diagnostics of the acute pneumonia in children. *Questions of diagnostic in pediatrics*. 2009;2:27–31. (In Russ.)].
15. Шеожеева АВ, Сергеев В.И., Маркович Н.И. Эндогенные и экзогенные факторы риска инфицирования недоношенных новорожденных возбудителями гнойно-септических инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(4):16–22. [Sheozheva AV, Sergeev V. I., Markovich N. I. Endogenous and exogenous risk factors for infection of premature newborns with pathogens of purulent-septic infections. *Perm Medical Journal*. 2023;40(4):16–22. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj40416-22.
16. Володин НН и др. Неонатология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с [Volodin NN et al. Neonatology: National Guidelines. GEOTAR-Media, 2007. 848 p (In Russ.)]
17. Cohen R, Romain O, Tazuin M, et al. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infectious Diseases Now*. 2023 Nov; 53 (8S): 104793. doi:10.1016/j.idnow.2023.104793.
18. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatric Neonatology*. 2016 Aug; 57 (4): 265–273. doi:10.1016/j.pedneo.2015.09.007.
19. Aranda JV, Cataldi L, Fanos V. Clinical pharmacology of antimicrobials for urinary tract infections in newborns and young infants. *Journal of Chemotherapy*. 2006 May; 14–15. doi:10.1080/1120009x.2006.11782421.
20. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, et al. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022 Dec 1;150(6):e2022058813. doi: 10.1542/peds.2022-058813.
21. Краснов МВ, Краснов ВМ. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения. *Практическая медицина*. 2010;1(40):28–39. [Krasnov MV, Krasnov VM. Sepsis at children of early age: modern criteria of the diagnosis and principles of treatment. *Practical medicine*. 2010;1(40):28–39. (In Russ.)].
22. Сергиенко ЕН, Романова ОН. Микробиологическая характеристика сепсиса у детей. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022;11(1):80–87. [Serhiyenko EN, Romanova ON. Microbiological characteristics of sepsis in children. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2022;11(1):80–87. (In Russ.)] doi:10.34883/PI.2022.11.1.026.
23. Хубиева ЭР, Хубиева ДР. Сепсис у детей. Инновационный потенциал развития науки в современном мире: достижения и инновации. Сборник научных статей по материалам XIII Международной научно-практической конференции, Уфа, 12 декабря 2023 года. С. 162–164. [Khubieva ER, Khubieva DR. Sepsis in Children. *Innovative Potential for the Development of Science in the Modern World: Achievements and Innovations: Collection of Scientific Articles Based on the Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference, Ufa, December 12, 2023*. Pp. 162–164. (In Russ.)].
24. Григоренко ГВ, Заболотских ТВ, Серга АП и др. Особенности течения сепсиса у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):162 [Grigorenko GV, Zabolotskikh TV, Serga AP et al. Features of the course of sepsis in newborn children. *Issues of modern pediatrics*. Особенности течения сепсиса у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):162 (In Russ.)].
25. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, et al. Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021 Oct; 148 (4). doi:10.1542/peds.2021-052456.
26. Васильев АЮ, Калмыкова АС, Обедин АН. Маркеры воспаления в ранней диагностике неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3:128. [Vasilyev AY, Kalmykova AS, Obedin AN. Inflammation Markers in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis in Premature Infants. *Modern Problems of Science and Education*. 2021. No. 3. p. 128. (In Russ.)] doi:10.17513/spno.30828.
27. Иванов Д.О. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? *Трансляционная медицина*. 2014;(1): 53–61 [Ivanov DO. Systemic inflammatory response in neonatal sepsis: is it the same? *Translational Medicine*. 2014;(1):53–61 (In Russ.)] DOI:<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-1-53-61>
28. Kushnareva MV, Keshishyan ES, Balashova ED. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019; 12 (4): 429–436. doi:10.3233/NPM-17159.
29. Волянюк ЕВ, Сафина АИ. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения. *Практическая медицина*. 2011;5(53):55–59 [Volyanyuk EV, Safina AI. Congenital Pneumonia in Premature Infants: Features of Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Practical Medicine*. 2011;5(53):55–59 (In Russ.)].
30. Shane AL, Hansen NI, Moallem M et al. Surgery-Associated Infections among Infants Born Extremely Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Jan; 240: 58–65. doi:10.1016/j.jpeds.2021.08.064.
31. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Apr; 129 (4): e914–22. doi:10.1542/peds.2011-0966.
32. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1109–13. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1.
33. Neonatal Bacterial Meningitis. Режим доступа: <https://www.msdsmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-bacterial-meningitis>.
34. Мархулия ХМ, Кушнарева МВ, Дементьева ГМ [и др.]. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2005;84(3):36–39. [Markhulia HM, Kushnareva MV, Dementieva GM [et al.]. Etiology of ventilator-associated pneumonia in premature newborns. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2005;84(3):36–39. (In Russ.)].
35. Кушнарева МВ, Дементьева ГМ, Шабельникова ЕИ. Инфекция мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных. *Практика педиатра*. 2020;4:28–32 [Kushnareva MV, Dementieva GM, Shabelnikova EI. Urinary Tract Infection in Premature Infants. *Pediatrician's Practice*. 2020;4:28–32 (In Russ.)].
36. Петрова ИВ, Малюжинская НВ, Хасиева И. И [и др.]. Инфекции мочевыводящих путей у новорожденных детей. *Фундаментальные и прикладные науки сегодня: Материалы XIV международной научно-практической конференции, North Charleston, USA, 20–21 февраля 2018 года*. Том 2. – North Charleston, USA: CreateSpace, 2018. – С. 41–44 [Petrova IV, Malyuzhinskaya NV, Khasieva II. Urinary tract infections in newborns. *Fundamental and applied sciences today: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, North Charleston, USA, February 20–21, 2018*. Volume 2. – North Charleston, USA: CreateSpace, 2018. – pp. 41–44 (In Russ.)].
37. Журавкова АМ. Этиология инфекции мочевыводящих путей у новорожденных. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29–20 апреля 2021 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет, Совет молодых ученых. – Гродно, 2021. – С. 212–213. [Zhuravkova, AM. Etiology of urinary tract infection in newborns. *Collection of materials of the Republic*

- lican scientific and practical conference of students and young scientists dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor Vladimir Trofimovich Paramet, April 29-20, 2021 / Ministry of Health of the Republic of Belarus, Grodno State Medical University, Council of Young Scientists. – Grodno, 2021. – Pp. 212-213. (In Russ.).
38. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clinics in perinatology*. 2015 Mar; 42 (1): 17-28. doi:10.1016/j.clp.2014.10.003.
 39. Dorofaeff T, Bandini RM, Lipman J et al. Uncertainty in Antibiotic Dosing in Critically Ill Neonate and Pediatric Patients: Can Microsampling Provide the Answers? *Clinical Therapeutics*. 2016 Sep; 38 (9): 1961-1975. doi:10.1016/j.clinthera.2016.07.093.
 40. Simeoli R, Cairoli S, Decembrino N, et al. Use of Antibiotics in Preterm Newborns. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Aug 23; 11 (9): 1142. doi:10.3390/antibiotics11091142.
 41. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017 Sep; 102 (3): 459-469. doi:10.1002/cpt.726.
 42. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014 Dec; 27 (6): 545-553. doi:10.1177/0897190014546114.
 43. Rahmani H, Khalili H. Prevention of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity: An Updated Review of Clinical and Preclinical Studies. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2022; 22 (2). doi:10.2174/1871526521666210331164552.
 44. Стома ИО. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов онкогематологического профиля. *Рецепт*. 2014;4:80-85 [Stoma IO. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in oncohaematological patients. *Recept = Recipe*. 2014;4:80-85 (In Russ.)].
 45. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associacao de Medicina Brasileira*. (1992). 2020 Jan 13; 66 (Suppl. 1): s82-s90. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82.
 46. Tantranont N, Luque Y, Hsiao M, et al. Vancomycin-Associated Tubular Casts and Vancomycin Nephrotoxicity. *Kidney International Reports*. 2021 May 12; 6 (7): 1912-1922. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.035.
 47. Шнейдер ММ, Масчан АА, Румянцев АГ. Новые возможности терапии инфекций, вызванных грамположительной флорой: эффективность и безопасность линезолида. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2003;2(4):87-91 [Shneider MM, Maschan AA, Rumyantsev AG. New Possibilities for the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive Flora: Efficacy and Safety of Linezolid. *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2003;2(4):87-91 (In Russ.)].
 48. Государственный реестр лекарственных средств: Линезолид. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=15e7490e-8f0e-4b87-91ab-775bfbecc0ec [Посещён 22 декабря 2025] [State Register of Medicines: Linezolid. Available from: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=15e7490e-8f0e-4b87-91ab-775bfbecc0ec [Accessed 22 December 2025]
 49. Cattaneo D, Gervasoni C et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016 Dec;48(6):728-731. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.023.
 50. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2017;121(4):303-8
 51. Ивжиц МА, Зырянов СК, Ушкалова ЕА и др. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорожденных: опыт создания формулы. *Качественная клиническая практика*. 2016;3:56-65 [Ivzhits MA, Zyryanov SK, Ushkalova EA et al. The use of antibacterial drugs in premature newborns: experience in creating a formula. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2016;3:56-65 (In Russ.)].
 52. Казанова АМ, Ивжиц МА, Зырянов СК. Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт. *Качественная клиническая практика*. 2019;1:66-74. [Kazanova AM, Ivzhits MA, Zyryanov SK. Modern Approaches to Improving the Effectiveness of Antimicrobial Therapy in Perinatology: Local Experience. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;1:66-74. (In Russ.)] DOI:10.24411/2588-0519-2019-10065.
 53. Shneider MM, Maschan AA, Rumyantsev AG. New therapeutic possibilities for gram-positive infections: efficacy and safety of linezolid. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2003;2(4): 87-91.
 54. Дехнич АВ, Хачатрян НН. Новые и старые оксазолидиноны. Тедизолид и линезолид - в чем отличия? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):121-129 [Dekhnich AV, Khachatryan NN. New and Old Oxazolidinones. What Are the Differences Between Tedizolid and Linezolid? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):121-129 (In Russ.)].
 55. Thibault C, Kassir N, Goyer I, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Jan; 38 (1): 82-88. doi:10.1097/INF.00000000000002067.
 56. Bayram N, Düzgöl M, Kara A et al. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argentinos de Pediatria*. 2017 Oct 1; 115 (5): 470-475. doi:10.5546/aap.2017.eng.470.
 57. Bandin-Vilar E, García-Quintanilla L et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid. *Clinical Pharmacokinetics*. 2022 Jun;61(6):789-817. doi:10.1007/s40262-022-01125-2.
 58. Qin Y, Zhang LL, et al. Parametric population pharmacokinetics of linezolid: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Sep;88(9):4043-4066. doi:10.1111/bcp.15368.
 59. Kearns GL, Jungbluth GL et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2003 Nov;74(5):413-22. doi:10.1016/S0009-9236(03)00226-1.
 60. Jungbluth GL, Welshman IR et al. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003 Sep;22(9 Suppl):S153-7. doi:10.1097/01.inf.0000086954.43010.63.
 61. Sicard M, Launay E et al. Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 May;71(5):611-5. doi:10.1007/s00228-015-1813-3.
 62. Stalker DJ, Jungbluth GL, et al. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003 May;51(5):1239-46. doi:10.1093/jac/dkg180.
 63. Lin B, Hu Y, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*. 2022 Aug 10;10:967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311.
 64. Li SC, Ye Q, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Mar 27;63(4):e02387-18. doi: 10.1128/AAC.02387-18.
 65. Cojutti P, Maximova N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Jan; 70(1):198-206. doi: 10.1093/jac/dku337.
 66. Ogami C, Tsuji Y, To H, Yamamoto Y. Pharmacokinetics, toxicity and clinical efficacy of linezolid in Japanese pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2019 Dec;25(12):979-986. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.025.
 67. Matsumoto K, Shigemi A, et al. Linezolid dosage in pediatric patients based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of infection and chemotherapy*. 2015 Jan;21(1):70-3. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.017.
 68. Tsuji Y, Holford NHG, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Aug;83(8):1758-1772. doi:10.1111/bcp.13262.
 69. Hashemian SMR, Farhadi T et al. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018 Jun 18;12:1759-1767. doi: 10.2147/DDDT.S164515.
 70. Yang M, Zhao L, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May 1;95(5):e02504-20. doi: 10.1128/AAC.02504-20.

71. Tian X, Jiang T, Dong L, et al. Population pharmacokinetics and clinical assessment of linezolid in pediatric bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025 May 7;69(5):e0129924. doi: 10.1128/aac.01299-24.
72. Gijzen M, Vlasselaers D et al. Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine. *Antibiotics (Basel).* 2021 Sep 28;10(10):1182. doi:10.3390/antibiotics10101182.
73. Duan L-f, Li J-j, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid in Chinese premature neonates: a population pharmacokinetic analysis and dosage optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2024 Nov 6;68(11). doi:10.1128/aac.01148-24
74. Primasari FS, Hakim AR. Systematic Review of Linezolid Population Pharmacokinetics in Pediatric: Models, Covariates, and Dosing Implication. *Journal of Management and Pharmacy Practice*, Vol 15, No 4, 2025. Doi: 10.22146/jmpf.108892
75. Rayner CR, Forrest A et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clinical Pharmacokinetics.* 2003;42(15):1411-23. doi:10.2165/00003088-200342150-00007.
76. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Medicine.* 2020 Jun;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
77. Fujii M, Karumai T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* 2020 May;16(5):415-430. doi:10.1080/17425255.2020.1750597.
78. Wang X, Wang Y et al Pharmacokinetics of Linezolid Dose Adjustment for Creatinine Clearance in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Open-Label, Observational Study. *Drug Design, Development and Therapy.* 2021 May 19;15:2129-2141. doi: 10.2147/DDDT.S303497.
79. Rao GG, Konicki R et al. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2020 Feb;42(1):83-92. doi:10.1097/FTD.0000000000000710.
80. Pea F, Viale P, Cojutti P et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012 Aug;67(8):2034-42. doi: 10.1093/jac/dks153.
81. Hui, L-A, Bodolea C et al. Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: Continuous Versus Intermittent Infusion. *Antibiotics* 2024, 13, 961. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100961>
82. Swoboda S, Ober MC, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2010 Mar;66(3):291-8. doi: 10.1007/s00228-009-0766-9.
83. Galar A, Valerio M, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017 Sep 22;61(10):e00687-17. doi: 10.1128/AAC.00687-17
84. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2019 Dec;27(8):1061-1063. doi: 10.1016/j.jsps.2019.09.002.
85. Morata L, De la Calle C et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016 Jun;17(9):1183-7. doi: 10.1080/14656566.2016.1182154.
86. Morata L, Cuesta M, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013 Apr;57(4):1913-7. doi: 10.1128/AAC.01694-12.



Полиморфизмы CYP1 и толщина эндометрия в день введения триггера овуляции

Лапштаева А. В.¹, Сычев И. В.², Пузакова Д. В.¹, Федоринова Е. Е.³, Чилова Р. А.³,
Сычев Д. А.^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»,
Саранск, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»,
Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Толщина эндометрия в день введения триггера овуляции — маркер, демонстрирующий готовность эндометрия к переносу эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Пролиферативный ответ эндометрия на стимуляцию обусловлен действием эстрогенов, эффект которых определяется скоростью биотрансформации, зависимой от активности ферментов цитохрома P450 (CYP). Генетический полиморфизм этих ферментов может приводить к вариабельности ответа эндометрия на стимуляцию.

Цель. Определить ассоциацию полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* с ответом эндометрия в программах ЭКО у женщин с ановуляторным бесплодием.

Материалы и методы. В проспективное пилотное исследование включены 96 пациенток (средний возраст 30,5±2,5 года) с ановуляторным бесплодием, прошедших стандартизированное лечение по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Проведено генотипирование 13 однонуклеотидных полиморфизмов в генах *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* на платформе Illumina iScan. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 12.5 (StatSoft).

Результаты. Для rs762551 гена *CYP1A2* толщина эндометрия возростала от генотипа C/C к A/A ($p < 0,001$; Cohen's $d > 0,6$). Гомозиготный генотип C/C rs2470890 ассоциировался с достоверно меньшей толщиной эндометрия по сравнению с генотипами C/T ($p = 0,007$) и T/T ($p < 0,001$). Носители генотипов C/C rs10012, A/A rs1056827 и A/A rs2617266 гена *CYP1B1* имели большую толщину эндометрия, чем носители других генотипов ($p < 0,05$).

Заключение. Обнаруженные ассоциации полиморфизмов rs2470890, rs762551 гена *CYP1A2* и rs10012, rs1056827, rs2617266 гена *CYP1B1* с толщиной эндометрия в день введения триггера овуляции указывают на то, что генетически детерминированные особенности метаболизма эстрогенов могут напрямую влиять на пролиферативную реакцию эндометрия в условиях стимуляции. Это определяет потенциальную значимость данных маркеров для персонализации протоколов подготовки эндометрия в циклах ЭКО.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие; ЭКО; фармакогенетика; цитохром P450; *CYP1A1*; *CYP1A2*; *CYP1B1*; rs762551; rs2470890; rs10012; rs1056827; rs2617266

Для цитирования: Лапштаева А. В., Сычев И. В., Пузакова Д. В., Федоринова Е. Е., Чилова Р. А., Сычев Д. А. Полиморфизмы CYP1 и толщина эндометрия в день введения триггера овуляции. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):130–139. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0032>. EDN: GAZMXS.

Поступила: 07.04.2026. В доработанном виде: 12.05.2026. Принята к печати: 21.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

CYP1 polymorphisms and endometrial thickness on the day of ovulation trigger administration

Anna V. Lapshtaeva¹, Ivan V. Sychev², Daria V. Puzakova¹, Ekaterina E. Fedorinova³, Raisa A. Chilova³, Dmitry A. Sychev^{2,4}

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

² Russian Research Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Endometrial thickness on the day of ovulation trigger administration is a marker demonstrating endometrial readiness for embryo transfer in IVF programs. The proliferative response of the endometrium to stimulation is due to the action of estrogens, the effect of which is determined by the rate of biotransformation, dependent on the activity of cytochrome P450 (CYP). Genetic polymorphism of these enzymes can lead to variability in endometrial response to stimulation.

Objective. To determine the association of polymorphic variants of the *CYP1A1*, *CYP1A2*, and *CYP1B1* genes with endometrial response in IVF programs in women with anovulatory infertility.

Materials and methods. The prospective pilot study included 96 patients (mean age 30.5±2.5 years) with anovulatory infertility who received standardized treatment according to a short gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol. 13 single nucleotide polymorphisms were genotyped in genes *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* on the Illumina iScan platform. Statistical processing was carried out in the Statistica 12.5 program (StatSoft).

Results. For rs762551 of the gene, endometrial thickness increased from C/C genotype to A/A ($p < 0.001$; Cohen's $d > 0.6$). The C/C homozygous genotype rs2470890 was associated with significantly smaller endometrial thickness compared to the C/T ($p = 0.007$) and T/T ($p < 0.001$) genotypes. Carriers of the C/C genotypes rs10012, A/A rs1056827 and A/A rs2617266 of the *CYP1B1* gene had a greater endometrial thickness than carriers of other genotypes ($p < 0.05$).

Conclusion. The found associations of the rs2470890, rs762551 *CYP1A2* gene and rs10012, rs1056827, rs2617266 *CYP1B1* gene polymorphisms with endometrial thickness on the day of ovulation trigger administration indicate that genetically determined features of estrogen metabolism may directly affect the proliferative response of the endometrium under stimulation, indicating the potential relevance of these markers for personalizing endometrial preparation protocols in IVF cycles.

Keywords: anovulatory infertility; IVF; *CYP1A1*; *CYP1A2*; *CYP1B1*; rs762551; rs2470890; rs10012; rs1056827; rs2617266

For citation: Lapshtaeva AV, Sychev IV, Puzakova DV, Fedorinova EE, Chilova RA, Sychev DA. CYP1 polymorphisms and endometrial thickness on the day of ovulation trigger administration. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):130–139. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0032>. EDN: GAZMXS.

Received: 07.04.2026. **Revision received:** 12.05.2026. **Accepted:** 21.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Эндометрий представляет собой сложную высокодифференцированную ткань, выстилающую внутреннюю полость матки, уникальной особенностью которой является способность к циклической регенерации, дифференцировке и десквамации на протяжении всего репродуктивного периода женщины [1]. Функционирование эндометрия находится под строгим контролем стероидных гормонов яичников, среди которых ключевая роль принадлежит эстрогенам [1, 2]. Нарушение гормональной регуляции эндометрия приводит к широкому спектру патологических состояний, включая гиперпластические процессы, эндометриоз и злокачественные новообразования, а также является одной из причин снижения рецептивности эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1].

Эффективность действия эстрогенов в эндометрии, определяется не только концентрацией гормонов в крови, но и скоростью их биотрансформации, обусловленной активностью ферментов [1]. Первую фазу окислительной детоксикации эстрогенов обеспечивают изоферменты суперсемейства цитохрома P450 (CYP) — *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1* [3]. Индивидуальные различия в функционировании этих ферментов, обусловленные генетическим полиморфизмом, могут приводить к существенной вариативности ответа эндометрия на стимуляцию в программах ЭКО [3–5].

CYP1A1, *CYP1A2* и *CYP1B1* осуществляют гидроксилирование эстрадиола и эстрона с образованием метаболитов (2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон), которые различаются по эстрогенной активности и генотоксическому потенциалу [3]. В печени основную роль в 2-гидрок-

силировании эстрадиола выполняет *CYP1A2*, тогда как во внепечёночных тканях аналогичную активность проявляет *CYP1A1*. *CYP1B1* характеризуется высокой экспрессией в эстроген-чувствительных тканях и специфически катализирует образование 4-гидроксиэстрогенов, обладающие генотоксическим потенциалом [6].

В основе протокола контролируемой овариальной стимуляции (КОС), применяемого в рамках программы ЭКО, лежит использование экзогенных гонадотропинов в дозах, превышающих физиологические, для запуска роста нескольких фолликулов, что закономерно сопровождается избыточной секрецией эстрадиола. Создаваемая таким образом стероидная гипернагрузка организма модифицирует процесс созревания эндометрия и способствует сдвигу периода максимальной рецептивности матки — так называемого «имплантационного окна» [7, 8].

Понимание того, как эстрогены регулируют пролиферативные процессы в эндометрии, имеет прямое практическое значение, особенно для программ ЭКО, ввиду широкого распространения проблемы недостаточного нарастания эндометрия («тонкого» эндометрия) при использовании стандартных схем гормональной поддержки.

Цель исследования: определить ассоциацию полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов — *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* с ответом эндометрия на фармакотерапию в программах ЭКО у женщин с ановуляторным бесплодием.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн и участники. В проспективное наблюдательное пилотное клиническое исследование с использованием фармакогенетического анализа, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол № 116 от 12.05.2023), включены 265 пациенток с женским бесплодием, связанным с отсутствием овуляции (код по МКБ-10: N97.0), в возрасте 25–35 лет ($30,5 \pm 2,5$ года). Набор проводился на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Перинатального центра ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» (Саранск) в период с мая 2023 г. по январь 2025 г. Все участницы подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора. После применения критериев включения и исключения финальную выборку составили 96 пациенток. Критерии включения:

возраст 25–35 лет; документально подтверждённое ановуляторное бесплодие (код по МКБ-10: N97.0); нормальный овариальный резерв; отсутствие эндометриальной патологии по УЗИ и гистероскопии; нормальный кариотип пары. Критерии исключения: бесплодие, обусловленное мужским фактором; ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$; курение; экстрагенитальная или генитальная патология, при которой противопоказано проведение программы ЭКО; отказ пациентки от участия.

Протокол ЭКО и оценка эндометрия. Все участницы получили стандартизированное лечение по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ (ганиреликс или цетрореликс $0,25 \text{ мг/сут п/к}$) и рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) (фоллитропин альфа, стартовая доза $100\text{--}150 \text{ МЕ/сут п/к}$ с коррекцией). Триггер финального созревания ооцитов — хориогонадотропин альфа (250 мкг п/к). Ведение пациенток соответствовало национальным клиническим рекомендациям по лечению женского бесплодия и применению ВРТ.

Конечной точкой исследования являлась толщина эндометрия (мм) в день введения триггера овуляции по данным УЗИ как маркер пролиферативного ответа эндометрия на стимуляцию. Пороговые значения: тонкий — менее $7,0 \text{ мм}$, оптимальный — $7\text{--}14 \text{ мм}$, гиперплазированный — более 14 мм . У 8 женщин был диагностирован «тонкий эндометрий», у 88 чел. — оптимальная толщина.

Генотипирование. Венозную кровь (6 мл) собирали в пробирки с ЭДТА, хранили при -20°C (краткосрочно) и -70°C (длительно). ДНК экстрагировали магнитно-сорбентным методом («Genotek», Россия) на автоматической станции Allsheng Auto-Pure 96 (Китай). Генотипирование выполнено методом полногеномного анализа на биочипах Infinium GSA-24 v3.0 («Illumina», США) с системой iScan согласно протоколу Infinium HTS Assay [9] на базе лаборатории ООО «ГЕНОТЕК». Анализировали 13 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), отобранных на основании систематического обзора литературы как маркёры с потенциальной прогностической значимостью в отношении исходов ЭКО: *CYP1A1* — rs1048943, rs1800031, rs2606345, rs4646903, *CYP1A2* — rs762551, rs2069514, rs2470890, *CYP1B1* — rs1056836, rs1056837, rs10012, rs1056827, rs2855658, rs2617266. Все этапы генетического анализа, включая экстракцию ДНК, генотипирование и хранение биоматериала, проводились исключительно на территории Российской Федерации. Трансграничная передача генетических данных не осуществлялась, что полностью

соответствует требованиям Федерального закона № 86-ФЗ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12.5 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка; данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для межгрупповых сравнений количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента. Для контроля групповой вероятности ошибки первого рода при множественном тестировании применялась поправка Бенджамини-Хохберга (FDR). Для оценки самостоятельного вклада изучаемых генетических вариантов и нивелировать возможное влияние сопутствующих переменных, был применён множественный регрессионный анализ. Расчёт статистической мощности выполнялся с использованием программного обеспечения G*Power (версия 3.1). При объёме выборки $n=96$, заданном уровне значимости $\alpha=0,05$ и выявленной разнице толщины эндометрия между гомо- и гетерозиготами (в среднем 0,8–1,2 мм, стандартизованный размер эффекта Cohen's $d > 0,6$), расчётная статисти-

ческая мощность ($1-\beta$) для ключевых ассоциаций превысила 80 %, что свидетельствует о достаточности выборки для выявления клинически значимых эффектов. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты / Results

Оценка соответствия распределения частот аллелей и генотипов закону Харди-Вайнберга проводилась для всех 13 проанализированных полиморфных маркеров (табл. 1). Как показали расчёты, в исследуемой когорте ($n=96$) фактическое распределение генотипов по всем изученным локусам генов *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1* не имело статистически значимых отличий от теоретически ожидаемых значений (критерий χ^2 , $p > 0,05$ во всех случаях). Полученные данные объективно свидетельствуют о том, что обследованная выборка находится в состоянии популяционного равновесия. Это, в свою очередь, подтверждает корректность проведённого этапа генотипирования и позволяет исключить вероятность систематических ошибок, которые могли бы быть связаны с популяционной стратификацией.

Таблица 1

Равновесие Харди-Вайнберга для изучаемых полиморфизмов

Table 1

Hardy-Weinberg equilibrium for polymorphisms under study

Ген	Полиморфизм	Генотипы			χ^2	р-значение HWE
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	T/T (n=91)		T/C (n=5)	0,0686	0,793
	rs4646903	A/A (n=81)		A/G (n=15)	0,689	0,406
	rs2606345	C/C (n=6)	C/A (n=38)	A/A (n=47)	0,207	0,649
<i>CYP1A2</i>	rs762551	C/C (n=11)	C/A (n=39)	A/A (n=46)	0,381	0,537
	rs2470890	C/C (n=17)	C/T (n=45)	T/T (n=34)	0,0986	0,753
	rs2069514	G/G (n=93)		G/A (n=3)	0,0243	0,876
<i>CYP1B1</i>	rs1056836	C/C (n=22)	C/G (n=48)	G/G (n=26)	0,00026	0,987
	rs1056837	A/A (n=22)	A/G (n=48)	G/G (n=26)	0,00026	0,987
	rs10012	G/G (n=47)	C/G (n=38)	C/C (n=11)	0,5955	0,440
	rs1056827	C/C (n=47)	C/A (n=38)	A/A (n=11)	0,5955	0,440
	rs2855658	T/T (n=22)	C/T (n=48)	C/C (n=26)	0,00026	0,987
	rs2617266	G/G (n=47)	A/G (n=38)	A/A (n=11)	0,5955	0,440

Примечания: χ^2 — χ^2 Пирсона; p-value HWE — p-значение закона Харди-Вайнберга.

Notes: χ^2 — χ^2 Pearson; p-value HWE — p-value of Hardy-Weinberg law.

Таблица 2

Толщина эндометрия (мм, $M \pm SD$) в день введения триггера овуляции
в зависимости от генотипов полиморфизмов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*

Table 2

Endometrial thickness (mm, $M \pm SD$) on the day of ovulation trigger depending
on genotypes of *CYP1A1*, *CYP1A2*, and *CYP1B1* gene polymorphisms

Ген	Полиморфизм	Генотипы			Достоверность различий, p	Скорректированная достоверность (FDR), q-значение
CYP1A1	rs1048943	T/T (1)		T/C (2)	$p_{1-2}=0,872$	$q_{1-2}=0,872$
		$8,7 \pm 0,8$		$8,8 \pm 0,5$		
	rs4646903	A/A (1)		A/G (2)	$p_{1-2}=0,278$	$q_{1-2}=0,417$
		$8,7 \pm 0,8$		$8,9 \pm 0,9$		
	rs2606345	C/C (1)	C/A (2)	A/A (3)	$p_{1-2}=0,111,$ $p_{1-3}=0,712,$ $p_{2-3}=0,003$	$q_{1-2}=0,275,$ $q_{1-3}=0,735,$ $q_{2-3}=0,014$
		$8,5 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,6$		
CYP1A2	rs762551	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	$p_{1-2}=0,354,$ $p_{1-3}<0,001,$ $p_{2-3}<0,001$	$q_{1-2}=0,487,$ $q_{1-3}<0,001,$ $q_{2-3}<0,001$
		$8,2 \pm 0,3$	$8,4 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,7$		
	rs2470890	C/C (1)	C/A (2)	A/A (3)	$p_{1-2}=0,007,$ $p_{1-3}<0,001,$ $p_{2-3}=0,287$	$q_{1-2}=0,028,$ $q_{1-3}<0,001,$ $q_{2-3}=0,417$
		$8,1 \pm 0,2$	$8,8 \pm 0,9$	$9,0 \pm 0,5$		
	rs2069514	G/G (1)		G/A (2)	$p_{1-2}=0,116$	$q_{1-2}=0,275$
		$8,7 \pm 0,8$		$9,0 \pm 0,6$		
CYP1B1	rs1056836	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)	$p_{1-2}=0,401,$ $p_{1-3}=0,161,$ $p_{2-3}=0,172$	$q_{1-2}=0,487,$ $q_{1-3}=0,275,$ $q_{2-3}=0,275$
		$8,6 \pm 1,1$	$8,9 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,6$		
	rs1056837	A/A (1)	A/G (2)	G/G (3)	$p_{1-2}=0,401,$ $p_{1-3}=0,160,$ $p_{2-3}=0,172$	$q_{1-2}=0,487,$ $q_{1-3}=0,275,$ $q_{2-3}=0,275$
		$8,6 \pm 1,1$	$8,7 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,8$		
	rs10012	G/G (1)	C/G (2)	C/C (3)	$p_{1-2}=0,501,$ $p_{1-3}=0,015,$ $p_{2-3}<0,001$	$q_{1-2}=0,534,$ $q_{1-3}=0,044,$ $q_{2-3}<0,001$
		$8,7 \pm 1,0$	$8,6 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,5$		
	rs1056827	C/C (1)	C/A (2)	A/A (3)	$p_{1-2}=0,501,$ $p_{1-3}=0,015,$ $p_{2-3}<0,001$	$q_{1-2}=0,534,$ $q_{1-3}=0,044,$ $q_{2-3}<0,001$
		$8,7 \pm 1,0$	$8,6 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,5$		
	rs2855658	T/T (1)	C/T (2)	C/C (3)	$p_{1-2}=0,401,$ $p_{1-3}=0,160,$ $p_{2-3}=0,172$	$q_{1-2}=0,487,$ $q_{1-3}=0,275,$ $q_{2-3}=0,275$
		$8,6 \pm 1,1$	$8,7 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,8$		
	rs2617266	G/G (1)	A/G (2)	A/A (3)	$p_{1-2}=0,501,$ $p_{1-3}=0,015,$ $p_{2-3}<0,001$	$q_{1-2}=0,534,$ $q_{1-3}=0,044,$ $q_{2-3}<0,001$
		$8,7 \pm 1,0$	$8,6 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,5$		

Примечания: данные о толщине эндометрия представлены в мм в виде $M \pm SD$. Сравнения между группами выполнены с помощью t-критерия Стьюдента (значения p указаны для попарных сравнений). Для контроля групповой вероятности ошибки первого рода при множественном тестировании применялась поправка Бенджамини-Хохберга (FDR). В таблице представлены скорректированные значения значимости (q-value). Различия считались статистически значимыми при $q < 0,05$. Значения $p=0,000$ интерпретировались как $<0,001$.

Notes: endometrial thickness data are presented in mm as $M \pm SD$. Between-group comparisons were performed using Student's t-test (p-values are provided for pairwise comparisons). The Benjamini-Hochberg correction (FDR) was used to control the group probability of a type I error in multiple testing. The table shows the adjusted significance values (q-value). Differences were considered statistically significant at $q < 0.05$. P values=0.000 were interpreted as <0.001 .

В ходе пилотного исследования проведена оценка ассоциации полиморфных вариантов генов ферментов семейства CYP1 (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*) с толщиной эндометрия в день введения триггера овуляции у пациенток с ановуляторной формой бесплодия. Статистически значимые различия между носителями разных генотипов выявлены для ряда полиморфных локусов (табл. 2).

В гене *CYP1A1* для полиморфизма rs2606345 выявлены различия между генотипами C/A и A/A ($9,1 \pm 0,8$ мм против $8,6 \pm 0,6$ мм, $p=0,003$).

В группе гена *CYP1A2* по полиморфизму rs762551 наблюдалась генотип-зависимая градация: толщина эндометрия последовательно увеличивалась от генотипа C/C ($8,2 \pm 0,3$ мм) к C/A ($8,4 \pm 0,8$ мм) и A/A ($9,1 \pm 0,7$ мм), причём различия между C/C и A/A, а также между C/A и A/A были статистически значимы ($p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдалась для rs2470890, где гомозиготный генотип C/C ($8,1 \pm 0,2$ мм) ассоциировался с достоверно меньшей толщиной эндометрия по сравнению как с C/T ($8,8 \pm 0,9$ мм, $p=0,007$), так и с T/T ($9,0 \pm 0,5$ мм, $p < 0,001$).

В гене *CYP1B1* статистически значимые различия зафиксированы для трёх полиморфизмов: rs10012, rs1056827 и rs2617266, причём данные для этих локусов были идентичными. Носители гомозиготного генотипа C/C rs10012, A/A rs1056827, A/A rs2617266 имели наибольшую толщину эндометрия — $9,4 \pm 0,5$ мм, чем носители гетерозиготных генотипов ($8,6 \pm 0,4$ мм, $p < 0,001$) и носители генотипа G/G rs10012, C/C rs1056827 и G/G rs2617266 ($p=0,015$).

Для остальных изученных полиморфных вариантов статистически значимых различий в толщине эндометрия между группами носителей разных генотипов выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди женщин с «тонким» эндометрием ($n=8$) все пациентки были носителями аллеля C rs762551 и rs2470890 гена *CYP1A2*, генотипа G/G rs2069514, генотипа T/T rs1048943, A/A rs4646903 гена *CYP1A1*, G/G rs10012, C/C rs1056827, G/G rs2617266 гена *CYP1B1*, однако из-за ограниченного числа наблюдений эти данные следует рассматривать как предварительные, требующие подтверждения в больших выборках.

Построенная регрессионная модель подтвердила, что полиморфизмы гена *CYP1A2* детерминируют изменение толщины эндометрия вне зависимости от исходных клинко-антропометрических характеристик. Так, наличие генотипа A/A по локусу rs762551 оказалось независимым фактором, ассоциированным с увеличением толщины слизистой оболочки матки (нестандартизованный коэффициент $\beta=0,82$;

95 % ДИ: 0,35–1,29; $\beta=0,41$; $p=0,002$). В свою очередь, носительство гомозиготного варианта C/C rs2470890 достоверно выступало независимым предиктором недостаточного нарастания эндометрия ($\beta = -0,85$; 95 % ДИ: $-1,31$ — $-0,39$; $\beta = -0,44$; $p=0,001$).

Ограничения исследования / Study limitation

Несмотря на новизну полученных данных, необходимо учитывать ограничения исследования. Относительно небольшой объём выборки ($n=96$) не позволяет с полной уверенностью экстраполировать результаты на всю популяцию, что требует подтверждения на более многочисленных когортах. Кроме того, функциональное значение выявленных полиморфных вариантов остаётся неизученным. Для окончательного заключения о причинно-следственной связи необходимы дополнительные функциональные исследования (например, оценка активности *CYP1B1* в культурах клеток эндометрия с различными генотипами) и репликация результатов в независимых выборках.

Обсуждение / Discussion

Толщина эндометрия в день введения триггера овуляции — это важный маркер для оценки эффективности готовности эндометрия к переносу эмбриона в программах ЭКО и ключевое звено для оценки фармакогенетических влияний. Обнаруженные ассоциации полиморфизмов rs2470890, rs762551 гена *CYP1A2* и rs10012, rs1056827, rs2617266 гена *CYP1B1* с толщиной эндометрия в день введения триггера овуляции указывают на то, что генетически детерминированные особенности метаболизма эстрогенов могут напрямую влиять на пролиферативную реакцию эндометрия в условиях гиперэстрогении, индуцированной КОС.

Фермент *CYP1A2* экспрессируется преимущественно в печени и отвечает за гидроксилирование эстрадиола и эстрона с образованием 2-гидроксиэстрогенов, которые обладают значительно меньшей биологической активностью, чем сам эстрадиол [3]. Два полиморфизма — rs762551 и rs2470890 — локализованы в интронных областях гена *CYP1A2* и могут модулировать активность кодируемого фермента, тем самым влияя на системный метаболизм эстрогенов. Обнаруженные ассоциации этих полиморфизмов с толщиной эндометрия указывают на то, что генетически детерминированная скорость печёночного клиренса эстрадиола может напрямую определять пролиферативную реакцию ткани матки в условиях КОС.

Полиморфизм rs762551 (-163C>A) гена *CYP1A2* выступает важным маркером базальной активности фермента. Особенность данного локуса заключается в его высокой чувствительности к внешним индукторам, таким как курение [10]. В условиях отсутствия индукции носители генотипа А/А демонстрируют более низкую базальную активность фермента («медленные метаболизаторы») по сравнению с носителями аллеля С [10, 11]. В нашем исследовании именно у пациенток с генотипом А/А зафиксирована наибольшая толщина эндометрия. С фармакокинетической точки зрения это легко объяснимо: у некурящих женщин с генотипом А/А печёночный клиренс синтезируемого растущими фолликулами эстрадиола снижен. Гормон дольше циркулирует в крови, достигает более высоких системных концентраций и обеспечивает более длительное воздействие на рецепторы матки. В свою очередь, аллель С (генотипы А/С и С/С) ассоциирован с повышенной базовой транскрипцией фермента [12, 13]. У таких пациенток системный клиренс эстрадиола происходит быстрее, поэтому стимулирующее воздействие эстрогенов на эндометрий может быть слабее при той же дозе рекомбинантного ФСГ. Таким образом, медленный метаболизм у пациенток А/А обеспечивает лучшую эстрогенную поддержку эндометрия в протоколах ЭКО.

Особого внимания заслуживает регуляторный полиморфизм rs2470890 (-1545C>T). В нашей выборке гомозиготный генотип С/С ассоциировался с достоверно меньшей толщиной эндометрия по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю Т. В литературе имеются единичные данные (исследование в китайской популяции), связывающие генотип С/С с более низкой экспрессией белка *CYP1A2* [14]. Однако клинический фенотип, зафиксированный в нашем исследовании («тонкий» эндометрий), указывает на то, что в условиях КОС генотип С/С реализуется как профиль ускоренного метаболизма, приводящего к недостаточной эстрогенной стимуляции рецепторного аппарата матки. Подобное расхождение с данными литературы может объясняться популяционной специфичностью. Вероятно, что в европейской популяции аллель С полиморфизма rs2470890 гена находится в сильном неравновесном сцеплении с другими высокоактивными промоторными вариантами гена *CYP1A2*, что ведёт к ускоренной элиминации эстрадиола. Таким образом, носительство генотипа С/С rs2470890 в изученной когорте выступает прогностическим маркером риска недостаточного роста эндометрия вследствие форсированного системного клиренса эстрогенов.

CYP1B1 — единственный фермент, который наиболее эффективно осуществляет 4-гидроксилирование эстрадиола [6]. Этот путь метаболизма имеет принципиальное значение, поскольку 4-гидроксиэстрогены, в отличие от 2-гидроксиметаболитов, сохраняют высокое сродство к эстрогеновым рецепторам и обладают выраженной эстрогенной активностью. Кроме того, в процессе редокс-циклирования 4-гидроксиэстрогены образуют семихиноны и хиноны, способные вызывать повреждение ДНК, однако для физиологической пролиферации эндометрия ключевым является именно их рецептор-опосредованное действие [15, 16].

Проведённое исследование впервые выявило ассоциацию гомозиготных генотипов С/С rs10012, А/А rs1056827 и А/А rs2617266 гена *CYP1B1* с наибольшей толщиной эндометрия в день введения триггера овуляции у пациенток с ановуляторным бесплодием в программах ЭКО. Примечательно, что для трёх различных полиморфных локусов была получена идентичная картина распределения толщины эндометрия, что может свидетельствовать либо о полном неравновесном сцеплении между ними, либо о совместном влиянии на функцию фермента.

Учитывая, что rs10012 и rs1056827 представляют собой миссенс-полиморфизмы, приводящие к аминокислотным заменам Arg48Gly и Ala119Ser соответственно, а rs2617266 локализован в 5'-нетранслируемой области на расстоянии 12 п. н. выше первого кодирующего экзона, можно предположить, что они находятся в состоянии неравновесного сцепления. В пользу этого свидетельствуют данные литературы о формировании гаплотипов внутри гена *CYP1B1*, объединяющих, в частности, rs2617266, rs10012 и rs1056827 [17].

Таким образом, сочетание генотипов С/С rs10012, А/А rs1056827 и А/А rs2617266, вероятно, формирует гаплотип, который характеризуется снижением локальной активности *CYP1B1* в эндометрии, что приводит к уменьшению образования генотоксичных 4-гидроксиметаболитов и локальной кумуляции активного эстрадиола, обеспечивая пролонгированную стимуляцию рецепторов и усиление пролиферации эндометрия. При стимуляции, когда уровень эстрадиола очень высок, этот гаплотип активнее превращает его в защитный, менее активный метаболит (2-гидроксиэстрадиол) и не перегружает эндометрий токсичным 4-гидроксиэстрадиолом. Это ведёт к снижению локального «гормонального стресса» в эндометрии и создаёт более благоприятную среду для пролиферации, что и проявляется как увеличение толщины.

Полученные данные по *CYP1B1* согласуются с результатами по *CYP1A2*, создавая единую картину

эстрогенового баланса. Конкурентный метаболизм эстрадиола с участием *CYP1A2* (преимущественно в печени) и *CYP1B1* (локально в эндометрии) может определять баланс активных и неактивных метаболитов, влияя на пролиферативный ответ.

Заключение / Conclusion

Результаты проведённого исследования показали, что толщина эндометрия в день введения триггера овуляции ассоциирована с полиморфизмами rs762551, rs2470890 гена *CYP1A2*, rs10012, rs1056827, rs2617266 гена *CYP1B1*, что указывает на потенциальную значимость этих генетических маркеров для персонализации протоколов подготовки эндометрия у пациенток в циклах ЭКО.

У обследованных пациенток с ановуляторным бесплодием выявлены ассоциации полиморфизмов *CYP1A2* и *CYP1B1* с толщиной эндометрия, что мо-

жет указывать на роль генетически обусловленного метаболизма эстрогенов в формировании пролиферативного ответа. В то время как *CYP1A2* определяет преимущественно системный уровень эстрогенов, *CYP1B1* действует локально, непосредственно в эндометрии. Можно предположить, что оптимальная пролиферативная реакция эндометрия требует тонкого баланса между системной гормональной стимуляцией и локальным метаболическим контролем. Любое отклонение в работе этой сложной системы — нарушение системного или локального метаболизма, либо локальной конверсии эстрогенов — может приводить к снижению пролиферативного ответа. Полученные данные дополняют современные представления о роли генетически детерминированных особенностей метаболизма эстрогенов в регуляции пролиферативной активности эндометрия в условиях контролируемой овариальной стимуляции.

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. Лапштаева А. В. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Сычев Д. А. — редактирование, финальное утверждение рукописи; Сычев И. В. — сбор и обработка материала, редактирование; Пузакова Д. В. — обработка материала; Федоринова Е. Е. — обработка материала; Чилова Р. А. — анализ и интерпретация результатов, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапштаева Анна Васильевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

РИНЦ SPIN-код: 9138-6257

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. Lapshtaeva A. V. — collection and processing of material, analysis and interpretation of results, writing the text; Sychev D. A. — writing the text, editing, final approval of the manuscript; Sychev I. V. — collection and processing of material, editing; Puzakova D. V. — processing of material; Chilova R. A. — analysis and interpretation of results, editing, final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Lapshtaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with the Course of Clinical Immunology and Allergology, National Research Ogarev Mor-dovia State University, Saransk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

RSCI SPIN-code: 9138-6257

Сычев Иван Витальевич — научный сотрудник центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация
e-mail: sychev_iv@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-6454-2349
РИНЦ SPIN-код: 5162-3779

Пузакова Дарья Владимировна — студентка 5 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация
e-mail: dashapuzakova.puzakova@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0003-3442-1225
РИНЦ SPIN-код: 8812-1945

Федоринова Екатерина Евгеньевна — ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
e-mail: filatevichk@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-0853-8967
РИНЦ SPIN-код: 8567-7430

Чилова Раиса Алексеевна — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-3100
РИНЦ SPIN-код: 4137-4848

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация
e-mail: d.a.sychev.rmapo@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Ivan V. Sychev — Research Associate, World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", Russian Research Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation
e-mail: sychev_iv@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-6454-2349
RSCI SPIN-code: 5162-3779

Daria V. Puzakova — 5th-year Student, Specialty "General Medicine", Medical Institute, National Research Ogarev Mor-dovia State University, Saransk, Russian Federation
e-mail: dashapuzakova.puzakova@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0003-3442-1225
RSCI SPIN-code: 8812-1945

Ekaterina E. Fedorinova — Assistant, Department of Internal and Professional Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: filatevichk@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-0853-8967
RSCI SPIN-code: 8567-7430

Raisa A. Chilova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-3100
RSCI SPIN-code: 4137-4848

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", Russian Research Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: d.a.sychev.rmapo@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
RSCI SPIN-code: 4525-7556

Список литературы / References

1. Guo X, Wei J, Yang YX. Hormonal pathways and regulatory factors that lead to endometrial disease. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*. 2024;51(4):395-400. Doi: 10.12280/gjfcx.20240269.
2. Sternberg AK, Izmaylova L, Buck VU, et al. An Assessment of the Mechanophysical and Hormonal Impact on Human Endometrial Epithelium Mechanics and Receptivity. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 27;25(7):3726. doi: 10.3390/ijms25073726.
3. Kukul S, Thakran S, Kanojia N, et al. Genic-intergenic polymorphisms of CYP1A genes and their clinical impact. *Gene*. 2023 Mar 20;857:147171. doi: 10.1016/j.gene.2023.147171.
4. Lledo B, Hortal M, Martínez M, et al. Association of estrogen and progesterone receptor polymorphisms with idiopathic thin endometrium. *Pharmacogenet Genomics*. 2025 Jun 1;35(4):136-139. doi: 10.1097/FPC.0000000000000560.
5. Miyoshi Y, Takahashi Y, Egawa C, Noguchi S. Breast cancer risk associated with CYP1A1 genetic polymorphisms in Japanese women. *Breast J*. 2002 Jul-Aug;8(4):209-15. doi: 10.1046/j.1524-4741.2002.08404.x.
6. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007.
7. Parisi F, Fenizia C, Introini A, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023 Nov 2;29(6):699-720. doi: 10.1093/humupd/dmad016.
8. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, et al. Oestradiol and reproductive outcomes in ART: when too much of a good thing hurts. *Reprod Biomed Online*. 2025 Dec;51(6):105131. doi: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
9. Illumina. Infinium HTS Assay: Reference Guide [Internet]. Document # 15045738 v04. 2019 Nov [cited 2026 April 1]. Available from: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/doc-](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf)
10. Koonrunsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P, Teekachunhatean S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2018 Dec;18(6):760-768. doi: 10.1038/s41397-017-0011-3.
11. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Apr;47(4):445-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x.
12. Song L, Du Q, Jiang X, Wang L. Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr;39(2):204-9. doi: 10.1111/jcpt.12118.
13. Cusato J, Allegra S, Massano D, et al. Influence of single-nucleotide polymorphisms on deferasirox C trough levels and effectiveness. *Pharmacogenomics J*. 2015 Jun;15(3):263-71. doi: 10.1038/tpj.2014.65.
14. Bai X, Xie J, Sun S, et al. The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):38367-38377. doi: 10.18632/oncotarget.16359.
15. Kwon YJ, Kwon TU, Shin S, et al. Enhancing the invasive traits of breast cancers by CYP1B1 via regulation of p53 to promote uPAR expression. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2024 Jan;1870(1):166868. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166868.
16. Mokhosoev IM, Astakhov DV, Terentiev AA, Moldogazieva NT. Human Cytochrome P450 Cancer-Related Metabolic Activities and Gene Polymorphisms: A Review. *Cells*. 2024 Nov 26;13(23):1958. doi: 10.3390/cells13231958.
17. Aklillu E, Oscarson M, Hiderstrand M, et al. Functional analysis of six different polymorphic CYP1B1 enzyme variants found in an Ethiopian population. *Mol Pharmacol*. 2002 Mar;61(3):586-94. doi: 10.1124/mol.61.3.586.



ЛПС-связывающие системы и эндотелиальная синтаза оксида азота у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Келеджиева Э. В.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Подагра является распространённой воспалительной артропатией, характеризующейся гиперурикемией, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией.

Цель. Изучить взаимосвязь между эндотоксин-связывающими системами и концентрацией эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) у пациентов с подагрой.

Материалы и методы. В исследование включены 41 пациент с подтверждённым диагнозом подагра согласно критериям классификации EULAR/ACR и 33 здоровых человека, формирующих контрольную группу. В плазме измеряли концентрации: вЧСРБ (высокочувствительный С-реактивный белок), NOS3 (nitric oxide synthase 3; эндотелиальная синтаза оксида азота 3) и BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing Protein) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки связи между уровнями BPI и NOS3 применяли линейную регрессию и рассчитали коэффициент корреляции Пирсона (r), коэффициент детерминации (R^2) и уровень значимости (p). Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. У пациентов с подагрой выявлены повышенные уровни липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и высокочувствительного С-реактивного белка, а также значительно сниженная концентрация BPI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Регрессионный анализ показал статистически значимую положительную корреляцию между уровнями BPI и NOS3 ($r = 0,605$, $p < 0,001$), при этом 36,6 % дисперсии NOS3 объясняется изменениями концентрации BPI.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между системами врождённого иммунитета и эндотелиальной функцией при подагре. BPI может обладать протективным действием, поддерживающим функцию эндотелия в условиях хронического воспаления и окислительного стресса. В дальнейшем возможна разработка комплексной биомаркерной панели BPI+NOS3 для мониторинга или прогноза сосудистых осложнений и индивидуализации терапии при подагре.

Ключевые слова: подагра; BPI; LPS; LBP; NOS3; эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Келеджиева Э. В. ЛПС-связывающие системы и эндотелиальная синтаза оксида азота у больных подагрой. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):140–148. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0033>. EDN: QALNGM.

Поступила: 20.03.2026. В доработанном виде: 22.04.2026. Принята к печати: 01.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

LPS-binding systems and endothelial nitric oxide synthase in gout patients

Konstantin V. Bubley, Vladimir V. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Elizabeth S. Ageeva, Emilia V. Keledzhieva
Verнадsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

Relevance. Gout is a common inflammatory arthropathy characterized by hyperuricemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction.

Objective: To study the relationship between endotoxin-binding systems and the concentration of endothelial NO synthase (NOS3) in patients with gout.

Materials and methods. The study included 41 patients with a confirmed diagnosis of gout according to the EULAR/ACR classification criteria and 33 healthy people forming the control group. Plasma concentrations were measured: highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) NOS3 (eNOS), BPI by solid-phase ELISA. Linear regression was used to assess the relationship

between BPI and NOS3 levels and the Pearson correlation coefficient (r), coefficient of determination (R^2), and significance level (p) were calculated. IBM SPSS Statistics 26.0 software was used.

Results. Patients with gout showed elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and highly sensitive C-reactive protein, as well as significantly reduced BPI concentrations compared with the control group ($p < 0.001$). Regression analysis showed a statistically significant positive correlation between BPI and NOS3 levels ($r = 0.605$, $p < 0.001$), with 36.6 % of the NOS3 variance attributed to changes in BPI concentration.

Conclusion. The data obtained indicate a close relationship between innate immune systems and endothelial function in gout. BPI may have a protective effect that supports endothelial function in conditions of chronic inflammation and oxidative stress. In the future, it is possible to develop a comprehensive biomarker panel BPI+NOS3 for monitoring or predicting vascular complications and individualizing therapy for gout.

Keywords: gout; BPI; LPS; LBP; NOS3; endothelial dysfunction

For citation: Bubley KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Keledzhieva EV. LPS-binding systems and endothelial nitric oxide synthase in gout patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):140–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0033>. EDN: QALNGM.

Received: 20.03.2026. **Revision received:** 22.04.2026. **Accepted:** 01.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Подагра — одна из наиболее распространённых воспалительных артропатий; она характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в тканях суставов [1, 2]. Ключевой фактор развития подагры — гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты в крови и активность ксантиноксидазы) [3]. Мочевая кислота является мощным антиоксидантом вне клетки, однако при высоких внутриклеточных концентрациях приобретает прооксидантные свойства, способствуя окислительному стрессу [4–6]. Таким образом, избыток мочевой кислоты способствует окислительному стрессу, воспалению и эндотелиальной дисфункции [3]. Важную роль в сосудистой функции играет эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, NOS3), продуцирующая оксид азота (NO). NO регулирует сосудистый тонус, тормозит агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов [3]. При повышении уровня мочевой кислоты активность eNOS снижается — это проявляется уменьшением связывания eNOS с кальмодулином и снижением выработки NO [5]. Таким образом, при подагре нарушение функции eNOS может усугублять сосудистые и противовоспалительные механизмы. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) является белком острой фазы, который участвует в иммунных ответах, вызываемых компонентами клеточной стенки бактерий [6]. Нарушение кишечного барьера и изменение микробиоты кишечника могут увеличивать риск бактериальной транслокации и хронического воспаления, что, как предполагается, связано с повышением ЛСБ [6, 7]. Повышенный уровень ЛСБ в плазме связан с хроническим воспалением и метаболическим синдромом [6, 7]. У пациентов с метаболическим синдро-

мом и уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов с ожирением, отмечаются более высокие уровни ЛСБ [6]. Белок BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) — компонент врождённого иммунитета, обладающий антибактериальной и противовоспалительной активностью. BPI (55 кДа) способен элиминировать грамотрицательные бактерии и нейтрализовать эндотоксин (ЛПС) [8]. В экспериментальных моделях было показано, что BPI существенно снижает воспалительный ответ при артрите: например, у мышей с индуцированным моноуратами артритом введение BPI снижало инфильтрацию лейкоцитов и продукцию цитокинов [2]. На основании этих данных мы выдвинули гипотезу, что BPI (или семейство BPI) может оказывать протективный эффект при подагре, уменьшая транслокацию ЛПС и частично нейтрализуя окислительный стресс, связанный с ксантиноксидазой и мочевой кислотой. В этом контексте, роль эндогенных противовоспалительных белков, таких как BPI, в модуляции функции эндотелия при подагре остается неизученной.

Цель исследования / Objective

Изучить взаимосвязь между уровнем BPI и концентрацией эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) у пациентов с подагрой.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование был включён 41 пациент с подтверждённым диагнозом «подагра» согласно критериям классификации EULAR/ACR 2015 г., и 33 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту

и полу. Распределение по возрасту не соответствовало нормальному, поэтому количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3]. Медиана возраста пациентов составила 60 лет [52,5; 65,2], у контрольной группы — 52 года [45; 59] ($p=0,41$). Критериями исключения стали: возраст <18 лет; острые инфекционные, аутоиммунные или онкологические заболевания; хроническая болезнь почек стадий 4–5; острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; прием антибиотиков или пробиотиков менее чем за месяц до начала исследования; беременность; отказ от участия; наследственная подагра. Все участники подписали информированное согласие. Исследование проведено согласно Хельсинкской

декларации всемирной медицинской организации, устанавливающей этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, включая сбор и использование данных и биологического материала. Протокол исследования одобрен №6 заседанием Комитета по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» от 04.09.2025.

Блок-схема отражает поток участников исследования (рис. 1). Всего в анализ вошли 74 человека: 41 пациент с подтвержденной подагрой (по критериям EULAR/ACR 2015) и 33 человека контрольной группы. Все включенные пациенты завершили исследование и вошли в финальный анализ. Потерь при наблюдении не было.

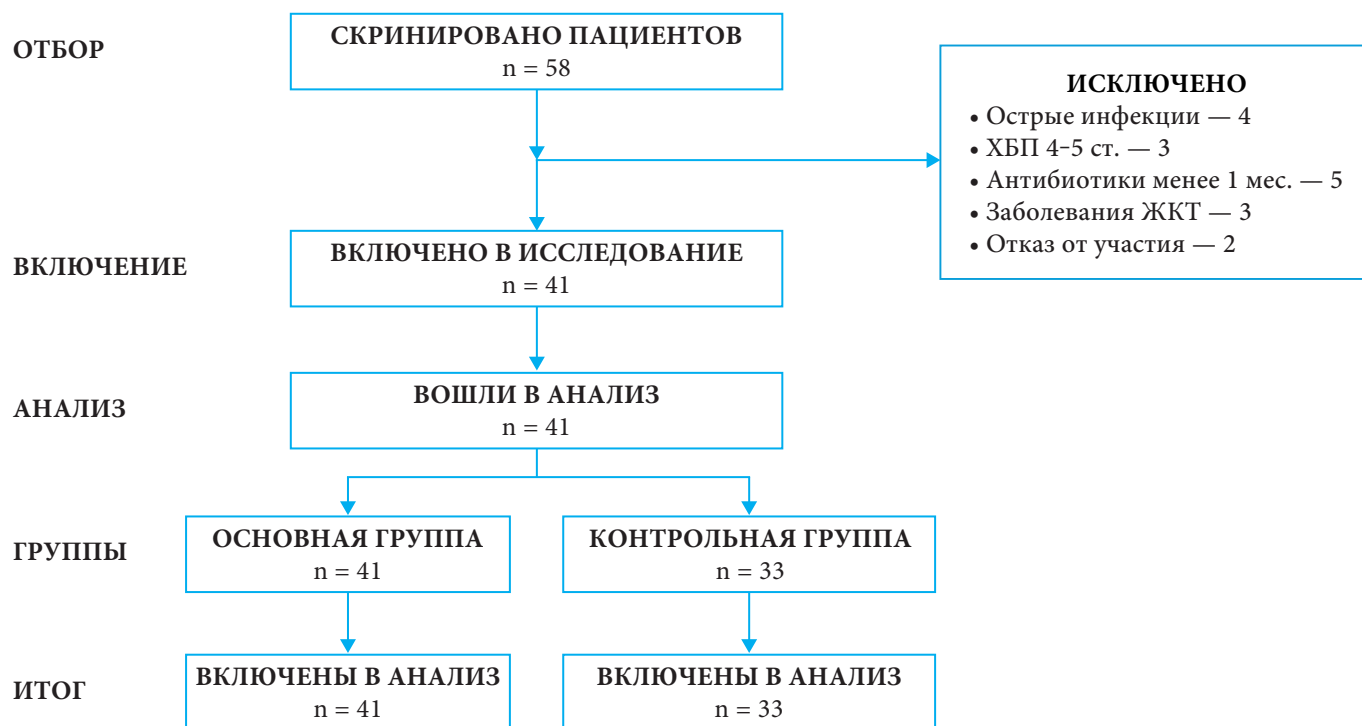


Рис. 1. Блок-схема потока пациентов (STROBE)

Fig. 1. Patient flow chart (STROBE)

Дополнительно исследуемая группа была разделена на подгруппы:

- Артериальная гипертензия (АГ) — где Группа 0 — это без заболевания, Группа 1 — наличие заболевания артериальная гипертензия.
- Сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) — где Группа 0 — это без заболевания, Группа 1 — наличие сахарного диабета 2-го типа.

Уровни биомаркеров ЛСБ, ВРІ и NOS3 сравнили, чтобы исключить влияние этих заболеваний на уровни биомаркеров.

Венозную кровь забирали у пациентов в условиях стационара ревматологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» и центрифугировали (3000 об/мин, 10 мин). В плазме измеряли концентрации: ЛСБ, NOS3 (eNOS), ВРІ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (производства Cloud-Clone corp., Китай) с помощью оборудования: микропланшетный ридер Synergy H1 производства BioTek. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3], где Ме — медиана, Q1 — первый квартиль (25-й перцентиль), Q3 — третий квартиль (75-й перцентиль).

Для оценки связи между уровнями BPI и NOS3 применяли линейную регрессию и рассчитали коэффициент корреляции Пирсона (r), коэффициент детерминации (R^2) и уровень значимости (p). Анализ различий между группами по уровню BPI и NOS3 выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.

Результаты / Results

Уровень ЛСБ и высокочувствительного СРБ был статистически значимо выше у пациентов с подагрой по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что может говорить о системной активации воспалительного ответа, также, возможно, связано с усилением транслокации кишечного эндотоксина (липополисахарида грамотрицательной флоры) в лимфу и портальную кровь. Также в основной группе больных подагрой отмечались более низкий уровень BPI ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о дисбалансе эндотоксинлимитирующих систем

в условиях хронического окислительного стресса на фоне высокой концентрации мочевой кислоты, эти факторы, вероятно, «истощают» запасы BPI. Мужчины преобладали как в основной (78 %), так и в контрольной группе (73 %), различий не выявлено ($p=0,62$).

Проведён регрессионный анализ, который показал положительную корреляцию между уровнями BPI и NOS3. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{NOS}} = 0,148 + 0,022 \times X_{\text{BPI}}$$

При увеличении концентрации BPI на 1 пг/мл ожидается прирост NOS3 примерно на 0,022 нг/мл. Коэффициент корреляции составил $r = 0,605$, что по шкале Чеддока соответствует значительной тесноте связи. Уровень значимости составил ($p < 0,001$), т.е. связь статистически достоверна. Коэффициент детерминации $R^2=0,366$ указывает, что около 36,6 % дисперсии уровня NOS3 объясняется изменениями концентрации BPI.

Таблица 1

Характеристики пациентов и контрольной группы

Table 1

Characteristics of patients and control group

Параметр		Пациенты с подагрой (n=41)	Группа контроля (n=33)	P
Пол	Муж., абс. (%)	32 (78 %)	24 (73 %)	0,620
	Жен., абс. (%)	9 (22 %)	9 (27 %)	
Возраст, полных лет		60,5 [52,5; 65,2]	52 [45; 59]	0,410
Длительность заболевания, лет		1 [1; 4,25]	-	-
Ожирение, абс. (%)		15 (42 %)	-	-
СД2, абс. (%)		16 (46 %)	-	-
АГ, абс. (%)		25 (61 %)	-	-
ИМТ, кг/м ²		26,1 [24,3; 30,2]	21,1 [19,1; 24,3]	0,006
ЛСБ, нг/мл		14,25 [10,9; 18,5]	1,14 [0,43; 2,82]	<0,001*
вчСРБ, мг/мл		3,7 [3,05; 4,46]	0,17 [0,09; 0,33]	<0,001*
NOS3, нг/мл		0,28 [0; 3,125]	0,046 [0,01; 0,1]	0,924
BPI, пг/мл		68,2 [45,2; 116,2]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001*

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$; СД2 — сахарный диабет 2 типа; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ЛСБ — липополисахарид связывающий белок; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; NOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота 3; BPI — Bactericidal/Permeability-Increasing Protein.

Note: * — significant at $p < 0,05$; T2DM — type 2 diabetes mellitus; AG — arterial hypertension; BMI — body mass index; LBP — lipopolysaccharide binding protein; hCRP — high-sensitivity C-reactive protein; NOS3 — endothelial nitric oxide synthase 3; BPI — Bactericidal/Permeability-Increasing Protein.

При сравнении уровней биомаркеров ЛСБ, BPI и Nos-3 между группами пациентов с наличием и отсутствием АГ и СД 2 типа получились следующие результаты (табл. 2). Для большинства сравниваемых пар значимых статистических различий не выявлено ($p > 0,05$). Для ЛСБ отмечена тенденция к более высоким уровням у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ (медианы 14,35 и 11,45 соответственно; $p = 0,066$), однако уровень значимости не достиг порога. По остальным биомаркерам различия между группами по АГ и СД 2 типу отсутствуют (p варьируют от 0,15 до 0,53). Таким образом, на данной выборке ассоциаций между исследуемыми биомаркерами и наличием АГ или СД 2 типа не обнаружено.

Таблица 2

Расчёт критерия Манна-Уитни между биомаркерами и подгруппами Сахарного диабета 2 типа.

Где (группа 0) — это отсутствие заболевания, (группа 1) — наличие заболевания

Table 2

Calculation of the Mann-Whitney criterion between biomarkers and subgroups of type 2 diabetes mellitus.

Where (group 0) is the absence of the disease, (group 1) is the presence of the disease

Маркеры	Группа 0 (n=17)	Группа 1 (n=16)	p
ЛСБ	12,40	14,18	0,377
BPI	84,80	64,60	0,149
NOS3	1,40	0,0335	0,244

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

Note: * — statistically significant at $p < 0.05$.

Таблица 3

Расчёт критерия Манна-Уитни между биомаркерами и подгруппами Артериальной гипертензии.

Где (группа 0) — это отсутствие заболевания, (группа 1) — наличие заболевания

Table 3

Calculation of the Mann-Whitney criterion between biomarkers and subgroups of Arterial hypertension.

Where (group 0) is the absence of the disease, (group 1) is the presence of the disease

Маркеры	Группа 0 (n=8)	Группа 1 (n=25)	p
ЛСБ	11,45	14,35	0,066
BPI	75,60	80,20	0,531
NOS3	1,55	0,50	0,443

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

Note: * — statistically significant at $p < 0.05$.

Обсуждение / Discussion

Впервые в данном исследовании выявлена значимая положительная корреляция между уровнями BPI и NOS3 у пациентов с подагрой, что представляет особый клинический интерес. Данная ассоциация отражает сложное взаимодействие между системами врождённого иммунитета и эндотелиальной функции в патогенезе подагры. BPI, как ключевой компонент антибактериального ответа, и NOS3, регулирующий сосудистый тонус и эндотелиальную функцию, формируют интегральную ось, отражающую степень сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия. Клиническая значимость выявленной корреляции BPI-NOS3 заключается в перспективах использования этих биомаркеров для комплексной оценки сосудистых осложнений при подагре. Комбинированное определение BPI и NOS3 может служить основой для индивидуализации терапевтических подходов, позволяя выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Более того, данная биомаркерная панель открывает возможности для мониторинга раннего сосудистого повреждения, что критически важно для своевременной коррекции терапии и предотвращения прогрессирования атеросклеротических изменений.

Защитный сосудистый эффект BPI может реализовываться через его противовоспалительное действие, включающее связывание и инактивацию липополисахарида (ЛПС) в крови, а также антагонистический эффект по отношению к липополисахарид-связывающему белку (ЛСБ) [9–11]. В литературных источниках указано, что BPI способен снижать секрецию IL-8 эпителиальными клетками, инфицированными *E. coli*; кроме того, противовоспалительный эффект BPI может реализоваться через инактивацию внутриклеточного воспалительного каскада при взаимодействии комплекса эндотоксин + ЛСБ с CD14/TLR4-рецепторами на клетках моноцитарно-макрофагального ряда [12]. Следует также учитывать, что BPI относится к семейству BPI-подобных белков, которые участвуют в метаболизме липидов и патогенезе некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Специфический изомер BPIFB4 (bactericidal/permeability-increasing fold-containing family B member 4), особенно вариант, ассоциированный с долголетием (LAV-BPIFB4), оказывает значительное влияние на эндотелий и активность eNOS [13]. LAV-BPIFB4 фосфорилируется по остатку Ser75, после чего связывается с белками 14-3-3 и Hsp90, образуя комплекс BPIFB4 — HSP90—

14-3-3, что способствует активации eNOS (в частности, через фосфорилирование eNOS по Ser1177) [13]. Этот комплекс индуцирует фосфорилирование eNOS по Ser1177, что приводит к выработке оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках [13]. Классическая активация NOS3 требует наличия внеклеточного Ca^{2+} , однако существуют и альтернативные пути: например, BPI может способствовать вазорелаксации, опосредованной эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF) [14]. Кроме того, BPI действует как антиангиогенный фактор, индуцируя апоптоз в эндотелиальных клетках и связываясь с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) [15]. Имеются также данные о том, что BPI влияет на компенсаторные механизмы организма, вызванные эндотоксинемией и окислительным стрессом: BPI ослабляет вызванные ЛПС изменения сосудистой реактивности, ингибируя экспрессию iNOS, что приводит к восстановлению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам [16].

Существуют исследования, демонстрирующие тесную взаимосвязь между изменениями кишечной микробиоты, эндотоксинемией и развитием системного воспаления при подагре [17]. Дисбиоз кишечника приводит к повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации липополисахарида (ЛПС) в системный кровоток, что инициирует каскад воспалительных реакций через активацию Toll-подобных рецепторов, в частности TLR4 [17, 18]. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) служит ключевым медиатором этого процесса, обеспечивая связывание эндотоксина и его презентацию комплексу CD14/TLR4/MD2 на иммунных клетках, что запускает провоспалительный сигнальный каскад [17, 18]. Эндотоксинемия способствует развитию окислительного стресса, нарушению функции эндотелия и активации провоспалительных цитокинов, что усугубляет метаболические нарушения и сосудистые осложнения при подагре [17, 18]. В этом контексте BPI и ЛСБ представляют собой интегральные маркеры, отражающие состояние оси «кишечник — эндотоксинемия — системное воспаление», что определяет их высокое клиническое значение для оценки тяжести заболевания и прогнозирования сосудистых осложнений [17, 18].

Можно предположить, что повышенный уровень ЛСБ у пациентов с подагрой, который мы наблюдали, является ответом на транслокацию бактериальных компонентов, а сниженная концентрация BPI может быть обусловлена десинхронизацией соотношения ЛСБ/BPI. Это предположение согласуется с данными о значительно более высоком уровне

BPI к ЛПС по сравнению с ЛСБ (K_d BPI $\approx 2,6$ нМ против K_d LBP ≈ 58 нМ для липида A). Следовательно, снижение уровня BPI потенциально может быть связано с его «затратой» на инактивацию провоспалительных свойств ЛПС, а также с общим окислительным стрессом, характерным для гиперурикемии [17, 18].

Нейтрализуя эндотоксины [19, 20], BPI может опосредованно защищать эндотелиальные клетки от избыточной активации и LPS-индуцированного повреждения [21]. Показано, что BPI подавляет экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что способствует восстановлению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам и нормализации сосудистого тонуса. Кроме того, BPI ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) в ответ на LPS, что также снижает эндотелиальную дисфункцию [19, 21]. Таким образом, у пациентов с более высоким компенсаторным ответом в виде продукции BPI, вероятно, лучше сохраняется функция эндотелия, что может отражать выявленная нами регрессионная модель. При сравнении группы контроля с исследуемой видно, что концентрация BPI в плазме крови пациентов с подагрой снижена относительно контрольной группы. Можно предположить, что в данном случае BPI «затрачивается» на процессы, связанные с ингибированием LPS и противовоспалительные эффекты, что согласуется с конкурентными отношениями BPI и LBP, где BPI обладает более высоким сродством к LPS [20, 22].

Ограничения исследования / Study limitations

1. **Дизайн исследования.** Исследование имеет одномоментный (поперечный) дизайн, что не позволяет установить причинно-следственные связи между изучаемыми маркерами. Выявленная корреляция между уровнями BPI и NOS3 может быть обусловлена влиянием неучтённых факторов, таких как метаболический статус, длительность заболевания или генетические полиморфизмы. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования.
2. **Отсутствие измерения концентрации ЛПС (эндотоксина).** В работе не проводилось прямое определение уровня липополисахарида (ЛПС) в плазме крови. Это ограничивает возможность напрямую связать изменения BPI и ЛСБ с фактической эндотоксинемией и подтвердить гипотезу об «истощении» BPI.

3. **Отсутствие прямых функциональных тестов эндотелия.** Концентрация NOS3 в плазме использовалась как маркер эндотелиальной функции, однако она не всегда коррелирует с активностью фермента и продукцией оксида азота (NO) *in vivo*. Желательно дополнять такие измерения функциональными пробами (например, Flow-Mediated Dilation; FMD) или измерением стабильных метаболитов NO (нитриты/нитраты).
4. **Не учтена генетическая гетерогенность BPI.** Известно, что существуют функционально значимые полиморфизмы гена *BPI* (например, rs4358188, rs5743503), влияющие на его экспрессию и активность. В исследовании не проводилось генотипирование, что могло бы объяснить часть межличностной вариативности уровней BPI и его ассоциации с NOS3.
5. **Не оценивался приём лекарственных препаратов.** Хотя из исследования исключались пациенты, принимавшие антибиотики или пробиотики, не анализировалось влияние уратснижающей терапии (аллопуринол, фебуксостат) и гипотензивных препаратов на уровни BPI и NOS3, что могло внести дополнительную вариативность.
6. **Относительно небольшой размер выборки** (n=41 в группе подагры) ограничивает статистическую мощность для стратифицированного анализа по подгруппам (например, при разделении по наличию АГ или СД 2 типа, где группы становились малыми).
7. **Группа контроля не полностью сопоставима по ИМТ и возрасту.** У пациентов с подагрой был значимо выше индекс массы тела ($p=0,006$) и наблюдалась тенденция к старшему возрасту. Ожирение и возраст сами по себе влияют на уровень

хронического воспаления, эндотоксинемии и эндотелиальную функцию, что могло частично объяснить выявленные различия.

Заключение / Conclusion

Нами выявлено, что у пациентов с подагрой существует статистически значимая положительная корреляция между концентрацией BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) и уровнем эндотелиальной NO-синтазы (NOS3/eNOS). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между факторами врождённого иммунитета и маркерами сосудистой функции при подагре. Полученные данные позволяют предположить, что BPI может обладать протективным действием в отношении эндотелия в условиях хронического воспаления и окислительного стресса, вызванного гиперурикемией, что согласуется с известной способностью BPI нейтрализовать LPS-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток и подавлять экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Однако механизмы, лежащие в основе выявленной корреляции между BPI и eNOS, требуют дальнейшего изучения. Выявленная ассоциация подчёркивает перспективность применения комплексной биомаркерной панели (BPI + NOS3) для мониторинга сосудистых осложнений и индивидуализации терапии пациентов с подагрой. Таким образом, BPI может рассматриваться как потенциальный сосудопротекторный маркер, отражающий компенсаторные защитные механизмы у пациентов с подагрой, что открывает новые возможности для дальнейших исследований в области профилактики и лечения сосудистых осложнений при подагре.

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.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бублей Константин Викторович — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: bubley.99@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0002-8960-602X
 РИНЦ SPIN-код: 6563-5349

Белоглазов Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: biloglazov@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0001-9640-754X
 РИНЦ SPIN-код: 7455-2188

Яцков Игорь Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: egermd@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-5486-7262
 РИНЦ SPIN-код: 2395-5710

Агеева Елизавета Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры медицинской биологии, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: ageevaeliz@rambler.ru
 ORCID ID: 0000-0003-4590-3580
 РИНЦ SPIN-код: 9958-7298

Келеджиева Эмилия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры медицинской биологии, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: emilia.keledzhieva@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-1111-5079
 РИНЦ SPIN-код: 7899-4640

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin V. Bubley — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: bubley.99@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0002-8960-602X
 RSCI SPIN-code: 6563-5349

Vladimir A. Beloglazov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: biloglazov@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0001-9640-754X
 RSCI SPIN-code: 7455-2188

Igor A. Yatskov — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Medicine No. 2 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: egermd@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-5486-7262
 RSCI SPIN-code: 2395-5710

Elizabeth S. Ageeva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biology, Associate Professor of the Department of Biology, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: ageevaeliz@rambler.ru
 ORCID ID: 0000-0003-4590-3580
 RSCI SPIN-code: 9958-7298

Emilia V. Keledzhieva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Biology, Head of the Department of Medical Biology, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: emilia.keledzhieva@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-1111-5079
 РИНЦ SPIN-код: 7899-4640

Список литературы / References

- Schumacher HR. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med.* 1996 Feb 26;100(2A):46S-52S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
- Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Downregulates the Inflammatory Response in In Vivo Models of Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 28;23(21):13066. doi: 10.3390/ijms232113066.
- Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Mar 26;2021:1470380. doi: 10.1155/2021/1470380.
- Tran N, Garcia T, Anika M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res.* 2022;15(2):153-177.
- Park JH, Jin YM, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide.* 2013 Aug 1;32:36-42. doi: 10.1016/j.niox.2013.04.003.
- Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syn-

- drome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):28-36. doi: 10.1159/000492778.
7. Системная эндотоксемия / М.Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с. – ISBN 978-5-02-040858-6. [Systemic endotoxemia / M.Yu. Yakovlev. – M.: Nauka, 2021. – 184 p.].
8. Balakrishnan A, Schnare M, Chakravorty D. Of Men Not Mice: Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Expressed in Human Macrophages Acts as a Phagocytic Receptor and Modulates Entry and Replication of Gram-Negative Bacteria. *Front Immunol.* 2016 Oct 24; 7:455. doi: 10.3389/fimmu.2016.00455.
9. Yu Y, Song G. Lipopolysaccharide-Binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:27-35. doi: 10.1007/978-981-15-6082-8_3.
10. Ooi CE, Weiss J, Doerfler ME, Elsbach P. Endotoxin-neutralizing properties of the 25 kD N-terminal fragment and a newly isolated 30 kD C-terminal fragment of the 55-60 kD bactericidal/permeability-increasing protein of human neutrophils. *J Exp Med.* 1991 Sep 1; 174(3):649-55. doi: 10.1084/jem.174.3.649.
11. Wilde CG, Seilhamer JJ, McGrogan M, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein and lipopolysaccharide (LPS)-binding protein. LPS binding properties and effects on LPS-mediated cell activation. *J Biol Chem.* 1994 Jul 1;269(26):17411-6.
12. Aquino-Domínguez AS, de Los Ángeles Romero-Tlalolini M, Torres-Aguilar H, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI), a Novel Antimicrobial Molecule in Human Breast Milk with Immune Potential. *Microorganisms.* 2025 Jan 8;13(1):115. doi: 10.3390/microorganisms13010115.
13. Dossena M, Ferrario A, Lopardo V, et al. New Insights for BPIFB4 in Cardiovascular Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 28;21(19):7163. doi: 10.3390/ijms21197163.
14. Spinelli CC, Carrizzo A, Ferrario A, et al. LAV-BPIFB4 isoform modulates eNOS signalling through Ca²⁺/PKC- α -dependent mechanism. *Cardiovasc Res.* 2017 Jun 1;113(7):795-804. doi: 10.1093/cvr/cvx072.
15. Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Downregulates the Inflammatory Response in In Vivo Models of Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 28;23(21):13066. doi: 10.3390/ijms232113066.
16. Ciornei CD, Egesten A, Engström M, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits endotoxin-induced vascular nitric oxide synthesis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1111-8. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460909.x.
17. Qi P, Li L, Zhang J, et al. The dual regulatory effects of intestinal microorganisms and their metabolites in gouty arthritis pathogenesis: a balance between promotion and inhibition. *Front Immunol.* 2025 Jun 18;16:1591369. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591369.
18. Chen P, Luo Z, Lu C, et al. Gut-immunity-joint axis: a new therapeutic target for gouty arthritis. *Front Pharmacol.* 2024 Feb 23;15:1353615. doi: 10.3389/fphar.2024.1353615.
19. Alexander S, Bramson J, Foley R, Xing Z. Protection from endotoxemia by adenoviral-mediated gene transfer of human bactericidal/permeability-increasing protein. *Blood.* 2004 Jan 1;103(1):93-9. doi: 10.1182/blood-2003-02-0660.
20. Marra MN, Thornton MB, Snable JL, et al. Regulation of the response to bacterial lipopolysaccharide by endogenous and exogenous lipopolysaccharide binding proteins. *Blood Purif.* 1993;11(2):134-40. doi: 10.1159/000170107.
21. Arditi M, Zhou J, Huang SH, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein protects vascular endothelial cells from lipopolysaccharide-induced activation and injury. *Infect Immun.* 1994 Sep;62(9):3930-6. doi: 10.1128/iai.62.9.3930-3936.1994.
22. Balakrishnan A, Marathe SA, Joglekar M, Chakravorty D. Bactericidal/permeability increasing protein: a multifaceted protein with functions beyond LPS neutralization. *Innate Immun.* 2013;19(4):339-47. doi: 10.1177/1753425912465098.



Современная ультразвуковая диагностика дисфункции тазового дна: возможности метода в клинической практике

Раджабова Ш. Ш.¹, Раджабова М. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Российская Федерация

² «Махачкалинская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр
Федерального медико-биологического агентства», Махачкала, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Дисфункция тазового дна (ДТД) представляет собой гетерогенную группу нарушений, возникающих вследствие повреждения мышечного, фасциального и связочного аппарата, поддерживающего органы малого таза. К ней относятся пролапс тазовых органов, недержание мочи, недержание кала, нарушения дефекации и сексуальная дисфункция, которые нередко сочетаются и требуют комплексной оценки и лечения.

Цель. Оценить значение ультразвукового исследования (УЗИ) тазового дна в диагностике, фенотипировании и планировании лечения дисфункции тазового дна в акушерско-гинекологической практике.

Методы. Проведён нарративный обзор литературы с анализом работ по трансперинеальному, транслабиальному, трансвагинальному, эндоанальному доступами и интегрированному УЗИ тазового дна. Поиск осуществлялся в базах PubMed, Scopus и Cochrane.

Результаты. УЗИ тазового дна обеспечивает динамическую, неинвазивную визуализацию анатомии и функции тазового дна без использования ионизирующего излучения. Метод позволяет оценивать подвижность шейки мочевого пузыря, поддержку уретры, целостность мышц, поднимающих задний проход, размеры грыжевых ворот, опущение органов малого таза, патологию заднего отдела, а также положение послеоперационных сетчатых имплантов и слингов. Трёхмерные (3D) и четырёхмерные (4D) технологии улучшают анатомическую реконструкцию и уменьшают зависимость результатов от оператора.

Заключение. УЗИ тазового дна стало важным методом первой линии при дисфункции тазового дна, поскольку оно безопасно, доступно, воспроизводимо и полезно как для диагностики, так и для выбора индивидуальной тактики лечения. Его роль возрастает в консервативном лечении, при выборе хирургической тактики, послеродовой оценке и биологической обратной связи при реабилитации.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна; УЗИ тазового дна; трансперинеальное УЗИ; 3D УЗИ; 4D УЗИ; пролапс тазовых органов; недержание мочи; биологическая обратная связь

Для цитирования: Раджабова Ш. Ш., Раджабова М. А. Современная ультразвуковая диагностика дисфункции тазового дна: возможности метода в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):149–155. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0034>. EDN: UGRCRZ.

Поступила: 14.03.2026. В доработанном виде: 18.04.2026. Принята к печати: 28.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Modern ultrasound imaging of pelvic floor dysfunction: clinical applications and capabilities

Maryam A. Radzhabova¹, Maryam A. Radzhabova²

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

² Makhachkala Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency, Makhachkala, Russian Federation

Abstract

Background. Pelvic floor dysfunction (PFD) encompasses a heterogeneous group of disorders resulting from damage to the supporting structures of the pelvic organs, including pelvic organ prolapse, urinary incontinence, fecal incontinence, defecatory disorders, and sexual dysfunction, which often co-occur and require comprehensive evaluation and treatment.

Objective. To evaluate the role of pelvic floor ultrasound in the diagnosis, phenotyping, and treatment planning of pelvic floor dysfunction in obstetric and gynecological practice.

Methods. A narrative literature review was conducted analyzing studies on transperineal, translabial, transvaginal, endoanal, and integrated pelvic floor ultrasound approaches. The search was performed in PubMed, Scopus, and Cochrane databases.

Results. Pelvic floor ultrasound provides dynamic, non-invasive imaging of pelvic floor anatomy and function without ionizing radiation. The method allows assessment of bladder neck mobility, urethral support, levator ani muscle integrity, levator hiatus dimensions, pelvic organ descent, posterior compartment pathology, as well as the position of postoperative mesh implants and slings. Three-dimensional (3D) and four-dimensional (4D) technologies improve anatomical reconstruction and reduce operator dependence.

Conclusion. Pelvic floor ultrasound has become an important first-line imaging modality for pelvic floor dysfunction due to its safety, accessibility, reproducibility, and utility for both diagnosis and individualized treatment selection. Its role is increasing in conservative management, surgical planning, postpartum assessment, and biofeedback-guided rehabilitation.

Keywords: pelvic floor dysfunction; pelvic floor ultrasound; transperineal ultrasound; 3D ultrasound; 4D ultrasound; pelvic organ prolapse; urinary incontinence; biofeedback

For citation: Radzhabova MA, Radzhabova MA. Modern ultrasound imaging of pelvic floor dysfunction: clinical applications and capabilities. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):149–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0034>. EDN: UGRCRZ.

Received: 14.03.2026. **Revision received:** 18.04.2026. **Accepted:** 28.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Дисфункция тазового дна (ДТД) является одной из наиболее значимых проблем современной гинекологии и урогинекологии, поскольку она влияет на качество жизни, повседневную активность, восприятие собственного тела, а также на сексуальное и репродуктивное здоровье [1]. Клинический спектр широк и часто включает пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи, недержание кала, затруднённую дефекацию и тазовую боль; у многих пациентов одновременно присутствует несколько симптомов в разной степени выраженности [2].

Бремя заболевания существенно. Нарушения функции тазового дна часто встречаются у женщин среднего и пожилого возраста, однако они актуальны и в репродуктивном периоде, особенно после беременности и вагинальных родов, когда возможно структурное повреждение тазового дна. Акушерская травма, повреждение мышцы, поднимающей задний проход (*m. levator ani*), слабость соединительной ткани, возраст, ожирение и перенесённые операции на органах таза способствуют развитию и прогрессированию дисфункции [3]. По оценкам, распространённость симптоматического ПТО среди женщин составляет от 2,9 до 11,4 %, тогда как при использовании системы POP-Q (*англ.* Pelvic Organ Prolapse Quantification) клинические признаки пролапса выявляются у 31,8–97,7 % женщин [4].

Поскольку симптомы часто перекрываются, одного клинического осмотра может быть недостаточно

для полноценной характеристики заболевания. Комплексный диагностический подход должен включать сбор анамнеза, физикальное обследование, пробу Вальсальвы, оценку пролапса тазовых органов и, всё чаще, прицельную визуализацию. УЗИ тазового дна стало методом первой линии в урогинекологии и смежных дисциплинах, предлагая динамическую, неинвазивную и экономически эффективную оценку анатомии и функции тазового дна [5]. Данный обзор обобщает современные данные о роли УЗИ тазового дна в оценке целостности мышц, диагностике пролапса, функциональных параметрах, а также в выборе консервативного и хирургического лечения [6].

Методология / Methodology

Настоящая статья представляет собой нарративный литературный обзор клинической и технической роли УЗИ тазового дна у женщин с дисфункцией тазового дна. В обзоре акцент сделан на транслабильной и трансперинеальной сонографии, трансвагинальных и интегрированных ультразвуковых подходах, а также на трёхмерной и четырёхмерной визуализации. Для обзора литературы одобрение этического комитета не требуется.

Стратегия поиска. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus и Cochrane Library за период с января 2000 г. по май 2025 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «pelvic floor dysfunction», «pelvic floor ultrasound», «transperineal ultrasound»,

«3D ultrasound», «4D ultrasound», «pelvic organ prolapse», «stress urinary incontinence», «levator ani avulsion», «obstetric anal sphincter injury», «biofeedback», «mesh complications». Поиск ограничивался публикациями на английском языке.

Критерии включения. В обзор включались оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические рекомендации, в которых оценивалась диагностическая или терапевтическая роль УЗИ тазового дна у взрослых женщин. Приоритет отдавался рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и проспективным когортным исследованиям.

Критерии исключения. Исключались исследования, посвящённые исключительно диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или дефекографии без ультразвукового компонента, отдельные клинические случаи (если только они не иллюстрировали редкое осложнение), а также работы, в которых УЗИ использовалось только для оценки анатомии без функциональных проб.

Анализ данных. Из каждого исследования фиксировались: тип исследования, размер выборки, используемый ультразвуковой доступ (трансперинеальный, трансвагинальный, эндоанальный и др.), измеряемые параметры (площадь леваторного hiatus, подвижность шейки мочевого пузыря, авульсия *m. levator ani* и др.), основные результаты и ограничения. Ввиду гетерогенности протоколов и исходов количественный метаанализ не проводился; данные синтезированы нарративно. Оценка риска смещения не проводилась ввиду нарративного дизайна.

Результаты / Results

Анатомические структуры, оцениваемые при УЗИ тазового дна. УЗИ тазового дна оценивает несколько анатомических областей, значимых для диагностики и лечения. В переднем отделе исследуются опущение мочевого пузыря, подвижность шейки мочевого пузыря, целостность уретры и её ротация при натуживании. Эти признаки клинически важны при стрессовом недержании мочи (СНМ) и цистоцеле [3]. В среднем отделе УЗИ может выявлять опущение матки или влагалищной культи, потерю апикальной поддержки. В заднем отделе трансперинеальное УЗИ позволяет выявлять ректоцеле, энтероцеле, сигмоидоцеле и инвагинацию прямой кишки [2]. Особое значение имеет визуализация мышц, поднимающей задний проход, и диагностика её авульсии [5].

Оценка целостности мышц и размеров леваторного hiatus. УЗИ тазового дна позволяет точно

оценить целостность и толщину мышц тазового дна, выявить травматические повреждения и измерить размеры леваторного hiatus [7]. Мышца, поднимающая задний проход, является основной поддерживающей структурой тазовых органов, и её отслойка (авульсия) — частое последствие вагинальных родов, представляющее собой основной этиологический фактор развития ПТО [8].

В ретроспективном когортном исследовании *Serrano et al.* (2022 г.) с участием 848 женщин с симптомами дисфункции тазового дна полная авульсия мышцы *m. levator ani* была выявлена у 23 % пациенток, причём у женщин с полной авульсией вероятность ПТО была в 4,7 раза выше по сравнению с пациентками с частичной авульсией [9]. Более того, женщины с тяжёлым ПТО имели в 3,13 раза более высокую вероятность двусторонней полной авульсии.

Диагностическая точность УЗИ при авульсии *m. levator ani* была тщательно оценена *van Gruting IMA et al.* (2022 г.) в перекрёстном исследовании 135 женщин: четырёхмерное промежуточное УЗИ показало специфичность 100% и чувствительность 71%, что подтверждает его роль как эффективного скринингового метода [10]. Количественная оценка размеров леваторного hiatus также имеет решающее значение. Нормативные значения, установленные *Dietz HP et al.* (2023 г.): у нерожавших женщин средняя площадь hiatus составляет 11,84 см² в покое; у бессимптомных рожавших — 15,1 см²; у женщин с ПТО — 25,8 см² [11]. Площадь hiatus более 25 см² при пробе Вальсальвы определяется как аномальная дистензия («баллонирование») и сильно ассоциирована с симптомами пролапса [12].

Диагностика пролапса тазовых органов. УЗИ тазового дна играет важную роль в диагностике пролапса тазовых органов — состояния, характеризующегося опущением или выпадением тазовых органов из-за ослабления поддерживающего аппарата [13]. Система POP-Q Международного общества по удержанию мочи является стандартным инструментом клинического обследования, но она имеет ограничения в полном отражении динамического и многокомпартментного характера ПТО [14]. УЗИ преодолевает эти ограничения, обеспечивая одновременную визуализацию всех трёх тазовых компартментов во время динамических проб [15].

Клиническая полезность УЗИ тазового дна при диагностике ПТО дополнительно усиливается его способностью влиять на принятие хирургических решений. Трансперинеальное УЗИ может изменить показания к операции у пациенток с симптоматическим ПТО, дополняя и уточняя клинические данные

[14]. При рецидиве пролапса после сакроколькопексии УЗИ обычно используется для оценки положения сетчатого имплантата и выбора индивидуальной хирургической ревизии [16].

Функциональная оценка: подвижность уретры и целостность анальных сфинктеров. Ключевым преимуществом УЗИ тазового дна является его способность к функциональной оценке. Оно позволяет оценить подвижность уретры и шейки мочевого пузыря, а также диагностировать повреждения анальных сфинктеров [17]. Тренировка мышц тазового дна с использованием УЗИ-биологической обратной связи улучшает все параметры подвижности уретры у женщин с разной степенью мышечной силы [18].

Что касается заднего компартмента, УЗИ играет решающую роль в оценке акушерских травм анального сфинктера (*англ.* obstetric anal sphincter injuries; OASI). Распространённость OASI оценивается в 2,9 % (диапазон 0,5–11 %), достигая 6 % у первородящих женщин [19]. УЗИ тазового дна, включая оценку комплекса анальных сфинктеров, следует выполнять после вагинальных родов всем женщинам с OASI и женщинам из группы высокого риска акушерской травмы [20]. При OASI описаны четыре характерных сонографических признака: прерывистость наружного и/или внутреннего анального сфинктера, утолщение наружного сфинктера в месте репарации, истончение внутреннего сфинктера в месте разрыва и сопутствующее утолщение, что определяет терапевтическую тактику [19].

Роль в выборе консервативного и хирургического лечения. УЗИ тазового дна всё чаще признаётся методом визуализации первой линии в урогинекологии, проктологии и детской урологии, предоставляя клиницистам ценные данные для персонализированного подхода к лечению [21]. При консервативном ведении реабилитационное УЗИ (*англ.* rehabilitative ultrasound imaging; RUSI) служит инструментом визуальной биологической обратной связи [22]. Согласно обзору *Daniel DS et al.* (2026 г.), 57 % участниц, которые не могли правильно сократить мышцы тазового дна после словесных указаний, достигали правильного сокращения с помощью УЗИ-биологической обратной связи [22].

В рандомизированном контролируемом исследовании *Del Forno et al.* (2021 г.) с участием 34 нерожавших женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом применение 3D/4D трансперинеального УЗИ для контроля за мануальной терапией мышц тазового дна привело к значительному улучшению расслабления мышц, уменьшению боли и повышению приверженности лечению [23].

В хирургическом лечении УЗИ незаменимо для предоперационного планирования и послеоперационной оценки. Предоперационные ультразвуковые параметры, такие как воронкообразование уретры, толщина стенки мочевого пузыря и длина уретры, могут предсказать функциональные результаты операций с установкой среднеуретрального слинга [24]. Способность УЗИ визуализировать синтетические сетчатые имплантаты — ещё одно важное преимущество, делающее его незаменимым для послеоперационного наблюдения [5].

УЗИ тазового дна при эндометриозе и хроническом запоре. *Raimondo D et al.* (2022 г.) в проспективном когортном исследовании 87 женщин с эндометриозом показали, что пациентки с хроническим запором имели достоверно меньшую площадь леваторного хиатуса во время пробы Вальсальвы ($12,6 \pm 3,2 \text{ см}^2$ против $14,6 \pm 4,4 \text{ см}^2$, $p=0,041$) и более высокую распространённость коактивации *m. levator ani* (65,5 против 18,9 %, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами без запора [25]. В подгруппе изолированного эндометриоза яичников эти различия сохранялись, тогда как при глубоком инфильтративном эндометриозе статистически значимых отличий не обнаружено, что указывает на различную патофизиологию запоров при разных фенотипах заболевания.

Стандартизация и качество. Несмотря на преимущества, УЗИ тазового дна остаётся методикой, зависящей от техники выполнения. Качество и интерпретация результатов могут варьировать в зависимости от типа датчика, плоскости сканирования, положения пациентки, наполнения мочевого пузыря и адекватности выполнения пробы Вальсальвы [2]. Стандартизация имеет принципиальное значение: единые протоколы повышают воспроизводимость и позволяют сопоставлять результаты между пациентами и учреждениями [5]. Развитие автоматического анализа и специализированного программного обеспечения может дополнительно снизить вариабельность [3].

Обсуждение / Discussion

Настоящий обзор демонстрирует, что УЗИ тазового дна является высокоинформативным, безопасным и доступным методом диагностики дисфункции тазового дна. Его ключевая ценность заключается в способности одновременно оценивать анатомию и функцию в динамике, что невозможно при использовании статических методов визуализации [12].

Сравнение с другими методами визуализации. В отличие от магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ не оказывает ионизирующего излучения, может выполняться у постели больной и позволяет проводить исследование в реальном времени при повторяющихся нагрузках (кашель, проба Вальсальвы) [5].. Хотя МРТ обеспечивает более высокое мягкотканное разрешение и лучшую визуализацию глубоких структур, УЗИ благодаря своей доступности и возможности повторения в динамике становится методом выбора для первичной оценки и мониторинга лечения [10]. *Frazao LB et al.* (2021 г.) в интегрированном обзоре методов оценки мышц тазового дна указали, что УЗИ использовалось в 9 из 54 исследований (16,7 %), причём наиболее частым параметром была площадь леваторного hiatus в покое [26].

Клиническая эффективность биологической обратной связи с УЗИ. Одним из наиболее значимых результатов данного обзора является подтверждение эффективности RUSI как инструмента биологической обратной связи. *Matsunaga A et al.* (2022 г.) показали, что у мужчин с персистирующим недержанием мочи после радикальной простатэктомии TPUS-управляемая тренировка мышц тазового дна значительно улучшила частоту (с 7,5 до 10,0 сокращений, $p < 0,001$) и длительность сокращений (с 2,6 до 9,0 секунд, $p = 0,017$), а также снизила объём подтекания мочи с 397,0 г до 248,6 г ($p = 0,024$) [27]. *Kuo YL et al.* (2024) в РКИ с участием 53 постеродовых женщин с тазовой болью показали, что добавление TAUS-управляемой биологической обратной связи к стабилизационным упражнениям привело к большему снижению боли (средняя разница 2,6 балла по NRS) и улучшению функциональных исходов по сравнению с одними упражнениями [28].

Эти данные согласуются с более ранними работами *Dietz HP et al.* (2001 г.), которые впервые продемонстрировали, что 57 % женщин, неспособных выполнить правильное сокращение мышц тазового дна после вербальной инструкции, достигали этого после всего пяти минут TPUS-управляемой биологической обратной связи [29].

УЗИ и новые технологии лечения. В последние годы появились работы, изучающие сочетанное применение УЗИ с новыми энергетическими технологиями. *Seki AS et al.* (2022 г.) в РКИ сравнили CO₂-лазер, микроаблятивную радиочастоту и плацебо у женщин с СНМ: через год субъективная излеченность составила 72,6 % для лазера и 61,7 % для радиочастоты против 30 % в группе плацебо, причём результа-

ты были сопоставимы между группами активного лечения [30]. Хотя эти методы не заменяют УЗИ, они расширяют терапевтический арсенал, а УЗИ остаётся ключевым инструментом для отбора пациенток и оценки эффективности.

Ограничения / Limitations

Настоящий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, нарративный дизайн и гетерогенность включённых исследований не позволяют провести количественный метаанализ и сформулировать стандартизированные пороговые значения для всех ультразвуковых параметров. Во-вторых, большинство исследований имеют относительно небольшие выборки и короткие сроки наблюдения. В-третьих, отсутствуют валидированные нормы ультразвуковых показателей для разных возрастных групп и паритета. В-четвёртых, остаётся открытым вопрос о сравнительной эффективности RUSI по сравнению с другими методами биологической обратной связи (электромиография, манометрия) — имеющиеся данные носят предварительный характер [22].

Заключение / Conclusion

УЗИ тазового дна сегодня является важнейшим инструментом диагностики и ведения дисфункции тазового дна. Оно обеспечивает точную оценку целостности мышц, размеров леваторного hiatus, пролапса тазовых органов, подвижности уретры и травм анальных сфинктеров за счёт комбинации статического и динамического сканирования [8, 11]. Его неинвазивность, широкая доступность и экономическая эффективность делают этот метод доступным для рутинного клинического использования [5].

Основная ценность метода заключается не только в анатомическом описании, но и в интеграции структуры, функции, симптомов и выбора лечения [2]. Его роль как инструмента визуальной биологической обратной связи улучшает результаты консервативного лечения [22], а способность помогать в предоперационном планировании и послеоперационном наблюдении поддерживает персонализированное хирургическое ведение [24].

По мере развития трёхмерной визуализации, стандартизированных протоколов и автоматического анализа УЗИ тазового дна, вероятно, станет ещё более значимым в урогинекологии, акушерстве и реабилитации. Будущие исследования должны быть направлены на:

1. разработку международных стандартов выполнения и интерпретации УЗИ тазового дна;
2. проведение крупных многоцентровых РКИ, сравнивающих RUSI с другими методами биологической обратной связи;
3. создание нормативных баз данных ультразвуковых параметров с учётом возраста, паритета и типа родоразрешения;

4. изучение долгосрочных исходов (более 5 лет) у пациентов, получавших лечение под контролем УЗИ.

Учитывая растущую доказательную базу, УЗИ тазового дна следует интегрировать в стандартные диагностические алгоритмы при дисфункции тазового дна для оптимизации помощи пациентам и результатов лечения [6, 21].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабова Шарипат Шамильевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС, с курсом репродуктивной эндоскопии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: rsharipat@inbox.ru

ORCID ID: 0000-0002-3781-0467

РИНЦ SPIN-code: 5540-3612

Раджабова Марьям Абукаровна — врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, «Махачкалинская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Махачкала, Российская Федерация

e-mail: radzhabova-uzi@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0005-8371-124X

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sharipat Sh. Radzhabova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Training, with a course in reproductive endoscopy, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: rsharipat@inbox.ru

ORCID ID: 0000-0002-3781-0467

RSCI SPIN-code: 5540-3612

Maryam A. Radzhabova — obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Makhachkala Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency, Makhachkala, Russian Federation

e-mail: radzhabova-uzi@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0005-8371-124X

Список литературы / References

- Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):141-148. doi: 10.1097/AOG.0000000000000057.
- Raimondo D, Cocchi L, Raffone A, et al. Pelvic floor dysfunction at transperineal ultrasound and chronic constipation in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Nov;159(2):505-512. doi: 10.1002/ijgo.14088.
- Сенча А.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Федоткина Е.П. Современные возможности ультразвуковой диагностики дисфункции тазового дна. *Акушерство и гинекология.* 2022; 3: 138-147. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.138-147> [Sencha A.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A., Fedotkina E.P. Modern possibilities of ultrasound diagnostics of pelvic floor dysfunction. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 3: 138-147 (In Russ.)].
- Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M, et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):192-208. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.046.
- Ockrim J, Kearney R, Carolina Ochoa D, et al. Which parameters, related to the female urethra and pelvic floor, determine therapy selection for recurrent female stress urinary incontinence: ICI-RS 2023? *Neurol Urodyn.* 2024 Aug;43(6):1372-1380. doi: 10.1002/nau.25327.
- Syed H, Hofer M. (2022). Pathophysiology and Diagnostic Evaluation of Stress Urinary Incontinence: Overview. In: Martins, F.E., Holm, H.V., Sandhu, J., McCammon, K.A. (eds) *Female Genitourinary and Pelvic Floor Reconstruction*. Springer, Cham. Doi: 10.1007/978-3-030-71112-2_19-1.
- Dimitrov R. [Biometry and assessment of the levator hiatus by three-dimensional pelvic floor ultrasound]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2013; 52(2):3-8. Bulgarian.
- Santoro GA, Wiczorek AP, Dietz HP, et al. State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):381-96. doi: 10.1002/uog.8816.
- Serrano S, Henriques A, Valentim-Lourenço A, Pereira I. Levator ani muscle avulsion in patients with pelvic floor dysfunction - Does it help in understanding pelvic organ prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Dec;279:140-145. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.09.033.
- Van Gruting IMA, Stankiewicz A, Van Delft KWM, et al. Diagnostic test accuracy of magnetic resonance imaging and pelvic floor ultrasound for diagnosis of levator ani muscle avulsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Oct;60(4):559-569. doi: 10.1002/uog.24955.
- Dietz HP. Three-dimensional/Four-dimensional pelvic floor ultrasound. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;17(3):248-69. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1984.
- Dietz HP, Shek C, De Leon J, Steensma AB. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jun;31(6):676-80. doi: 10.1002/uog.5355.
- Ros C, Shobeiri SA, España-Pons M. Role of Ultrasound in the Evaluation of Women with Obstetric Anal Sphincter Injuries: Narrative Review. *Int Urogynecol J.* 2026 May 7. doi: 10.1007/s00192-026-06650-3.
- García-Mejido JA, Hurtado-Guijosa A, Fernández-Gómez A, et al. Influence of Transperineal Ultrasound on the POP-Q System in the Surgical Indication of Symptomatic Pelvic Organ Prolapse. *J Clin Med.* 2024 Oct 18;13(20):6224. doi: 10.3390/jcm13206224.
- Kam H, Yagel S, Eisenberg V. Ultrasonography in Pelvic Floor Dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2019;(46):715-732. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.07.006.
- Studer AM, Faehnle-Schiegg I, Frey J, et al. Recurrent Pelvic Organ Prolapse after Sacrocolpopexy-A Surgical Challenge. *J Clin Med.* 2024 Mar 12;13(6):1613. doi: 10.3390/jcm13061613.
- Vukasović I, Kalafatić D, Banović M, Banović V. Ultrasound assessment of the perineal body: A scoping review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2026 Feb 20;318:114904. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.114904.
- Daniel DS, Goldenberg M, Kalichman L. Rehabilitative Ultrasound Imaging as Visual Biofeedback in Pelvic Floor Dysfunction: A Narrative Review. *Tomography.* 2026 Jan 15;12(1):10. doi: 10.3390/tomography12010010.
- Ge L, Jiang H, Deng C, Ren Z. The Clinical Significance of Real-Time 3-D Transperineal Ultrasound in the Treatment of Postpartum Pelvic Floor Dysfunction Using a Combined Magnetic and Electrical Repair Approach. *Altern Ther Health Med.* 2024 Jun 7:AT9578.
- Wong KW, Thakar R, Sultan AH, Andrews V. Can transperineal ultrasound improve the diagnosis of obstetric anal sphincter injuries? *Int Urogynecol J.* 2022 Oct;33(10):2809-2814. doi: 10.1007/s00192-022-05290-7.
- Lone F, Sultan AH, Stankiewicz A, Thakar R. The value of pre-operative multicompartiment pelvic floor ultrasonography: a 1-year prospective study. *Br J Radiol.* 2014 Aug;87(1040):20140145. doi: 10.1259/bjr.20140145.
- Del Forno S, Arena A, Pellizzone V, et al. Assessment of levator hiatus area using 3D/4D transperineal ultrasound in women with deep infiltrating endometriosis and superficial dyspareunia treated with pelvic floor muscle physiotherapy: randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 May;57(5):726-732. doi: 10.1002/uog.23590.
- González-Díaz E, Corral AV. Preoperative Ultrasound Predictors of Treatment Failure after 24 Months of Transobturator Midurethral Sling. *Int Urogynecol J.* 2025 Jul;36(7):1509-1516. doi: 10.1007/s00192-025-06179-x.
- Raimondo D, Youssef A, Mabrouk M, et al. Pelvic floor muscle dysfunction on 3D/4D transperineal ultrasound in patients with deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):527-532. doi: 10.1002/uog.17323.
- Frazão LB, Couto LA, Peres ACAM, et al. Assessment of Female Pelvic Floor Muscles: An Integrative Review. *Int J Womens Health.* 2025 Jul 30;17:2377-2393. doi: 10.2147/IJWH.S532149.
- Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, et al. Effectiveness of ultrasound-guided pelvic floor muscle training in improving prolonged urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Drug Discov Ther.* 2022;16(1):37-42. doi: 10.5582/ddt.2022.01004.
- Kuo YL, Lin KY, Wu MH, et al. Transabdominal ultrasonography-guided biofeedback training for pelvic floor muscles integrated with stabilization exercise improved pregnancy-related pelvic girdle pain and disability: a randomized controlled trial. *Physiotherapy.* 2024 Sep;124:106-115. doi: 10.1016/j.physio.2024.01.005.
- Dietz HP, Wilson PD, Clarke B. The use of perineal ultrasound to quantify levator activity and teach pelvic floor muscle exercises. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(3):166-8; discussion 168-9. doi: 10.1007/s001920170059.
- Seki AS, Bianchi-Ferraro AMHM, Fonseca ESM, et al. CO₂ Laser and radiofrequency compared to a sham control group in treatment of stress urinary incontinence (LARF study arm 3). A randomized controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2022 Dec;33(12):3535-3542. doi: 10.1007/s00192-022-05091-y.
- Chan L, Tse V. Pelvic floor ultrasound in the diagnosis of sling complications. *World J Urol.* 2018 May;36(5):753-759. doi: 10.1007/s00345-018-2253-3.



Оценка эффективности эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки

Абдулжалилов М. К.^{1,2}, Саиддибиров Ш. М.²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Российская Федерация

² ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», Махачкала, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Несмотря на развитие современных хирургических технологий, показатели послеоперационных осложнений и летальности при лечении перфоративной язвы (ПЯ) не имеют тенденции к снижению.

Цель. Оценить клиническую эффективность эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений после ушивания или иссечения ПЯ двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материал и методы. Представлены результаты хирургического лечения 86 пациентов с ПЯ ДПК. Пациенты распределены на 2 группы: контрольная (n=53) и основная (n=33). Более 75,0 % пациентов в обеих группах составили мужчины молодого и среднего возраста. Применяли методы открытой и лапароскопической хирургии, а в основной группе дополнительно использовали новый способ профилактики послеоперационных осложнений после ушивания ПЯ ДПК (патент РФ RU2581709C2).

Результаты. В контрольной группе сочетание перфорации язвы передней стенки и кровотечения из «зеркальной» язвы задней стенки ДПК диагностировано у 8 (15,1 %) пациентов. В послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения: кровотечение из шовной линии — в 9 (17,0 %) случаях, несостоятельность швов — в 2 (3,8 %), паралитическая кишечная непроходимость — в 17 (32,1 %). После операции умер 1 пациент, летальность составила 1,2 %. В основной группе осложнений и летальных исходов не зарегистрировано, что свидетельствует о высокой эффективности разработанного эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении ПЯ ДПК.

Заключение. Применение многофункционального назодуоденального зонда собственной конструкции, позволяющего сочетать внутрипросветную компрессию коллагеновой пластины «Тахокомб» к шовной линии передней стенки, к поверхности «зеркальной» язвы задней стенки ДПК и дуоденальную декомпрессию в послеоперационном периоде, позволило предотвратить развитие послеоперационных осложнений и летальных исходов у пациентов основной группы.

Ключевые слова: перфоративная язва двенадцатиперстной кишки; хирургическое лечение; ушивание перфоративной язвы; эндолюминальная профилактика; назодуоденальный зонд; несостоятельность швов; дуоденальное кровотечение; послеоперационные осложнения; перитонит; Тахокомб

Для цитирования: Абдулжалилов М. К., Саиддибиров Ш. М. Оценка эффективности эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):156–167. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0035>. EDN: KRLYKE.

Поступила: 12.04.2026. В доработанном виде: 16.05.2026. Принята к печати: 28.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Evaluation of the effectiveness of an endoluminal method for preventing postoperative complications after suturing a perforated duodenal ulcer

Magomed K. Abdulzhalilov^{1,2}, Shamil M. Saiddibirov²

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Makhachkala, Russian Federation

Abstract

Background. Despite the advancement of modern surgical technologies, the rates of postoperative complications and mortality in the treatment of perforated ulcer (PU) show no tendency to decline.

Objective. To evaluate the clinical efficacy of an endoluminal method for the prevention of postoperative complications following suturing or excision of a perforated duodenal ulcer (DU).

Material and methods. This study presents the results of surgical treatment of 86 patients with perforated duodenal ulcer. The patients were allocated into two groups: a control group (n = 53) and a main (intervention) group (n = 33). More than 75.0 % of patients in both groups were young and middle-aged men. Open and laparoscopic surgical techniques were employed in both groups; additionally, in the main group, a novel method for the prevention of postoperative complications after DU perforation suturing was applied (RF patent RU2581709C2).

Results. In the control group, a combination of anterior wall ulcer perforation and bleeding from a "mirror" ulcer of the duodenal posterior wall was diagnosed in 8 (15.1 %) patients. The following postoperative complications were observed in the control group: suture line bleeding in 9 (17.0 %) cases, suture failure in 2 (3.8 %) cases, and paralytic ileus in 17 (32.1 %) cases. One patient died postoperatively, resulting in a mortality rate of 1.2 %. In the main (intervention) group, no postoperative complications or fatal outcomes were observed, indicating the high effectiveness of the developed endoluminal method for preventing postoperative complications in the surgical management of perforated duodenal ulcer.

Conclusion. The use of our proprietary multifunctional nasoduodenal tube, which enables a combination of intraluminal compression of the Tachocomb collagen patch to the anterior wall suture line, coverage of the "mirror" ulcer on the posterior duodenal wall, and effective duodenal decompression during the postoperative period, allowed for the prevention of postoperative complications and mortality in patients of the main group.

Keywords: perforated duodenal ulcer; surgical treatment; ulcer suturing; endoluminal prevention; nasoduodenal tube; suture failure; duodenal bleeding; postoperative complications; peritonitis; Tahocomb

For citation: Abdulzhalilov MK, Saiddibirov ShM. Evaluation of the effectiveness of the endoluminal method of preventing postoperative complications of suturing a perforated duodenal ulcer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):156–167. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0035>. EDN: KRLYKE.

Received: 12.04.2026. **Revision received:** 16.05.2026. **Accepted:** 28.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Перфорация язвы (ПЯ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остаётся одним из наиболее распространённых осложнений язвенной болезни [1].

Чаще всего (67 %) данное осложнение возникает у молодых мужчин, страдающих язвой ДПК [2].

Наиболее распространённым способом хирургического лечения ПЯ (94,0 %) остаётся ушивание перфорации открытым или лапароскопическим способом [3].

Несмотря на это, одни специалисты ушивание перфорации в язве относят не только к паллиативным вмешательствам, которые не избавляют пациента от язвы [4, 5], но и к операциям, снижающим надёжность швов, наложенных на воспалённые, рубцово-изменённые края перфоративного отверстия, что создаёт условия для прогрессирования

воспалительных изменений в окружающих язвенных тканях и росту несостоятельности наложенных швов, что требует разработки современных способов профилактики послеоперационных осложнений.

Другие исследователи считают радикальным вмешательством, избавляющим пациента от язвы, иссечение язвенного инфильтрата вместе с перфорационным отверстием и ушивание стенки органа [6, 7].

В то же время вид и объём хирургического вмешательства специалисты выбирают в соответствии с оснащением медицинского учреждения, локализацией и характером язвенного поражения, длительностью перфорации, возрастом пациента, распространённостью перитонита и его стадией, а также отказом хирурга от лапароскопического доступа [2, 8].

Для закрытия перфорации хирурги используют прядь большого сальника, стенку органа носителя перфорации или соседнего органа, круглую связку печени, применяют формирование прикрытой перфорации в виде складки дубликатуры стенки желудка, клипсу для закрытия перфорации или покрытый стент с закрытием перфорации, эндоскопические технологии с использованием сальника и др. [9, 10].

Несмотря на большие достижения хирургических технологий, используемых при лечении пациентов с ПЯ, показатели послеоперационных осложнений колеблются в пределах 6–26,0 % [11].

Осложняющими факторами хирурги считают тяжёлое общее состояние пациента, сопутствующую патологию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печёчно-почечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, поздняя госпитализация пациента, диаметр перфорации более 10 мм и его сложная локализация, выраженная инфильтрация краев перфорации, прорезывание швов при завязывании узлов [9, 12, 13, 14].

Наиболее частым и опасным послеоперационным осложнением при ушивании ПЯ до настоящего времени остаётся несостоятельность швов [9]. С целью снижения её частоты применяют однорядные, двухрядные серозно-мышечные швы, используют при этом нерассасывающийся или рассасывающийся шовный материал с антимикробными свойствами, а биодеградируемые синтетические материалы для укрытия шовной линии, эндоскопическое втяжения пряди сальника через перфорационное отверстие в просвет двенадцатиперстной кишки и т. д. [15]. Однако, прорезывание ушитых тканей способствует не только разгерметизации швов, но и кровотечению из ушитого дефекта, даже при лапароскопической операции, когда с целью профилактики несостоятельности швов шовную линию укрывают лоскутом большого сальника на сосудистой ножке, часто отсутствующим у кахектичных пациентов с язвенной болезнью.

Несостоятельность швов при ушивании или иссечении ПЯ наблюдается как при открытой, так и лапароскопической и эндоскопической операциях.

Таким образом, современные литературные данные свидетельствуют о том, что одним из наиболее актуальных проблем хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой остаётся профилактика несостоятельности швов, которая требует разработки и внедрения эндолюминальных хирургических технологий повышения их надёжности путём

не только снижения внутрипросветной гипертензии, но и прямого контакта шовной линии с агрессивным кишечным содержимым.

Цель исследования (Objective) — оценить клиническую эффективность эндолюминального способа профилактики послеоперационных осложнений после ушивания (иссечения) перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материалы и методы / Materials and methods

В результате ретроспективного когортного исследования проведен анализ хирургического лечения 86 пациентов перфоративной язвой ДПК, оперированных на клинических базах кафедры хирургии ФПК и ППС с курсами эндоскопической хирургии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, в ГБУ РД «ЦГБ г. Хасавюрт» и ГБУ РД «ЦГБ г. Дербент». Пациенты были распределены на 2 группы: контрольная 53 и опытная 33 пациент.

Распределение пациентов по возрасту и полу представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в контрольной группе пациентов с перфоративной язвой больше 84,0 % представляют молодой и средний возрасты, каждый девятый — пожилой, а каждый двадцать пятый — старый. В контрольной группе пациентов всего 3 (5,7 %) женщин, из которых 2 (66,7 %) представляют старший возраст.

Основную группу представляют 25 (75,8 %) мужчин и 8 (24,2 %) женщин, что соответствует показателям контрольной группы. Общее число мужчин молодого и среднего — 25 (80,0 %) как и в контрольной группе, пожилого и старческого возраста — 8 (15,1 %), что соответствует долевого соотношению пациентов контрольной группы. 95 % ДИ (доверительный интервал) по методу Уилсона для малых выборок пациентов контрольной группы колеблется в пределах 84,2–98,1 %, основной — 56,4–88,4 %. Доверительные интервалы частично перекрываются: верхняя граница ДИ основной группы (88,4 %) превышает нижнюю границу ДИ контрольной группы (84,2 %), что не позволяет сделать однозначный вывод о статистической значимости различий без расчёта р-значения.

В табл. 2 представлено распределение сопутствующей патологии у пациентов сравниваемых групп с ПЯ.

Таблица 1

Распределение пациентов контрольной и основной групп по возрасту и полу

Table 1

Distribution of patients in the control and main groups by age and gender

Возраст (в годах)	Контрольная группа				Основная группа			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Абс. чис.	%	Абс. чис.	%	Абс. чис.	%	Абс. чис.	%
Молодой (18-44)	33	66,0*	1	33,3*	9	36,0*	5	62,5*
Средний (45-59)	9	18,0*	–	–	11	44,0*	1	12,5*
Пожилой (60-74)	6	12,0*	–	–	4	16,0*	2	25,0*
Старый (75-90)	2	4,0*	2	66,7*	1	4,0*	–	–
Итого:	50	94,3** 95 % ДИ 84,2; 98,1	3	5,7 %**	25	75,8 %** 95 % ДИ 56,4; 88,4	8	24,2 %**

Примечания: * — данные, вычисленные в процентах по отношению к числу пациентов в группе; ** — данные, вычисленные в процентах по отношению к общему числу пациентов в группе.

Notes: * — data calculated as a percentage of the number of patients in the group; ** — data calculated as a percentage of the total number of patients in the group.

Таблица 2

Распространённой сопутствующей патологии у пациентов с перфоративной язвой

Table 2

Common comorbidities in patients with perforated ulcers

Возраст	Сопутствующая патология	Контрольная		Основная	
Молодой 18–44 лет	Страдает язвенной болезнью	10	18,2 %	6	18,2 %
	Употребляют энергетики	10	18,2 %	5	15,2 %
	Перенёс операцию ушивания ПЯ	3	9,1 %	–	–
	Страдает сахарным диабетом 2 типа	2	3,0 %	3	9,1 %
	Принимает НПВС	2	3,0 %	–	–
	Единичные случаи сопутствующей патологии у одного пациента: бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, гидронефроз, туберкулёз лёгких, хроническое воспалительное заболевание лёгких	2	3,0 %	3	9,1 %
Средний 45–59 лет	Перенёс операцию ушивания ПЯ	2	22,3 %	2	6,1 %
	Страдает шизофренией	2	22,3 %	–	–
Пожилой 60–74 лет	Страдает язвенной болезнью	3	50,0 %	–	–
	Страдает гипертонической болезнью	1	16,7 %	4	12,1 %
	Перенёс операцию ушивания ПЯ	1	16,7 %	–	–
Старый 75–90 лет	Страдает гипертонической болезнью	1	50,0 %	2	6,1 %
	Страдает сахарным диабетом 2 типа	1	50,0 %	–	–

Данные, представленные в таб. 2 свидетельствуют о том, что в обеих анализируемых группах по 18,2 % пациентов молодого возраста страдают язвенной болезнью, злоупотребляют энергетиками 18,2 % пациентов контрольной и 15,2 % — основной группы. Установлено, что употребление энергетиков способ-

ствует повреждению слизистой оболочки с формированием больших и глубоких язв [16]. Операцию ушивания перфоративной язвы перенесли в анамнезе 9,1 %, принимали неспецифические противовоспалительные средства 3,0 % пациентов контрольной группы, а другими хроническими болезнями страда-

ли 3,0 % пациентов контрольной и 9,1 % — основной группы. Страдали сахарным диабетом 3,0 % пациентов контрольной и 9,1 % — основной группы.

Среди пациентов среднего возраста ранее перенесли операцию ушивания перфоративной язвы 22,3 % пациента, в основной — 6,1 %, а среди пациентов контрольной группы 22,3 % страдали шизофренией.

Среди пациентов пожилого возраста страдали язвенной болезнью 50,0 % пациентов контрольной группы, но не состояли на диспансерном учете и пренебрегали противоязвенной терапией, что, на наш взгляд, и явилось причиной перфорации. Страдали гипертонией 16,7 % пациентов контрольной и 12,1 % — основной группы.

Среди пациентов старшего возраста контрольной группы 50,0 % страдали гипертонической болезнью, основной всего — 6,1 %. Сахарным диабетом страдал 1 (50,0 %) пациент контрольной группы.

Пациенты пожилого и старческого возраста страдали язвенной болезнью, которая явилась результатом не только возрастного снижения тонуса и спазма сосудов желудка, а также усиления атрофических процессов в его слизистой оболочке и нарушения микроциркуляции со снижением защитного барьера [17]. Также установлено, что при сочетании артериальной гипертонии с язвенной болезнью наблюдается

усиление болевого и диспепсического синдромов, а гипертония обретает кризовое течение. Язвенная болезнь у лиц с тяжёлым диабетом отличаются торпидностью к лечению, а распространённость *Helicobacter pylori* становится выше, результаты её эрадикации хуже, чем у пациентов с язвенной болезнью без сахарного диабета [18], чем и обусловлено тяжёлое течение язвенной болезни пациентов.

В день госпитализации в приемном отделении всем пациентам с подозрением на перфоративную язву выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ), обзорную рентгенографию органов брюшной полости в вертикальном положении с охватом нижней трети грудной клетки, а компьютерную томографию и фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) только по показаниям. При обзорной рентгенографии пневмоперитонеум не был диагностирован у 17,6 % пациентов. В данной подгруппе пациентов выполняли пневмогастрографию, ФГДС или КТ органов брюшной полости, что позволило улучшить качество диагностики. ФГДС выполнена 12 пациентам, перфорацию выявили только в 1 (8,3 %) случае, перфорацию язвы и дуоденальное кровотечение — в 2 (16,6 %), сочетание перфорации язвы передней стенки и кровотечения из «зеркальной» язвы по Форест 2В у 3 (25,0 %) пациентов.

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту и срокам госпитализации

Table 3

Distribution of patients by age and length of hospitalization

Возраст пациентов	Сроки госпитализации								ИТОГО	
	До 6 часов		От 6 до 12 часов		От 12 до 24 часов		Более 24 часов			
	Группы пациентов									
	Контр.	Основ.	Контр.	Основ.	Контр.	Основ.	Контр.	Основ.	Контр.	Основ.
Молодой	13 37,1 %	5 41,6 %	8 22,9 %	3 25,0 %	6 17,1 %	2 16,7 %	8 22,9 %	2 16,7 %	35 66,0 %	12 36,4 %
Средний	3 33,3 %	3 33,3 %	1 11,1 %	5 35,7 %	2 22,2 %	1 7,1 %	3 33,9 %	5 35,7 %	9\ 25,7	14 42,4 %
Пожилой	–	1 25,0 %	–	2 50,0 %	1 16,7 %	1 25,0 %	5 83,3 %	–	6 11,3 %	4 12,1 %
Старческий	–	–	–	1 33,3 %	–	1 33,3 %	3 100,0 %	1 33,3 %	3 5,7 %	3 9,1 %
ИТОГО:	16 30,4 %	9 27,2 %	9 17,0 %	11 33,3 %	9 17,0 %	5 15,1 %	19 35,9 % ДИ 95 % 24,0 % –42,7 %	8 24,2 % 95 % ДИ 11,2 % — 32,9 %	53	33

При УЗИ исследовании органов брюшной полости акцентировали внимание на наличие газа и выпота, оценивали характер экссудата, его локализацию и количество, оценивали состояние стенки желудка и ДПК, а также наличие признаков паралитической кишечной непроходимости. Необходимо отметить, что при сомнительном диагнозе у всех пациентов, даже при отсутствии выпота в брюшной полости при УЗИ, регистрировали выраженную пневматизацию толстой кишки, что явилось показанием для выполнения диагностической лапароскопии и уточнения диагноза ПЯ ДПК.

В следующей таблице представлено распределение пациентов сравниваемых групп с перфоративной язвой по срокам госпитализации.

Данные, представленные в таб. 3 свидетельствует о том, что до 6 часов после начала заболевания госпитализированы 37,1 % пациентов молодого возраста контрольной группы против 41,6 % — основной, одинаковый показатель у пациентов среднего возраста (33,3 %) в обеих группах и каждый 4 пациент пожилого возраста основной группы.

От 6 до 12 часов были госпитализированы 22,9 % пациентов контрольной и каждый 4 пациент основной, а также 50,0 % пациентов пожилого возраста.

От 12 до 24 часов были госпитализированы пациенты молодого возраста 17,1 % контрольной и 16,7 % основной группы, среднего, соответственно, 22,2 % и 33,3 %.

Более 24 часов после начала заболевания были госпитализированы следующие пациенты:

- молодого возраста — 22,9 % (8 из 35) в контрольной группе и 16,7 % (2 из 12) в основной;
- среднего возраста — 33,3 % (3 из 9) в контрольной группе и 35,7 % (5 из 14) в основной;
- пожилого возраста — 83,3 % (5 из 6) в контрольной группе и 0 % (0 из 4) в основной;
- старческого возраста — 100,0 % (3 из 3) в контрольной группе и 33,3 % (1 из 3) в основной.

Анализ полученных результатов показал, что позже 24 часов после начала заболевания был госпитализирован каждый второй-третий пациент контрольной группы и каждый третий пациент основной группы, что уравнивает негативное влияние поздней госпитализации на результаты хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой в обеих группах.

Позже 24 часов после перфорации язвы из контрольной группы госпитализированы 19 (35,9 %) пациентов из 53 (95 % ДИ по Уилсону 24,0–42,7 %), а из основной — 8 из 33 (95 % ДИ по Уилсону 11,2–32,9 %). Интервалы доверительных границ пересекаются (верхняя граница ДИ основной группы — 32,9 %, что выше нижней границы ДИ контрольной группы — 24,0 %). Это указывает на то, что позволяет с достаточной степенью надёжности оценить эффективность нового метода профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении ПЯ ДПК.

Распределение пациентов контрольной и основной групп по распространённости перитонита представлено на следующей диаграмме на рис. 1.

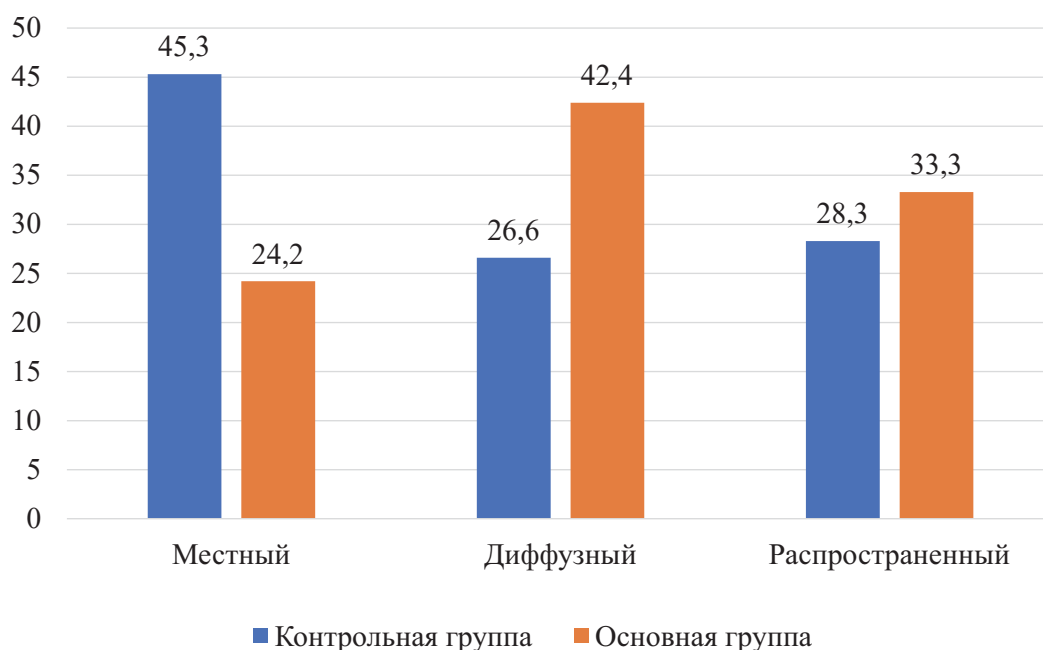


Рис. 1. Распределение пациентов с перфоративной язвой по распространённости перитонита (в %)
Fig. 1. Distribution of patients with perforated ulcer by prevalence of peritonitis (in %)

Данные, представленные в диаграмме на рис. 1 свидетельствуют о том, что пациенты контрольной группы по распространённости перитонита распределились следующим образом: местный перитонит был у 43,3 % пациентов, диффузный — у 26,6 % и распространённый — у 28,3 %.

Пациенты основной группы по данному показателю распределились следующим образом: местный перитонит диагностирован у 24,2 % пациентов, что значительно ниже показателя контрольной группы, диффузный у 42,4 %, что, наоборот, выше показателя контрольной группы и распространённый — у 33,3 % пациентов, что соответствует показателю

контрольной группы, так как развитие послеоперационных осложнений и летальность зависят от распространённости перитонита и его характера.

Таким образом, у пациентов основной группы показатели распространённости перитонита при ПЯ ДПК выше, чем контрольной, что и обуславливает внедрения новых более совершенных технологий для профилактики послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде с целью их профилактики.

Распределение пациентов с ПЯ ДПК по характеру перитонеального экссудата представлено в следующей диаграмме (рис. 2).

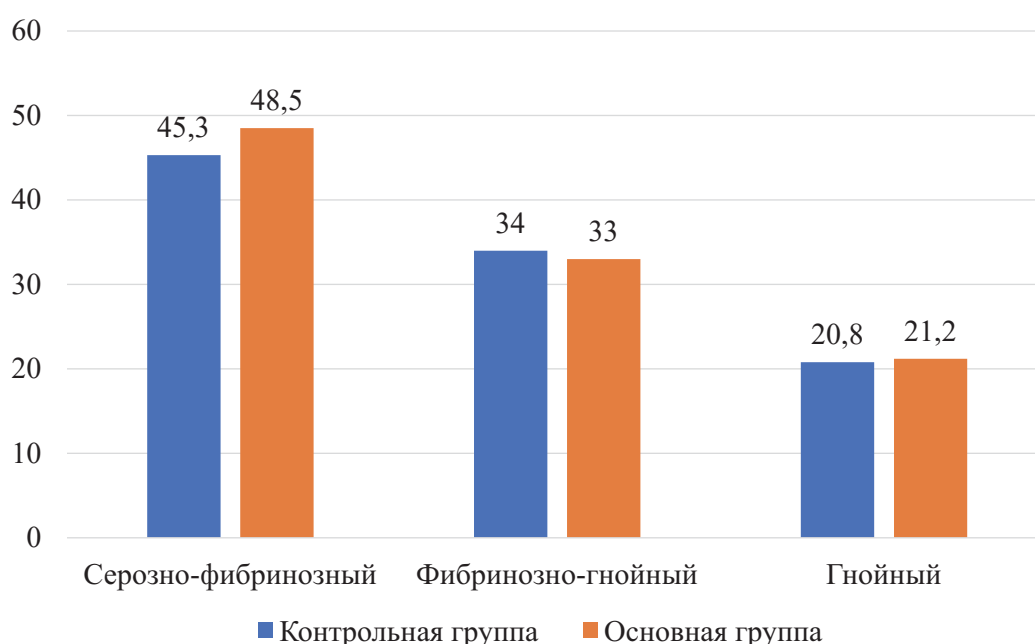


Рис. 2. Распределение пациентов с перфоративной язвой по характеру перитонита (в %)
Fig. 2. Distribution of patients with perforated ulcer by the nature of peritonitis (in %)

Данные, представленные в диаграмме на рис. 2, свидетельствуют о сопоставимости сравниваемых групп по характеру перитонита, что позволяет объективно оценить эффективность нового способа профилактики послеоперационных осложнений хирургического лечения пациентов с ПЯ основной группы.

Следовательно, полученные данные по сравниваемым группам позволяют достоверно оценить эффективность разработанного способа профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении пациентов с ПЯ ДПК.

С сочетанием перфорации язвы и кровотечения были госпитализированы 8 (15,1 %) пациентов контрольной группы из 53:6 (75,0 %) молодого

и 2 (25,0 %) пожилого и старческого возраста. При сочетании перфорации язвы с кровотечением диаметр перфорации у пациентов молодого возраста в среднем составил $9,67 \pm 2,6$ мм со снижением гемоглобина на 24,6 % (до $98,6 \pm 8,6$ г/л), что соответствует средней и тяжёлой кровопотере по А. И. Горбашко (1974 г.), а в старческом, соответственно, $11,0 \pm 2,6$ мм и $106 \pm 10,4$ г/л ($p > 0,05$) (на 18,5 %) до анемии легкой степени тяжести. При госпитализации пациентов с перфоративной язвой в сочетании с кровотечением и анемией средней или тяжёлой степени в предоперационную подготовку считаем целесообразным включать по показаниям инфузию одногруппной эритроцитарной массы с целью коррекции анемии.

Наряду с этим, анализ нашего клинического материала показал, что в раннем послеоперационном периоде после ушивания перфоративной язвы ДПК использованием грубого шовного материала (Vicryl (Викрил) 2/0) у 9 (17,0 %) пациентов наблюдали снижение гемоглобина в среднем на $34,9 \pm 3,92$ г/л (на 23,0 % от среднего показателя), что мы связываем с кровотечением из шовной линии ДПК в результате травмирования периульцерозного воспалительного инфильтрата шовным материалом.

Клинический пример 1. Пациент И., 42 лет (медицинская карта пациента 4809) доставлен бригадой скорой медицинской помощи и госпитализирован в хирургическое отделение ГБУ РД «РКБСМП» через 30 часов после начала сильных болей в животе. В анамнезе гепатит С. При УЗИ брюшной полости обнаружено 400 мл мутного выпота, на обзорной рентгенограмме в вертикальном положении пациента диагностирован пневмоперитонеум. После предоперационной подготовки выполнена операция: лапароскопическое ушивание перфоративной язвы передней стенки ДПК диаметром 3 мм тремя эндошвами викрилом 2/0 и перитонизацией шовной линии прядью большого сальника в условиях разлитого гнойно-фибринозного перитонита в токсической стадии. В послеоперационном периоде по страховочному дренажу наблюдалось геморрагическое отделяемое до 60 мл со сгустками. При УЗИ начальной части наблюдалось растяжение просвета ДПК содержимым, а вокруг неё визуализировалась полоска жидкости. Уровень С-реактивного белка составил 289,6 мг/л. Гемоглобин снизился со 129 до 117 г/л (на 9,3 %). Консервативная терапия в течение 19 койко-дней привело к улучшению состояния пациента.

В 3 (15,0 %) случаях кровотечение из шовной линии было диагностировано при ушивании перфорации язвы желудка (2) и в одном — ушивании перфорации язвы гастроэнтероанастомоза. В 2 (3,4 %) случаях наблюдалась несостоятельность швов после ушивания перфоративной язвы ДПК, один (1,7 %) из них с летальным исходом пациента 75 лет с разлитым перитонитом.

Клинический пример 2. Пациент А., 75 лет (медицинская карта пациента 4552) 22.04.2025 г. в 01 ч 50 мин доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ГБУ РД «РКБСМП» через 72 часа после начала интенсивных болей в животе, госпитализирован в хирургическое отделение. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2, не контро-

лируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, нефростомия по поводу заболевания правой почки. При УЗИ брюшной полости диагностировано наличие мутного выпота с фибрином до 800 мл, расширение петель тонкой кишки, отсутствие перистальтики и пневматизацию толстой кишки с маятникообразной перистальтикой. По результатам общего анализа крови анемия тяжелой степени, гемоглобин 63 г/л, лейкоцитоз — $23,0 \times 10^9$ /л, мочевины 23,2 ммоль/л, креатинин 413 мкмоль/л, общий белок — 42,0 г/л. После предоперационной подготовки выполнена диагностическая лапароскопия, конверсия, ушивание перфоративной язвы передней стенки ДПК диаметром 10 мм с периульцерозным воспалительным инфильтратом 15 мм по Оппелю-Поликарпову, лаваж и дренирование брюшной полости. Перитонеальный индекс Мангейма 32 балла. Центральное венозное давление составило 20 мм вод. ст. После операции пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. На 3 сутки послеоперационного периода состояние пациента ухудшилось, а по дренажам из брюшной полости стало поступать мутное геморрагическое отделяемое, что расценили как несостоятельность швов ушитой язвы. Консилиум рекомендовал программированную санацию брюшной полости, от которой родственники отказались и пациента забрали домой.

С целью профилактики представленных выше осложнений раннего послеоперационного периода после ушивания перфоративной язвы нами предложен назодуоденальный зонд собственной конструкции (патент РФ RU 2 581 709 С2 «Способ профилактики послеоперационных осложнений при ушивании перфоративной язвы луковицы двенадцатиперстной кишки»). Сущность нашего способа заключается в герметизации шовной линии после ушивания язвы для профилактики несостоятельности швов, кровотечения из шовной линии передней и «зеркальной» язвы задней стенки в дозированной компрессии пластин «Тахокомб» к проблемным зонам. Зонд с надувной манжетой через носовую ход, пищевод и желудок вводили в ДПК при лапароскопии под контролем видеодуоденоскопа, а при открытой операции — оперирующего хирурга. После локализации баллона в проекции перфорации язвы осматривали заднюю стенку ДПК. При наличии «зеркальной» язвы на её поверхность укладывали пластину «Тахокомб» размерами, превышающими патологический очаг во все стороны на 10 мм. Затем на переднюю поверхность баллона со стороны слизистой оболочки ДПК в проекции пер-

форации устанавливали пластину «Тахокомб» размерами, превышающими размеры шовной линии передней стенки ДПК. Затем область перфорации ушивали серозно-мышечно-подслизистыми узловыми швами. После завязывания швов раздували баллон назоинтестинального зонда до умеренной компрессии пластины «Тахокомб» по линии швов со стороны просвета ДПК до увеличения её начального диаметра в области манжеты не более чем на $\frac{1}{4}$ исходного. В раннем послеоперационном периоде зонд нашей конструкции позволяет обеспечить локальный гемостаз из язвы задней стенки, гемостаз и герметичность шовной линии передней стенки ДПК, а также декомпрессию тонкой кишки при паралитической кишечной непроходимости в условиях перитонита путём эвакуации её содержимого наружу с целью снижения внутрипросветного давления. Разработанный способ обеспечивает профилактику послеоперационных осложнений за счет герметизации швов, надежного гемостаза из шов-

ной линии и «зеркальной» язвы, эффективного дренирования и декомпрессии тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде.

Нашими экспериментальными исследованиями [19] на собаках было убедительно доказано, что раздувание баллона назоинтестинального зонда в просвете тонкой кишки до увеличения её наружного диаметра не более $\frac{1}{4}$ от первоначального соответствует внутрипросветному давлению $20,5 \pm 3,4$ мм рт. ст., что не приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии её стенки в результате адаптации кровотока стенки кишки к локальному растяжению. Также было достоверно установлено, что нарушение кровотока в кишечной стенке с некрозом регистрировали при внутрипросветном давлении более 40 мм рт. ст.

В табл. 4 представлены данные по восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде у пациентов контрольной и основной групп.

Таблица 4

Динамика восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта пациентов контрольной и основной групп

Table 4

Dynamics of recovery of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in patients in the control and main groups

Группы пациентов	Купирование вздутия живота (в сутках)	Сроки отхождения газов (в сутках)	Самостоятельный стул (в сутках)	Средний койко-день
Контрольная	$3,62 \pm 0,22$ 95 % ДИ (4,05–3,19)	$4,19 \pm 0,23$ 95 % ДИ (3,74–4,64)	$5,64 \pm 0,26$ 95 % ДИ (5,13–6,15)	$7,98 \pm 0,26$ 95 % ДИ (7,47–8,49)
Основная	$1,04 \pm 0,04$ 95 % ДИ (1,12–0,96)	$1,11 \pm 0,24$ 95 % ДИ (0,64–1,58)	$4,82 \pm 0,25$ 95 % ДИ (4,31–5,33)	$6,95 \pm 0,38$ 95 % ДИ (6,18–7,72)
р-значение	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Данные, представленные в табл. 4 указывают на более раннее купирование послеоперационного пареза у пациентов основной группы, при лечении которых использовали зонд нашей разработки с компрессией пластины «Тахокомб», что позволяет предупредить не только гипоксию кишечной стенки, но и воздействие не только токсичного, но и инфицированного кишечного содержимого на репаративные процессы в области шовной линии ДПК.

Результаты наших исследований также показали, что у пациентов основной группы после ушивания перфоративной язвы не наблюдали случаев кровотечения из «зеркальной» язвы и шовной линии, а также

несостоятельности швов ДПК после ушивания или иссечения перфоративной язвы, что позволяет обеспечить ускоренную реабилитацию пациентов после хирургического лечения перфоративной язвы в условиях перитонита, осложненным парезом кишечника.

В контрольной группе пациентов умерли 2 (2,0 %) пациента после операции ушивания ПЯ ДПК. Причиной смерти послужил разлитой гнойно-фибринозный перитонит, осложнённый септическим шоком и полиорганной недостаточностью в результате поздней обращаемости за экстренной хирургической помощью. В основной группе пациентов летальных случаев не наблюдали.

Ограничения исследования / Study limitations

При интерпретации результатов настоящего исследования необходимо учитывать ряд методологических ограничений, которые могут влиять на обоснованность и генерализуемость полученных выводов.

Во-первых, ретроспективный дизайн исследования является основным ограничением. Анализ основан на данных медицинской документации пациентов, оперированных в разные временные периоды, что неизбежно сопряжено с риском систематических ошибок, связанных с неполнотой или неоднородностью первичной документации. В отличие от проспективных исследований, ретроспективный дизайн не позволяет полностью контролировать все потенциально значимые факторы, влияющие на исходы, включая нюансы предоперационной подготовки, анестезиологического пособия и послеоперационного ведения пациентов.

Во-вторых, отсутствие рандомизации является ключевым ограничением, ограничивающим доказательную силу выводов. Распределение пациентов в контрольную и основную группы не было рандомизированным, а выполнялось на основе клинических решений хирургов и доступности нового зонда в конкретный период времени. Это создаёт риск селекционного смещения (selection bias), поскольку различия в исходах между группами могут быть частично обусловлены не только применением нового метода, но и исходными различиями в характеристиках пациентов, тяжести состояния или сопутствующей патологии. Наличие статистически значимых различий по полу между группами (94,3 % мужчин в контрольной против 75,8 % в основной) подтверждает наличие дисбаланса, который не был полностью нивелирован при анализе.

В-третьих, малый объём выборки, особенно в основной группе (33 пациента), ограничивает статистическую мощность исследования. Это не позволяет с высокой достоверностью выявить различия в частоте редких осложнений, а также выполнять многофакторный анализ для коррекции влияния мешающих факторов (confounders). Отсутствие осложнений в основной группе может быть связано не только с эффективностью метода, но и с недостаточной мощностью выборки для обнаружения таких событий, особенно учитывая их относительно низкую частоту в контрольной группе (например, несостоятельность швов — 3,8 %).

В-четвёртых, отсутствие стандартизированного протокола ведения пациентов в послеоперационном периоде могло повлиять на сравнимость результатов. Хотя хирургическая техника и применение зонда были унифицированы, тактика инфузионной терапии, антибиотикопрофилактики и сроки активизации пациентов могли варьировать в зависимости от дежурной бригады, что создаёт дополнительную вариабельность.

В-пятых, исследование выполнено на базе одного региона (Республика Дагестан) с определёнными особенностями организации экстренной хирургической помощи, что ограничивает внешнюю валидность (generalizability) результатов и их применимость к другим популяциям и учреждениям с иным уровнем оснащения и кадрового потенциала.

В-шестых, отсутствие объективных критериев оценки некоторых исходов, например, степени выраженности пареза кишечника или интенсивности болевого синдрома, могло внести элемент субъективизма в оценку эффективности вмешательства.

Наконец, мы не проводили коррекцию на множественные сравнения (multiple testing correction), что теоретически могло привести к завышению вероятности обнаружения ложноположительных результатов, хотя основной акцент в работе сделан на клинически очевидные осложнения (кровотечение, несостоятельность швов, летальность), которые не требуют сложной статистической обработки для констатации факта.

Таким образом, представленные результаты следует рассматривать как обогащающие данные пилотного исследования, требующие подтверждения в крупных проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях. Несмотря на отмеченные ограничения, полученные клинические результаты свидетельствуют о потенциальной эффективности разработанного эндюлюминального способа профилактики послеоперационных осложнений, что создаёт обоснование для планирования дальнейших исследований с более строгим дизайном.

Заключение / Conclusion

Несмотря на снижение удельного веса пациентов с перфоративной язвой среди экстренной хирургической патологии органов брюшной полости за последние годы, остаётся высоким показатель поздней госпитализации пациентов, в особенности паци-

ентов пожилого и старческого возраста с тяжёлой сопутствующей патологией, что и служит не только причиной развития послеоперационных осложнений, но и летального исхода. Усиление не только санитарно-просветительской работы среди населения, но и качественная диспансеризация пациентов с язвенной болезнью, усиление контроля за приёмом нестероидных противовоспалительных и антитромбоцитарных препаратов, гормональных препаратов, энергетических напитков позволит снизить частоту осложнений язвенной болезни среди населения. Но-

вые технологии профилактики послеоперационных осложнений ушивания перфоративной язвы ДПК с применением многофункционального зонда нашей разработки, позволяющие обеспечить компрессию проблемных зон пластиной «Тахокомб» в сочетании с энтеральной декомпрессией позволяет существенно улучшить результаты хирургического лечения пациентов перфоративной язвой ДПК, позволяют не только повысить экономическую эффективность лечения, но и существенно ускорить реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. Абдулжалилов М. К. — концепция и дизайн исследования; Саиддибиров Ш. М. — сбор, обработка, анализ материала, написание и редактирование текста.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдулжалилов Магомед Курбанович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», Махачкала, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kurbanovichmz@mail.ru

Саиддибиров Шамиль Магомедович — врач-хирург ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», Махачкала, Российская Федерация

e-mail: Drshamil@mail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2520-0765

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work. Abdulzhalilov M. K. — concept and design of the study, Saiddibirov Sh. M. — collection, processing, analysis of the material, writing and editing of the text.

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Magomed K. Abdulzhalilov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Development with a Course in Endoscopic Surgery and Transfusiology, Dagestan State Medical University; Republican Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Makhachkala, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kurbanovichmz@mail.ru

Shamil M. Saiddibirov — surgeon, Republican Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Makhachkala, Russian Federation

e-mail: Drshamil@mail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2520-0765

Список литературы / References

- Макаревич Е.И., Кудло В.В., Жук И.Г. Способов закрытия перфоративного отверстия язв желудка и двенадцатиперстной кишки. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2023;2:112-117. DOI: 10.25298/2616-5546-2023-7-2-112-117 [Makarevich E.I., Kudlo V.V., Zhuk I.G. Methods for closing perforated openings of gastric and duodenal ulcers. *Hepatology and gastroenterology*. 2023;2:112-117. (In Russ.)].
- Уханов А.П., Захаров Д.В., Жилин С.А., и др. Лапароскопическая технология лечения прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(8):100-109. [Ukhanov AP, Zakharov DV, Zhilin SA, et al. Laparoscopic treatment of perforated gastroduodenal ulcers. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(8):100-109. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2023081100.
- Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Петухов В.А. Хирургическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных распространённым перитонитом: лапаротомия или лапароскопия? (Сообщение 1). *Эндоскопическая хирургия*. 2019;25(3):51-58. Doi: 10.17116/endoskop20192503151 [Sazhin AV, Ivakhov GB, Stradymov EA, Petukhov VA. Surgical treatment of perforated peptic ulcers complicated by diffuse peritonitis: laparotomy or laparoscopy? (Part 1). *Endoscopic Surgery = Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019;25(3):51-58. (In Russ.)].
- Ярцев П.А., Кирсанов И.И., Тетерин Ю.С., и др. Эндоскопическое лечение гастродуоденальных перфораций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(4):61-64. doi: 10.17116/hirurgia202004161 [Yartsev PA, Kirsanov II, Teterin YuS, et al. Endoscopic treatment of gastroduodenal perforations. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(4):61-64. (In Russ.)].
- Pansa A., Kurihara H., Memon M.A. Updates in Laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer disease: state of the art und future perspectives. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2020;5:5. DOI: 10.21037/ales. 2019.11.03.
- Вачёв А.Н., Корытцев В.К., Антропов И.В., Козлов А.А. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(9):42-45. doi: 10.17116/hirurgia2018090142 [Vachev AN, Koryttsev VK, Antropov IV, Kozlov AA. Why should we refuse simple suturing of duodenal ulcer complicated by perforation? *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(9):42-45. (In Russ.)].
- Подолужный В.И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(1):73-79. [Podoluzhnyi V.I. Current concepts of etiology, diagnosis, and surgical treatment of perforated duodenal ulcer. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(1):73-79. (In Russ.)].
- Seelig MH, Seelig SK, Behr C, Schönleben K. Comparison between open and laparoscopic technique in the management of perforated gastroduodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Sep;37(3):226-9. doi: 10.1097/00004836-200309000-00007.
- Уханов А.П., Захаров Д.В., Жилин С.А. и др. Экстренная лапароскопия при лечении перфоративных гастродуоденальных язв. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(12):61-67. doi: 10.17116/hirurgia202212161 [Ukhanov AP, Zakharov DV, Zhilin SA, et al. Emergency laparoscopy in the treatment of perforated gastroduodenal ulcers. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(12):61-67. (In Russ.)].
- Сажин И.В., Хрипун А.И., Саликов А.В. и др. Морфологическое обоснование лапароскопического способа ушивания прободной язвы желудка с формированием прикрытой перфорации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(4):27-33. doi: 10.17116/hirurgia202204127 [Sazhin IV, Khripun AI, Salikov AV, et al. Morphological substantiation of laparoscopic suturing of stomach ulcer with formation of a covered perforation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(4):27-33. (In Russ.)].
- Zhou C, Wang W, Wang J, et al. An Updated Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Repair for Perforated Peptic Ulcer. *Sci Rep*. 2015 Sep 9;5:13976. doi: 10.1038/srep13976.
- Клинические рекомендации «Прободная язва» (одобрены Минздравом России), 2021. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-probodnaja-jazva-utv-minzdravom-ros-sii/> [Clinical guidelines "Perforate ulcer" (approved by the Ministry of Health of Russia), 2021. (In Russ.)].
- Панин С.И., Суворов В.А., Быков А.В., и др. Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022;181(3):20-27. Doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-3-20-27 [Panin S.I., Suvorov V.A., Bykov A.V., et al. Prognostic role of comorbid status in estimation of surgical treatment results in patients with perforated ulcer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(3):20-27. (In Russ.)].
- Панин СИ, Пузикова АВ, Линченко АА, и др. Лечение прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях поздней госпитализации. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2025;22(1):47-51. doi: 10.19163/2658-4514-2025-22-1-47-51 [Panin SI, Puzikova AV, Linchenko AA, et al. Treatment of perforated peptic gastric and duodenal ulcers in conditions of late admission. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2025;22(1):47-51.].
- Цацаев ХМ, Алипов ВВ. Современные способы малоинвазивного хирургического лечения перфораций желудка. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;5(1):207-212. doi: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-207-212 [Tsatsaev HM, Ali-pov VV. Modern methods of minimally invasive surgical treatment of stomach perforations. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;5(1):207-212. (In Russ.)].
- Юсупова Н.А. Функциональные изменения желудка под влиянием энергетических напитков и их коррекция. *Журнал академических исследований нового Узбекистана*. 2024;1(4):24-28. [Yusupova N.A. Functional changes in the stomach under the influence of consequences and their correction. *Journal of Academic Research of the New Uzbekistan*. 2024;1(4):24-28. (In Russ.)].
- Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Барламов П.Н., Рочев В.П. Клиническая характеристика больных с сочетанным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(6):19-22. [Kravtsova T.Yu., Shchekotov V.V., Barlamov P.N., Rochev V.P. Clinical characteristics of patients with arterial hypertension associated with peptic duodenal ulcer after acute gastrointestinal bleeding. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(6):19-22. (In Russ.)].
- Tacheci I, Bures J. Gastroduodenální vředová choroba u diabetika [Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus]. *Vnitr Lek*. 2011 Apr;57(4):347-50. Czech.
- Абдулжалилов М.К. Пути повышения надежности тонкокишечного анастомоза при непроходимости и перитоните. Автореферат диссертации на соискание д.м.н., Махачкала. 2004 г. 266 с. [Abdulzhaliylov M.K. Ways to improve the reliability of small intestinal anastomosis in cases of obstruction and peritonitis. Abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, Makhachkala. 2004, 266 p.].



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.clinvest.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



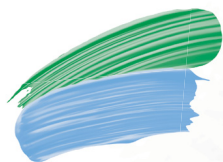
Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

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



Артлегия

олокизумаб

ИСКУССТВО
В КАЖДОМ
ДВИЖЕНИИ



www.artlegia.com



Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита^{1,2}, блокирующий цитокин, а не рецептор^{1,3,4}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-№(008886)-(РГ-РУ) от 17.02.2025, переоформление РУ, внесение изменений в инструкцию от 12.11.2025 <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx> 27.01.2026

² Данные FDA's National Drug Code Directory <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory> - перечень препаратов, зарегистрированных в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (доступ 02.02.2026)
Данные EMA https://www.ema.europa.eu/en/search?keywords=anyword&f%5B0%5D=ema_med_status%3Aauthorised&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B3%5D=ema_search_custom_entity_bundle%3A001_ema_medicines_and_related&f%5B4%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&f%5B5%5D=ema_therapeutic_area_mesh%3AArthritis%2C%20Rheumatoid - зарегистрированные препараты на портале Европейского агентства по лекарственным средствам для терапии ревматоидного артрита (доступ 02.02.2026)

³ Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *Mabs*. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шой С., Борн Т., Майер С., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Поппуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рэпекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

⁴ Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май)

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов. Код АТХ: L04AC23

Показания к применению:

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

Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез), наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, приём иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата; у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью

Побочное действие: очень часто: повышенная активность АЛТ, часто: латентный туберкулез, фарингит, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция мочевыводящих путей, конъюнктивит, Herpes Zoster, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипертензия, диарея, боль в животе, повышенная активность АСТ, печеночных ферментов, трансаминаз, повышенные показатели ФПП, прямого и непрямого билирубина, сыпь, дерматит, скелетно-мышечная боль, реакции в месте инъекции, повышение уровня ГГТ. АЛТ – аланинотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гаммаглутамилтрансфераза; ФПП – функциональные пробы печени

Срок годности: 3 года

По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться по тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1500; e-mail: safety@rpharm.ru

Держатель регистрационного удостоверения: Российская Федерация, АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Телефон: +7 (495) 956-79-37. Факс: +7 (495) 956-79-38. Электронная почта: info@rpharm.ru

Претензии потребителей направлять по адресу: Российская Федерация, АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Телефон: +7 (495) 956-79-37. Факс: +7 (495) 956-79-38. Электронная почта: info@rpharm.ru

Производитель: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО НА ОЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ И В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗДАНИЯХ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ/ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

PRIMO-300126001
09.02.2026



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

