Профессиональная медицинская
Ассоциация клинических фармакологов
Санкт-Петербурга

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

XXI МЕЖДУНАРОДНОГО НАУЧНОГО КОНГРЕССА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

15–17 ОКТЯБРЯ 2026 ГОДА



«Золотая Осень»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОО «Профессиональная медицинская Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Правительство Санкт-Петербурга

СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»

СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ «ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

XXI Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия»

Санкт-Петербург

15–17 октября 2026 года

Под общей редакцией
А.К. ХАДЖИДИСА

ИЗДАТЕЛЬСТВО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2026

ББК 52.8
Р12

Р12 Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XXI Международного научного конгресса. Санкт-Петербург 15–17 октября 2026 г. / под общей редакцией А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2026. – ??? с.

ISBN 978-

Сборник материалов XXI международного научного конгресса со-держит обобщенные результаты деятельности специалистов в различных областях медицины, но преимущественно в области рациональной фарма-котерапии, клинической фармакологии.

Адресован врачам всех специальностей, а также другим участникам сферы лекарственного обращения.

ББК 52.8

ISBN 978-

© Коллектив авторов, 2026
© Изд-во СПбГЭУ, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Абрамов В.В., Подзолков В.И., Ших Е.В. Влияние комбинации азилсартана медоксомила и амлодипина на сосудистую жёсткость у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением 10

Абрамов В.В., Подзолков В.И., Ших Е.В. Влияние полиморфизма rs4646994 гена ACE на динамику амбулаторного артериального давления при терапии азилсартана медоксомилом и амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением 11

Амини С., Марачев М.П. Энхансеры неинвазивной нейромодуляции: роль лекарственных средств и биологически активных добавок в повышении эффективности транскраниальной стимуляция постоянным током 13

Андержанова А.А., Котова Д.П., Мелёшкина Ю.А., Лукина М.В., Балалаева М.А., Журавлева М.В., Яковлев С.В. Оценка безопасности психотропной терапии методом глобальных триггеров . . . 16

Андреев С.С., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Исаев Т.К., Медведев П.Е., Кувырдин Д.А. Исследование случаев эмфизематозного пиелонефрита в многопрофильном стационаре . . . 19

Артамонова Н.Г., Смирнова В.В., Горячев А.А. Вопросы лекарственной безопасности при ведении пациентов с трансплантированной почкой 22

Артюх Т.Н., Таубэ А.А. Организационно-методическое обоснование положения о межфункциональной комиссии по интегрированной оценке рисков качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов 25

Батракова Т.В., Русакова Ю.И., Осипова Н.А., Шелепова Е.С., Зазерская И.Е. Персонализированная антибиотикопрофилактика послеродового эндометрита у пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией: сравнительная оценка интраоперационных факторов риска и лабораторных маркеров 28

Безиева Х.А., Кантемирова Р.К., Воротынов Ю.А., Фидарова З.Д., Орешко Л.С. Возрастная трансформация инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в условиях расширения возможностей медикаментозного и эндоваскулярного лечения 31

Беляева А.В., Жданова М.А. Периоперационный менеджмент эндокринных пациентов: от рисков к персонализированной тактике . . 34

Бибик Е.Ю., Бочев А.В. Эмбриотоксические свойства новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов — производных цианотиоацетамида . . 37

Бонцевич Р.А., Орлова З.Е., Жданова О.А., Кондусова Ю.В., Завиткевич Г.И. Исследование KINCAP-PED: предпочтения врачей в вопросах фармакотерапии ОРВИ 40

Бурбелло А.Т., Федоренко А.С., Покладова М.В. Взаимодействие Омега-3 Полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов. Польза и риск для ребёнка 43

Василевский И.В. Фактор активации b-клеток (baff) — терапевтическая мишень при лечении аутоиммунных заболеваний 46

Василевский И.В. Влияние ингаляционных глюкокортикоидов на эпителиальный барьер дыхательных путей при бронхиальной астме . . . 48

Василевский И.В., Рубан А.П., Скепьян Е.Н. Депемокимаб — новый вариант среди биологических препаратов для лечения аллергических заболеваний 51

Вистовская Н.В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде. 54

Воротынов Ю.А., Кантемирова Р.К., Пономаренко Г.Н. Гериатрические аспекты персонализации физической реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца и остеоартритом крупных суставов нижних конечностей. 57

Галанкин Н.А., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Влияние полиморфных вариантов гена CYP2C19 на эффективность и безопасность противоэпилептической терапии при фармакорезистентной эпилепсии у детей. 59

Гелеван И.И., Объедкова Н.Ю., Маль Г.С. Инновационные подходы к оценке прогностической роли конечных продуктов гликирования в определении остаточного риска у больных ИБС 61

Георгиева К.С., Павлова С.И. Фармакогенетика CYP2C19 и ABCB1 у пациентов-чувашей с острым коронарным синдромом. 65

Горбачева А.А., Ни О.Г. Организация фармаконадзора в многопрофильном стационаре: трудности и достижения 68

Громова Г.А., Жучкова С.М. Межлекарственные взаимодействия при лекарственной терапии рака предстательной железы 70

Громова Г.А., Михайлов А.С., Хайми В.Д. Полипрагмазия в реанимации: не враг, а вызов для команды. 73

Громова Г.А., Хайкичева Г.В., Ворошилова А.Ю., Патюнина Т.А., Иванисенко М.А., Тирских А.В., Шахова Н.Н. Разработка и внедрение локального клинического протокола профилактики и лечения лучевых реакций: опыт онкологического диспансера 80

Гусейнова З.Н., Умуткузина Д.А., Яковлев С.В., Петрушев Н.К. Инфекции у пациентов терапевтического отделения: распространенность, этиология и эффективность антимикробной терапии. 84

Дедюшко Г.В. Инструменты управления антимикробной терапией 86

Дуданова О.П., Родина А.С., Шубина М.Э., Курбатова И.В. Альбумин в патогенезе и лечении декомпенсированного цирроза печени 89

Дыдышко В.Т. Индекс накопления продуктов липидов у лиц трудоспособного возраста с гипертриглицеридемией 93

Жукова О.В. Терапевтический лекарственный мониторинг противоэпилептических средств в реальной клинической практике у детей: возможности и ошибки 96

Журавлева М.В., Каменева Т.Р., Жданова М.А. Развитие системы фармаконадзора в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы 98

Завиткевич Г.И. Многоцентровый анализ знаний студентов-медиков о фармакотерапии 2 ступени астмы 100

Зарафьянц Г.Н. Метадоновая интоксикация как триггер нейроэндокринных нарушений: судебно-медицинский и клинический аспекты . 103

Зенин Г.С. Эффективность противомикробного пептида PR-39 в местном лечении огнестрельных ран 106

Золотухина Я.В., Хороших Н.В., Батищева Г.А. Роль микронизированного прогестерона в снижении риска плацента-ассоциированных осложнений у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию во время беременности 108

Иванова М.А., Загородникова К.А. Тренды использования линезолида в 2019-2025 годах: динамика, сегментация и влияющие факторы 111

Ившина Д.Д., Объедкова Н.Ю., Маль Г.С. Эффективность каскадной гиполипидемической терапии в достижении целевых уровней ХС-ЛПНП у группы пациентов с ишемической болезнью сердца 114

Искалиева А.Р., Анохина Е.М., Пачулия З.В. Превалентность лекарственно-индуцированного тиреоидита у онкологических пациентов, получающих таргетную терапию 117

Кадамбаев Б.Б., Курбанова Н.Н. Влияние сальвифолина на динамику артериального давления и частоты пульса при экспериментальном метаболическом синдроме 120

Каменева Т. Р. Современная концепция послеоперационного обезболивания 122

Кветной И.М., Миронова Е.С. Коронарное стентирование: молекулярные мишени таргетной профилактики рестеноза 125

Кенкишвили А.О., Арутюнян М.Э., Максимов М.Л. Сравнительная оценка безопасности и переносимости пемвидутида и лираглутида как представителей разных поколений агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептиды-1 127

Шамина О.М., Кетова Г.Г., Золотова Е.Ю., Никитина Е.Е. Фармаконадзор в многопрофильном стационаре: анализ нежелательных реакций в реальной клинической практике 130

С Клименко А.А., Косилов С.С. овременные подходы к скринингу и лечению психических расстройств у пациентов с муковисцидозом . 133

Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Позъякина С.С., Халапханова Ю.А. Рациональное назначение фармакотерапии с учетом динамики устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам . . 135

Крюков А.В., Каменева Т.Р. Периоперационная тактика антикоагулянтной терапии у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты 138

Кузнецова Д.А., Сергеев А.С., Дыдышко В.Т. Структурно-функциональные параметры миокарда у лиц молодого возраста с разным уровнем триглицеридов сыворотки крови натощак 141

Ларюшкина Е.Д., Каменева Т.Р. Периоперационное ведение пациентов с анемией 145

Лискер А.В., Дора С.В. Сравнительное влияние пероральной и трансдермальной менопаузальной гормональной терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза печени в постменопаузе 148

Литвинова Т.И., Лазаревич С.Н., Живушко Т.А., Глуткина Н.В., Янович Р.В. Лекарственно-индуцированное иммуноопосредованное поражение легких: случай из практики 151

Ломакина Н.В., Строев Ю.И. Коморбидная аутоиммунная патология: псориаз и тироидит хасимото 153

Лукаш У.В., Власова А.В. Принципы персонализации терапии у детей в реальной практике на основе фармакогенетики и фармакокинетики . 157

Макарова А.А., Бородзенко Д.А. Мидазолам для профилактики ажитации и делирия пробуждения после анестезии севофлураном у детей: нарративный обзор 160

Макарова Т.А., Загородникова К.А., Яковлев А.Н., Новикова А.И., Лучкина Н.С. Лекарственные взаимодействия в лечении ОКС — распространенность и влияние на значимые события 162

Макарова О.В., Родионова А.Ю., Столов С.В. Вопросы лечения множественной миеломы у больных серебряного возраста. 165

Максимов М.Л., Кенкишвили А.О. Ожирение у детей: безопасность, эффективность и целесообразность терапии 168

Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Хлямов С.В. Потенциал применения нефиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов для коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии в эксперименте 170

Маслова А.Ю., Строев Ю.И. Аутоиммунное семейное бесплодие. . . . 173

Нарзикулов Р.А., Антонова А.М., Заспа Е.П., Рустамов Б.Р. Диагностика отравлений барбитуратами. 178

Нечукин Г.Р., Батищева Г.А., Перова Н.Н. Регистрация серьезных нежелательных реакций метотрексата в клинической практике 180

Ни О.Г., Горбачева А.А. Периоперационная антибиотикопрофилактика как элемент хирургической безопасности . 183

Овчинникова У.Н., Новицкая Т.А., Строев Ю.И. Внелёгочные проявления синдрома evali: от сердечно-сосудистой до нейроэндокринной системы. 186

Орешко Л.С., Кантемирова Р.К., Саликова С.П., Орешко А.Ю., Синица А.В. Возрастные особенности клинических проявлений целиакии и возможности коррекции кишечной диспепсии у пациентов старшего возраста 190

Пуцман Г.А., Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ченкуров М.С. Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных 192

Рагузин Е.В., Домантович А.В. Оценка влияния внутримышечного введения атропина или ипратропия бромида на показатели функции внешнего дыхания у крыс 195

Разумовская А.А., Фоминых С.Г., Соколова Т.Ф., Шукиль Л.В., Бойков А.А., Трубина Л.В. Мониторинг закупок и использования антибактериальных препаратов в многопрофильном стационаре в динамике шестилетия 199

Родионова А.Ю., Макарова О.В., Столов С.В. Особенности лечения метаболического синдрома у больных пожилого и старческого возраста 202

Савищева А.А., Леонидова К.О., Маль Г.С. Последовательная эскалация гиполипидемической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными коморбидными фенотипами 205

Самуилова А.А., Солёнова Е.А., Барсукова Е.В. Клинический случай развития когнитивного расстройства у пациентки со злокачественным новообразованием молочной железы на фоне химиотерапии доцетаселом и циклофосфамидом 208

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Мещерякова А.С., Лешенкова Е.В. «Тройная» ингаляционная терапия в лечении хронических обструктивных заболеваний легких (бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких) 211

Соболевская П.А., Черешнев В.А., Чурилов Л.П. Нейроиммуноэндокринная дисрегуляция при аутоиммунном тиреоидите: иммунологические механизмы и клинические ассоциации 214

Соколова Т.Ф., Соколов Е.Ю., Емельянов Ю.В., Фоминых С.Г., Разумовская А.А. Пирацетам в лечении когнитивных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы 217

Солёнова Е.А., Барсукова Е.В., Бабаева Э.Г., Петрова А.В., Иванова Э.В. Эволюция микробиологического профиля K. pneumoniae у пациентов многопрофильного стационара в 2019-2025 гг. 221

Сорокин Е.В., Власова А.В. Инструмент EQUAL SCORE ECMM в реальной практике детской клинике 223

Степанов Г.С., Устинова Т.М., Венгерович Н.Г., Юдин М.А. Ингаляционная липосомальная форма антиоксидантов как основа рациональной фармакотерапии отравлений пульмонотоксикантами . . 227

Строев Ю.И., Довгалова А.Г. Преднизолон в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней щитовидной железы 230

Царукян А.А., Батурин В.А., Ляхова Н.Е. Оценка антибиотикорезистентности в многопрофильном детском стационаре 235

Чижевская И.Д., Матюшко Т.С. Криопирин-ассоциированный периодический синдром: случай из практики 238

Чурилов Л.П. Аутакоиды как эндогенные лекарства: всегда ли аутофармакотерапия организма рациональна? 241

Шарофова М.У. Теоретическая и практическая значимость учения Абу Али ибн Сино о диабетогенезе 245

Шевченко Л.И., Алимов Т.Р., Хужахмедов Ж.Д., Каримов Х.Я. Коррекции новым полисахаридными комплексом изменения маркеров окислительного стресса при токсической метгемоглобинемии 248

Шиянов Д.С., Батурин В.А. Лекарственная аллергия у детей (фармакоэпидемиологическое исследование) 250

Уважаемые коллеги!

Перед Вами сборник научных материалов XXI конгресса «Рациональная фармакотерапия», состоявшегося в октябре 2026 года в Санкт-Петербурге. На пленарных и секционных заседаниях конгресса были представлены доклады ученых и врачей разных специальностей, включая клинических фармакологов, представителей законодательной и исполнительной власти, посвященные проблемам лекарственного обеспечения и рациональной фармакотерапии. В рамках нашего форума обсуждались вопросы таких актуальных современных направлений, как доказательная медицина, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, фармакогенетика, персонифицированная медицина и т.п. Сборник материалов конгресса, который Вы держите в руках, содержит обобщенные результаты деятельности специалистов в различных областях медицины, но преимущественно в области рациональной фармакотерапии, клинической фармакологии и, на наш взгляд, будет интересен для врачей всех специальностей, а также других участников сферы лекарственного обращения. Мы надеемся, уважаемые коллеги, что, ознакомившись с опубликованными материалами, Вы лучше увидите достижения и проблемы нашего здравоохранения в части лекарственного обеспечения, а значит, сможете успешнее решать свои профессиональные задач во благо пациента.

Президент конгресса «Рациональная фармакотерапия»
Председатель Правления Ассоциации
клинических фармакологов Санкт-Петербурга
Заведующий отделением клинической фармакологии СПбГБУЗ
«Детский городской многопрофильный клинический
специализированный центр высоких медицинских технологий»,
СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
Хаджидис А.К.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И АМЛОДИПИНА НА СОСУДИСТУЮ ЖЁСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

В.В. Абрамов, В.И. Подзолков, Е.В. Ших
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Введение. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ожирения формирует фенотип высокого сердечно-сосудистого риска, при котором повышение артериальной жёсткости развивается рано и служит независимым предиктором осложнений. Снижение жёсткости рассматривается как самостоятельная терапевтическая цель, выходящая за рамки контроля артериального давления. Комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомила и антагониста кальция амлодипина обладает благоприятным сосудистым профилем, однако её влияние на сосудистую жёсткость у пациентов с АГ и ожирением в реальной клинической практике изучено недостаточно.

Цель работы. Оценить динамику показателей сосудистой жёсткости на фоне 12-недельной терапии комбинацией азилсартана медоксомила и амлодипина у пациентов с АГ и ожирением и охарактеризовать их исходный кардиометаболический профиль.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование длительностью 12 недель включены 106 пациентов европеоидной расы с неконтролируемой АГ (средний возраст 56,5 ± 15,0 года; 54,7 % женщин; медиана индекса массы тела 31,1 кг/м²; ожирение у 76,4 %), получавших азилсартана медоксомил 20→40 мг и амлодипин 5 мг. Исходно и через 12 недель на системе VaSera определяли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI); исходный кардиометаболический статус характеризовали индексами TyG и LAP. Динамику оценивали критерием Вилкоксона.

Результаты. На фоне терапии CAVI значимо снизился с обеих сторон: справа с 7,54 ± 1,44 до 7,34 ± 1,41 (Δ −0,20; 95 % доверительный интервал −0,30…−0,10; $p < 0,001$), слева — с 7,56 ± 1,43 до 7,35 ± 1,41 (Δ −0,21; 95 % доверительный интервал −0,31…−0,11; $p < 0,001$), тогда как лодыжечно-плечевой индекс оставался в пределах нормы. Улучшение сосудистой жёсткости не зависело от категории индекса массы тела ($p = 0,482$) и в полной мере сохранялось у пациентов с ожирением. Исходно медиана индекса TyG составляла 8,8, индекс LAP — 66,6, что отражало выраженную инсулинорезистентность и висцеральное ожирение в когорте.

Выводы. У пациентов с АГ и ожирением, исходно характеризующихся инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением, 12-недельная терапия комбинацией азилсартана медоксомила и амлодипина обеспечивает значимое снижение сосудистой жёсткости независимо от степени ожирения. Это демонстрирует сосудистый эффект комбинации, выходящий за рамки антигипертензивного, и обосновывает её рациональный выбор у больных высокого кардиометаболического риска.

Библиографический список

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117.
2. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912–4018.
3. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. Множественные лики артериальной гипертензии при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5360.
4. Iwai M., Horiuchi M. Role of the renin-angiotensin system in adipose tissue dysfunction. Hypertens Res. 2009;32(6):425–427.
5. Kurtz T.W., Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:133–143.
6. Kurata M., Okura T., Watanabe S., et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by CAVI. Curr Ther Res Clin Exp. 2008;69(5):412–422.
7. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Васюк Ю.А. и др. Диагностика артериальной жёсткости с помощью CAVI. Согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4481.
8. Tavolinejad H., Erten O., Maynard H., Chirinos J.A. Prognostic value of CAVI: a systematic review and meta-analysis. JACC Adv. 2024;3(7):101019.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS4646994 ГЕНА ACE НА ДИНАМИКУ АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛОМ И АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

В.В. Абрамов, В.И. Подзолков, Е.В. Ших

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Введение. Межиндивидуальная вариабельность ответа на антигипертензивную терапию остаётся значимой клинической проблемой, а фармакогенетический подбор препаратов рассматривается как один из путей её преодоления. Наиболее изучен инсерционно-делеционный полиморфизм rs4646994 (I/D) гена ACE, определяющий активность ангиотензинпревращающего фермента и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вместе с тем его роль в ответе на комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением практически не исследована.

Цель работы. Оценить влияние полиморфизма rs4646994 гена ACE на динамику амбулаторного артериального давления (АД) у пациентов с АГ и ожирением на фоне 12-недельной терапии комбинацией азилсартана медоксомила и амлодипина.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 106 пациентов европеоидной расы с неконтролируемой АГ (средний возраст 56,5 ± 15,0 года; медиана индекса массы тела 31,1 кг/м²; ожирение у 76,4 %), получавших азилсартана медоксомил 20→40 мг и амлодипин 5 мг. Суточное мониторирование АД выполняли исходно и через 12 недель. После генотипирования rs4646994 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени влияние генотипа оценивали множественной линейной регрессией с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, длительность гипертензии и исходные значения; вводили поправку Бенджамини–Хохберга на 32 сравнения, а устойчивость связей проверяли анализом чувствительности с включением итоговой дозы азилсартана медоксомила.

Результаты. Целевого офисного АД достигли 82,1 % пациентов, целевого среднедневного АД по данным суточного мониторирования — 79,2 %, независимо от генотипа. При этом D-аллель ACE rs4646994 был связан с более выраженным снижением среднедневного систолического АД: в аддитивной модели $\beta = -2{,}40$ мм рт. ст. на аллель (95 % доверительный интервал −4,03…−0,77; $p = 0{,}005$), а абсолютное снижение составило −17,0 ± 7,1 мм рт. ст. при генотипе D/D против −12,0 ± 5,7 мм рт. ст. при I/I. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость связи; после поправки Бенджамини–Хохберга порог частоты ложных открытий 0,05 не был достигнут (минимальное скорректированное $p \approx 0{,}053$), что определяет её предварительный характер.

Выводы. Комбинация азилсартана медоксомила и амлодипина эффективно снижает амбулаторное АД независимо от генотипа ACE rs4646994, тогда как носительство D-аллеля сопряжено с более выраженным снижением среднедневного систолического давления. Результат поддерживает концепцию фармакогенетической персонализации антигипертензивной терапии и обосновывает её изучение в более крупных когортах.

Библиографический список

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117.

2. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912–4018.

3. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Gorzynska M., Gluba-Brzozka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4709.

4. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. J Clin Invest. 1990;86(4):1343–1346.

5. Rebrova E.V., Shikh E.V. Effect of I/D polymorphism of the ACE gene on the efficacy of ARB therapy. Pharmacy & Pharmacology. 2023;11(6):494–508.

6. Liu M., Yi J., Tang W. Association between ACE gene polymorphism and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2021;22(1):1470320321995074.

7. White W.B., Weber M.A., Sica D., et al. Effects of azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure. Hypertension. 2011;57(3):413–420.

8. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Hypertension. 2000;35(3):844–851.

ЭНХАНСЕРЫ НЕИНВАЗИВНОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ: РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ

С. Амини [1], М.П. Марачев [1,2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва.

[2] Нейроцентр медикопсихологической коррекции и реабилитации, Москва.

Актуальность. Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ)[1], широко применяется при различных психоневрологических нарушениях (например, депрессии, хронической боли, когнитивных нару
шениях и др.). Терапевтический потенциал метода ассоциируется с такими нейробиологическими феноменами как долговременная потенциация (Long-Term Potentiation, LTP) и долговременная депрессия (Long-Term Depression, LTD) которые реализуются при помощи синаптической передачи. Вместе с тем, вызываемые эффекты ТСПТ демонстрируют высокую межиндивидуальную вариабельность: доля респондеров составляет 15–59 % [1]. Поскольку последействия опосредованы NMDA-рецепторами, ионными каналами и ГАМК-ергическим торможением, любые препараты и нутрицевтики, действующие на эти системы, выступают потенциальными энхансерами либо ингибиторами стимуляции — независимо от того, назначены они с этой целью или принимаются по иным показаниям.

Цель работы. Систематизировать данные о влиянии лекарственных средств и биологически активных добавок на нейрофизиологические и клинические эффекты ТСПТ и сформулировать практические следствия для отбора пациентов, выбора протокола и интерпретации результатов стимуляции.

Методы. Нарративный обзор основан на анализе 39 литературных источников (PubMed, Google Scholar, Elibrary). Поиск проводился одним автором по обзорным публикациям и рандомизированным контролируемым исследованиям, опубликованным в период с 2000 по 2025 год. Первоначально отбирались публикации, содержащие в названии аббревиатуру метода tDCS и его модификации. Полученный объем публикаций (более 11000) был обработан при помощи большой языковой модели Claude. Последовательный промтинг приводил к верификации пула публикаций, включающих информацию о влиянии на нейропластичность аугментации ТСПТ каким-либо фармакологическим агентом, биологически активным веществом или пищевой добавкой.

Результаты. Наиболее воспроизводимы данные по серотонинергическим агентам: циталопрам усиливает и продлевает фасилитацию при анодной стимуляции и превращает катодное торможение в фасилитацию, эффект относительно дозонезависим и подтверждён при остром и хроническом приёме [2]. Дофаминергическая модуляция нелинейна: низкая и высокая дозы леводопы устраняют пластичность, средняя инвертирует её направление [3], а блокада D2-рецепторов сульпиридом предотвращает индукцию долговременной потенциации [4]. Таким образом, отсутствие ответа у пациента, получающего антипсихотик, может отражать фармакологическую блокаду механизма пластичности, а не резистентность заболевания. Психостимуляторы консолидируют, но не инициируют эффект:

1. Transcranial direct current stimulation, tDCS

амфетамин продлевает последействия до следующего утра, пропранолол их укорачивает; сочетание анодной стимуляции с метилфенидатом (n = 105) усиливало когнитивный контроль эффективнее изолированной стимуляции [5]. D-циклосерин избирательно продлевает анодную фасилитацию, но в пилотном исследовании при депрессии прироста антидепрессивного эффекта не дал, что отражает разрыв между нейрофизиологическим и клиническим уровнями доказательности. Лоразепам приводит к отсроченному эффектоу долговременной потенциации [6]; ривастигмин устраняет общую фасилитацию коры, усиливая фокальную ассоциативную пластичность («эффект фокусировки») [7]; никотин у некурящих блокирует индукцию долговременной потенциации. Среди нутрицевтиков прямые РКИ имеет только кофеин: комбинация «кофеин 400 мг + анодная стимуляция (2 мА, 20 мин, анод F3)» улучшала результат стимуляции, тогда как изолированная стимуляция значимого преимущества не давала [8]; во втором РКИ (n = 80) комбинация давала более стойкое улучшение исполнительных функций. Для полифенолов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и убихинона имеется лишь ограниченные и противоречивые данные.

Разрозненность данных объясняется различиями в дозировках, несовпадением фармакокинетического пика с окном индукции пластичности, зависимостью направления эффекта от исходного состояния сети, точкой апликации электродов и другими параметрами используемого протокола. Необходимость учитывать таргетные эффекты стимуляции, что можно видеть на примере результатов клинического исследования ELECT-tDCS. В работе продемонстрированы различные профили: стимуляция превосходила плацебо в отношении нарушений сна, эсциталопрам — тревоги и вины [9].

Выводы. 1. Энхансеры способны усиливать, устранять и инвертировать нейропластические эффекты стимуляции; выбор агента требует учёта механизма действия, дозы, времени введения, исходного состояния нейронной сети и типа протокола. 2. Среди энхансеро нейропластичности наибольшую доказательную базу удалось сформировать по эффектам серотонинергическим лигандам, среди нутрицевтиков — кофеин; 3. Антипсихотики с D2-антагонизмом, бензодиазепины, ингибиторы холинэстеразы и курение способны нивелировать эффект стимуляции, что делает учёт медикаментозного статуса обязательным элементом отбора пациентов. 4. Перспективен переход к персонализированной аугментации с учётом фармакогенетического профиля и исходных нейрофизиологических характеристик пациента.

Библиографический список

1. Vergallito A., Feroldi S., Pisoni A., Romero Lauro L.J. Inter-individual variability in tDCS effects: a narrative review // Brain Sciences. 2022. Vol. 12, № 5. P. 522.

2. Nitsche M.A., Kuo M.-F., Karrasch R. et al. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans // Biological Psychiatry. 2009. Vol. 66, № 5. P. 503–508.

3. Monte-Silva K., Liebetanz D., Grundey J. et al. Dosage-dependent non-linear effect of l-dopa on human motor cortex plasticity // The Journal of Physiology. 2010. Vol. 588, № 18. P. 3415–3424.

4. Nitsche M.A., Lampe C., Antal A. et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex // European Journal of Neuroscience. 2006. Vol. 23, № 6. P. 1651–1657.

5. Koyun A.H., Wendiggensen P., Roessner V. et al. Neurophysiological insights into catecholamine-dependent tDCS modulation of cognitive control // Communications Biology. 2025. Vol. 8. Art. 375.

6. Nitsche M.A., Liebetanz D., Schlitterlau A. et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans // European Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 19, № 10. P. 2720–2726.

7. Kuo M.-F., Grosch J., Fregni F. et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex // The Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27, № 52. P. 14442–14447.

8. Sá Filho A.S., Albernaz-Silva T., Inacio P.A. et al. Caffeine combined with tDCS enhances performance in a time-trial CrossFit workout: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Nutrients. 2025. Vol. 17, № 7. Art. 1261.

9. Brunoni A.R., Moffa A.H., Sampaio-Junior B. et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression // The New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 376, № 26. P. 2523–2533.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПСИХОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ ГЛОБАЛЬНЫХ ТРИГГЕРОВ

А.А. Андержанова[1], Д.П.Котова[1], Ю.А. Мелёшкина[1], М.В. Лукина[1], М.А. Балалаева[1], М.В. Журавлева[2], С.В. Яковлев[3]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Актуальность. Сочетание психической и соматической патологии ведёт к полипрагмазии и росту риска нежелательных явлений (НЯ) [1–3], которые стандартные системы фармаконадзора недооценивают. Метод глобальных триггеров (GTT) позволяет активно выявлять НЯ через поиск сигнальных событий в медицинской документации [4].

Цель: оценить частоту, структуру НЯ психофармакотерапии, их связь с полипрагмазией и приемом отдельных препаратов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована 491 история болезни пациентов психосоматического отделения (01.2024–03.2025). Критерии включения: возраст ≥18 лет, госпитализация >3 дней, приём ≥1 психотропного препарата (нейролептики, антидепрессанты, антиконвульсанты, анксиолитики, корректоры экстрапирамидных нарушений). Скрининг проводили по адаптированному списку из 27 триггеров (клинические, лабораторные и ЭКГ-маркеры). Два независимых клинических фармаколога оценивали причинно-следственную связь по шкале Наранжо. При комбинированной терапии для первичного анализа назначали ведущий препарат (основная причина госпитализации, максимальная доза либо первое назначение в данном эпизоде). Для оценки полипрагмазии пациентов стратифицировали по числу одновременно принимаемых психотропов (1, 2, 3, ≥4). Статистическую обработку выполняли с помощью точного критерия Фишера и расчёта отношения шансов с поправкой Холдейна–Энскомба; критический уровень значимости — $p < 0,05$.

Результаты. Согласно данным GTT, полученным на выборке из 491 пациента, хотя бы одно триггерное событие зарегистрировано у 428 человек (87,2 %). В структуре нежелательных реакций доминировали кардиоваскулярные нарушения: удлинение интервала QTc отмечено у каждого четвёртого пациента (25,3 %, 124 случая), ортостатическая гипотензия — у 13,0 % (64 пациента). Антихолинергические эффекты проявлялись острой задержкой мочи (12,4 %, 61 случай) и парезом кишечника (6,5 %, 32 случая). Гематологическая токсичность зафиксирована в виде кровотечений (7,9 %, 39 пациентов), лейкопении (7,3 %, 36 случаев) и тромбоцитопении (2,6 %, 13 пациентов). Неврологические осложнения включали судороги (6,7 %, 33 пациента), экстрапирамидную симптоматику (5,5 %, 27 случаев), нейротоксичность (2,4 %, 12 пациентов) и аспирационный синдром (4,7 %, 23 пациента). Таким образом, наиболее частыми оказались сердечно-сосудистые и антихолинергические расстройства, тогда как гематологические и неврологические нарушения встречались реже.

Назначение двух и более психотропных препаратов одновременно имело место у 266 пациентов (54,2 %). С нарастанием числа препаратов отмечен дозозависимый рост частоты экстрапирамидных нарушений (с 0 % при монотерапии до 10,6 % при трёх препаратах; $p<0,001$), острой задержки мочи (с 0,9 % до 12,7 % при четырёх и более; $p<0,001$) и симптоматической гипотензии (с 0,9 % до 9,4 % при трёх препаратах; $p<0,001$).

Анализ по классам препаратов подтвердил ожидаемые закономерности: нейролептики ассоциировались с двигательными расстройствами, антидепрессанты (в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) — с повышенной кровоточивостью ($p<0,001$), антиконвульсанты и нормотимики — с лейкопенией и тромбоцитопенией. На уровне отдельных действующих веществ были получены новые сигналы безопасности, представленные в таблице 2.

Таблица 2. Новые сигналы безопасности на уровне отдельных препаратов

Препарат (число пациентов)	**Нежелательная реакция**	**Отношение шансов (95 % ДИ)**	**P-value**
Хлорпромазин (n=8)	Тромбоцитопения	86,00 (3,69–2004,73)	0,001
Перициазин (n=10)	Тромбоцитопения	26,50 (2,85–246,60)	0,005
Тригексифенидил (n=35)	Тромбоцитопения	5,86 (1,55–22,12)	0,006
Вальпроевая кислота (n=126)	Лекарственная гипотензия	2,40 (0,98–5,88)	0,044
Прамипексол (n=7)	Нарушения сердечного ритма	21,03 (1,99–222,48)	0,006

На малых выборках (n=6–12) также отмечены сигналы: топирамат — гипотензия и цитопении, леводопа и прамипексол — аритмогенный потенциал. Все находки поисковые, требуют валидации.

Выводы. 1. Метод GTT продемонстрировал высокую информативность в условиях психосоматического стационара. 2. Полипрагмазия показала себя независимым, дозозависимым фактором риска. 3. Получены новые, ранее недостаточно изученные сигналы, которые требуют проверки в проспективных исследованиях с более мощным дизайном.

Библиографический список

1. Петелин ДС, Смолеевский АГ, Волель БА. Психофармакотерапия смешанных аффективных состояний при биполярном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(2):103–8. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124021103

2. Оспанова АВ, Дмитриев АС, Винникова ИН и др. Клиника и дифференцированная психофармакотерапия больных органическим

расстройством личности с психопатоподобным синдромом в условиях принудительного лечения. Психическое здоровье. 2019;(3):36–43.

3. Vaiman EE, Shnayder NA, Khasanova AK, et al. Pathophysiological mechanisms of antipsychotic-induced parkinsonism. Biomedicines. 2022;10(8):2010. https://doi.org/10.3390/biomedicines10082010

3. Gutiérrez-Mendoza LM, Manias E, Nicholson P. Predictive values of trigger tools for identifying adverse events in hospitalized patients using a medical record review: A systematic review. Int J Qual Health Care. 2025;37(4):mzaf119. https://doi.org/10.1093/intqhc/mzaf119

ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ЭМФИЗЕМАТОЗНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

С.С. Андреев [1,2], Р.Н. Трушкин [1,3], Д.С. Кузнецова [1], Т.К. Исаев [2], П.Е. Медведев [2], Д.А. Кувырдин [2]

[1] ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ», г. Москва
[2] ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», г. Москва
[3] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

Введение. Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) представляет собой редкую, жизнеугрожающую форму осложнённой инфекции верхних мочевых путей, характеризующуюся гнойно-некротическим поражением почки с образованием газа в чашечно-лоханочной системе, почечной паренхиме и/или пери- и паранефральных тканях. Основными факторами риска развития ЭП являются сахарный диабет, обструкция мочевых путей, нарушение уродинамики, иммуносупрессия различного генеза.

Цель исследования: оценить клиническое течение, микробиологическую структуру, лечебную тактику и исходы ЭП на основании собственного опыта, а также определить направления оптимизации подходов к ведению пациентов с ЭП.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование 14 случаев ЭП у пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» в 2018–2026 гг. Диагноз ЭП устанавливали на основании клинических данных и результатов лучевой диагностики с визуализацией газа в чашечно-лоханочной системе, паренхиме почки

и/или окружающих тканях. Для оценки распространённости процесса использовали клинико-рентгенологическую классификацию Huang–Tseng. Анализировали демографические характеристики, факторы риска, микробиологические данные, молекулярно-генетические маркеры резистентности, характер хирургического вмешательства и клинические исходы.

Результаты. Среди пациентов преобладали женщины — 12 из 14 (85,7 %); средний возраст составил 53,5 года [34–71 год]. Сахарный диабет с декомпенсацией показателей углеводного обмена был выявлен у 11 из 14 пациентов (78,6 %), обструкция мочевых путей — у 4 из 14 (28,6 %). По классификации Huang–Tseng наиболее часто регистрировали ЭП IV класса — 4 случая (28,6 %); ЭП IIIA и IIIB классов выявлен у 3 пациентов соответственно (по 21,4 %), I и II классов — по 2 случая (по 14,3 %). Наиболее неблагоприятное течение отмечено у пациентов с IV классом ЭП: летальность в данной подгруппе составила 50,0 % — 2 из 4 пациентов. В исследуемой когорте также зарегистрированы два чрезвычайно редких наблюдения ЭП трансплантированной почки и один случай ЭП почки, тотально поражённой опухолевым процессом.

Основными возбудителями ЭП были представители порядка *Enterobacterales* — они были выделены в 13 из 14 случаев (92,9 %). Самым частым патогеном выступала *Escherichia coli* — 10 из 14 случаев (71,4 %); *Klebsiella* pneumoniae была идентифицирована у 2 пациентов, *Proteus mirabilis* — у 1 пациента. В одном случае этиологически значимый возбудитель не был установлен. У 5 из 14 патогенов (35,7 %) выявлена продукция β-лактамаз расширенного спектра: 4 изолята E. coli и 1 изолят K. pneumoniae. При молекулярно-генетическом исследовании наряду с типичными для указанных энтеробактерий генов *blaTEM/blaSHV* выявлен ген *blaCTX-M*. В данной серии наблюдений статистически значимых различий по тяжести течения и исходам между инфекциями, вызванными чувствительными штаммами и продуцентами БЛРС, не выявлено. Вместе с тем высокая доля БЛРС-продуцентов подчёркивает необходимость учёта локального микробиологического мониторинга при выборе стартовой антибактериальной терапии у пациентов с ЭП.

Хирургическое лечение было выполнено всем пациентам. Чрескожная пункционная нефростомия проведена у 9 пациентов (64,3 %), первичная нефрэктомия — у 2 (14,3 %), последовательное применение чрескожного дренирования с последующей нефрэктомией — у 3 пациентов (21,4 %). Летальные исходы зарегистрированы в 3 случаях (21,4 %). Причинами неблагоприятного исхода были неконтролируемое течение инфекционного процесса, сохранявшееся несмотря на этиотропную антибактериальную терапию и хирургическую санацию, а также развитие вторичных осложнений на фоне тяжёлого исходного состояния.

Заключение. В представленной серии ЭП преимущественно развивался у пациентов среднего возраста, чаще у женщин, при этом ведущим предрасполагающим фактором являлся декомпенсированный сахарный диабет. Основными возбудителями были представители порядка Enterobacterales, прежде всего E. coli. Существенную клиническую проблему представляла высокая частота выделения продуцентов БЛРС — 35,7 %, что требует учёта локальной структуры антибиотикорезистентности при выборе эмпирической терапии. В настоящем исследовании не выявлено различий в тяжести течения и исходах ЭП между пациентами, инфицированными чувствительными штаммами и продуцентами БЛРС; однако ограниченный объём выборки не позволяет исключить влияние антибиотикорезистентности на прогноз в более крупных когортах.

Полученные данные подтверждают необходимость ранней диагностики ЭП с использованием компьютерной томографии, индивидуализированного выбора хирургической тактики и назначения антибактериальной терапии с учётом локального профиля резистентности.

Библиографический список

1. Huang J. J., Tseng C. C. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis //Archives of internal medicine. — 2000. — Т. 160. — № . 6. — С. 797-805.

2. Wu S. Y. et al. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis //Tzu Chi Medical Journal. — 2022. — Т. 34. — № . 3. — С. 297-302.

3. Tseng C. C. et al. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis //American journal of kidney diseases. — 2005. — Т. 46. — № . 3. — С. 432-439.

4. Андреев С. С. и др. Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата и собственных поликистозно изменённых почек //Нефрология и диализ. — 2025. — Т. 27. — № . 2. — С. 186-190.

5. Новинский А. А., Зинухов А. Ф. Эмфизематозный пиелонефрит: эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению // Экспериментальная и клиническая урология. — 2020. — № . 5. — С. 100-105.

6. Трушкин Р. Н. и др. Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — Т. 26. — № . 4. — С. 77-89.

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Н.Г. Артамонова [1,2], В.В. Смирнова [2], А.А. Горячев [3]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Трансплантация почки в 21 веке признана наиболее эффективным методом лечения терминальной хронической болезни почек (ХБП). Операция обеспечивает значительное снижение смертности, а также улучшение качества жизни пациентов по сравнению с диализной терапией. Помимо базовой трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии, большинство пациентов получают лекарственные препараты по иным соматическим патологиям, что значительно увеличивает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий из-за одних путей активации действия препаратов (по данным различных исследований, пациенты с трансплантированной почки принимают от 10 до 15 лекарственных препаратов ежедневно). По результатам множественных исследований была выявлена высокая частота взаимодействий, наблюдающаяся при назначении препаратов, влияющих на активность фермента CYP3A4 и транспортера *P-glycoprotein,* которые определяют метаболизм ингибиторов кальциневрина. Таким образом, контроль лечения и предотвращение нефротоксического действия препаратов являются наиболее актуальными темами в вопросах трансплантации почек.

Цель работы. Обобщить современные данные о лекарственной нефротоксичности у реципиентов почечного трансплантата и наиболее опасных группах лекарственных средств, связанных с повреждением трансплантированной почки.

Материалы и методы. Проведен анализ и обобщение актуальных данных научной литературы по теме нефротоксичности лекарственных препаратов, используемых при трансплантации почки.

Результаты. Лекарственная безопасность — одно из основных направлений современной трансплантологии. Каждый пациент после

трансплантации получает длительную комбинированную терапию, включающую иммуносупрессанты, антимикробные препараты, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений минерального обмена и сопутствующих состояний [1,2]. Лекарственно-индуцированное повреждение почек (*drug-induced kidney disease*, DIKD) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной нефрологии и трансплантологии. Согласно консенсусу международной рабочей группы ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*), лекарственные препараты являются причиной до 20–30 % всех случаев острого повреждения почек у госпитализированных пациентов, что существенно снижает статистику выживаемости почечных реципиентов [3,4]. Особое место среди нефротоксичных препаратов занимают ингибиторы кальциневрина. Благодаря высокой эффективности такролимус и циклоспорин остаются основой современной иммуносупрессивной терапии в профилактике острого отторжения, но их применение сопровождается дозозависимой нефротоксичностью, что вносит ограничение в их применение [2,5]. Важно уделять внимание лекарственным взаимодействиям, приводящим к резкому увеличению или снижению концентрации такролимуса в крови. Наиболее клинически значимыми являются сочетания с ингибиторами изофермента CYP3A4, в частности с азольными противогрибковыми препаратами (флуконазол, вориконазол, позаконазол), а также некоторыми макролидными антибиотиками и противовирусными средствами. Наиболее тяжелым проявлением передозировки такролимуса является нейротоксичность. Клиническая картина может варьировать от тремора, головной боли и бессонницы до выраженной энцефалопатии, судорожного синдрома, нарушений сознания и других ассоциированных с применение препарата состояний [6,7]. Практический опыт показывает, что подобные ситуации нередко возникают при госпитализации реципиентов трансплантированной почки в непрофильные стационары, где назначение сопутствующей терапии осуществляется без учета особенностей метаболизма ингибиторов кальциневрина. Наиболее типичным примером является эмпирическое назначение флуконазола без коррекции дозы такролимуса и без проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Терапевтический лекарственный мониторинг (TDM) является одним из наиболее эффективных инструментов профилактики токсичности ингибиторов кальциневрина. Регулярное определение минимальной концентрации (C_0) такролимуса или циклоспорина позволяет своевременно корректировать дозу, снижая риск нефротоксичности и предотвращая недостаточную иммуносупрессию [6,7].

Следует учитывать, что целевые значения концентраций изменяются в зависимости от времени после трансплантации, иммунологического риска пациента и схемы иммуносупрессии.

Заключение. Современные данные говорят о том, что эффективная профилактика лекарственной нефротоксичности невозможна без комплексного подхода, включающего терапевтический лекарственный мониторинг, раннее выявление лекарственных взаимодействий, индивидуализацию дозирования, оценку фармакогенетических особенностей пациента и применение мультидисциплинарных стратегий ведения. В будущем благодаря внедрению новых биомаркеров раннего повреждения почек, развитие фармакогенетически ориентированной терапии и использование цифровых систем поддержки клинических решений будет постепенно достигнута персонализация терапии.

Биографический список

1. Taber DJ, Pilch NA, Bratton CF, McGillicuddy JW, Chavin KD, Baliga PK. Medication errors and adverse drug events in kidney transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. Pharmacotherapy. 2012; 32(12):1053-1060. doi: 10.1002/phar.1145.

2. Hansen CM, Bachmann S, Su M, Budde K, Choi M. Calcineurin Inhibitor Associated Nephrotoxicity in Kidney Transplantation-A Transplant Nephrologist's Perspective. Acta Physiol (Oxf). 2025; 241(5):e70047. doi: 10.1111/apha.70047.

3. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2022; 17(8):1220–1233.

4. Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, Murray PT, Ronco C, Goldstein SL; ADQI 16 workgroup. Drug management in acute kidney disease — Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(2):396-403. doi: 10.1111/bcp.13449.

5. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(12):1897–1908.

6. He J, Yu Y, Yin C, et al. Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review. J Clin Pharm Ther. 2020;45(2):264-269.

7. N. Prasad, V. Veeranki. Pharmacogenomics and Precision Immunosuppression in Kidney Transplantation: Where Do We Stand? Indian Journal of Transplantation. 2025; 19(4): 403-404. 10.4103/ijot.ijot_185_25.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О МЕЖФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОМИССИИ ПО ИНТЕГРИРОВАННОЙ ОЦЕНКЕ РИСКОВ КАЧЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.Н. Артюх, А.А. Таубэ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

Современная фармацевтическая система качества (ФСК) предусматривает управление отклонениями и несоответствующей продукцией, анализ результатов вне спецификации и вне тенденции (OOS/OOT), претензий по качеству, проведение корректирующих и предупреждающих действий (CAPA), управление изменениями и анализ тенденций. При этом отдельные данные ФСК могут иметь значение не только для оценки соответствия качества лекарственного препарата (ЛП), но и для его безопасности, эффективности и правильности применения. В таких ситуациях возникает необходимость клинической интерпретации производственных данных с участием уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ).

Проведённый анализ показал, что существующее нормативное разграничение ответственности уполномоченного лица по качеству (УЛК) и УЛФ не сопровождается детализированным механизмом совместной оценки клинической значимости производственных несоответствий. Это обусловливает необходимость разработки организационно-методического механизма межфункционального принятия решений при выявлении данных ФСК, потенциально влияющих на пациента.

Цель работы — научно обосновать формирование межфункциональной комиссии по интегрированной оценке рисков качества, безопасности и эффективности ЛП как механизма реализации разработанных критериев взаимодействия УЛК и УЛФ.

Материалы и методы. Использованы результаты сравнительного анализа нормативных требований надлежащих практик производственной (GMP) и фармаконадзора (GVP), системный подход, методы теоретического моделирования и менеджмента качества. Методологическую основу составили принципы пациент-ориентированности, управления рисками качества, прослеживаемости, пропорциональности, превентивности и документированной воспроизводимости взаимодействия УЛК и УЛФ.

Результаты. В рамках исследования разработана клинико-ориентированная классификация несоответствий [1], дополняющая

применяемую GMP-классификацию оценкой потенциального влияния выявленного события на пациента. Выделены несоответствия без клинически значимого влияния [1]; с потенциально опосредованным влиянием [2]; с прямым потенциальным влиянием на пациента [1]; а также несоответствия, ассоциированные с событиями фармаконадзора [1]. Для указанных групп определены различные уровни участия УЛФ (таблица 1).

Таблица 1 — Риск-ориентированный подход к определению участия УЛФ

Клиническая значимость	**Участие УЛФ**
Без клинически значимого влияния на пациента	Не требуется
Потенциально опосредованное влияния	Условно обязательное при наличии дополнительных триггеров
Прямое потенциальное влияние на пациента	Обязательное
Ассоциировано с событием фармаконадзора	Безусловно обязательное

Установлено, что необходимость межфункциональной оценки должна определяться не только исходной критичностью несоответствия по GMP, но и совокупностью дополнительных факторов-триггеров [3]: масштабом события, повторяемостью, отрицательной тенденцией, количеством затронутых серий, характером показателя качества, наличием претензий по качеству, сообщений о нежелательных реакциях (НР), жалоб на отсутствие эффективности, ошибок применения, сигналов безопасности и запросов регуляторных органов.

На основании разработанных критериев и матрицы распределения ответственности предложено рассматривать межфункциональную комиссию как уровень риск-ориентированной эскалации, применяемый в случаях, когда для принятия решения требуется совместная интерпретация данных ФСК с позиции качества и потенциальных клинических последствий [1] (рисунок 1). При этом УЛК сохраняет ведущую роль в процессах качества, организации расследований, принятии решений по несоответствующим сериям, CAPA, управлении изменениями и подготовке обзоров качества продукции; УЛФ участвует в оценке в тех случаях, когда данные ФСК потенциально значимы для безопасности, эффективности, правильности применения ЛП или оценки соотношения «польза–риск».

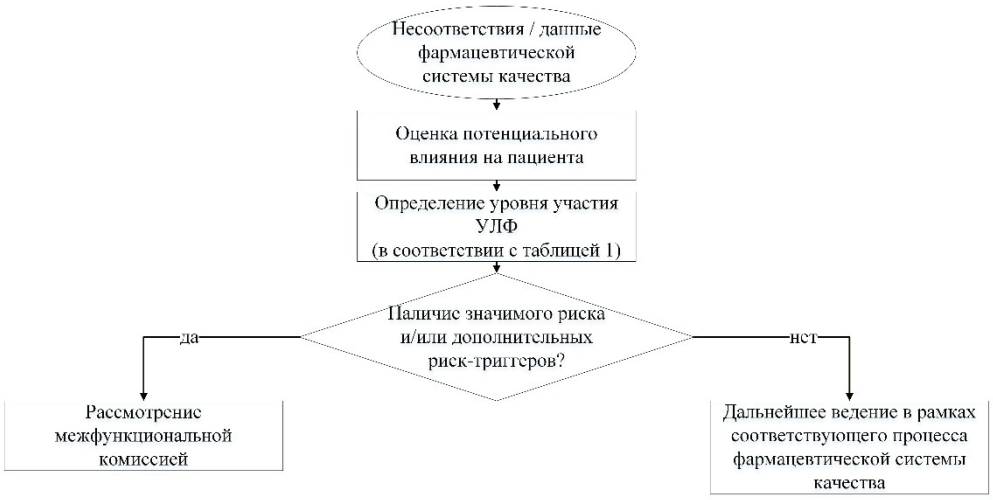


Рисунок 1 — Место межфункциональной комиссии в риск-ориентированной модели взаимодействия УЛК–УЛФ

Разрабатываемое Положение о комиссии должно формализовать основания для межфункционального рассмотрения, состав участников, порядок представления и оценки информации, документирование решений и последующий контроль их выполнения. Целесообразность формализации межфункционального взаимодействия подтверждается опытом применения алгоритмизированных процедур, обеспечивающих последовательность и воспроизводимость оценки при принятии решений [4,5]. При этом комиссия не подменяет ответственность УЛК, УЛФ и владельцев процессов, а обеспечивает интегрированное рассмотрение случаев, в которых последовательной оценки данных отдельными функциональными подразделениями недостаточно.

Выводы. Разработанные критерии участия УЛФ и клинико-ориентированная классификация несоответствий создают методологическую основу для формирования межфункциональной комиссии по интегрированной оценке рисков качества, безопасности и эффективности ЛП. Комиссию целесообразно рассматривать как риск-ориентированный механизм эскалации в рамках ФСК, обеспечивающий совместную оценку клинически значимых данных без изменения установленного распределения ответственности между УЛК и УЛФ. Формализация данного механизма в виде Положения позволяет обеспечить воспроизводимость, прослеживаемость и документированность межфункциональных управленческих решений.

Библиографический список

1. Sardella M. et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance //Therapeutic Advances in Drug Safety. — 2021. — Т. 12. — С. 20420986211038436.

2. Youssef A., Hammad T. A. Pharmacovigilance Due Diligence in Drug Development: A Practical Playbook for Risk Identification, Compliance Assessment, and Strategic Decision Making: A. Youssef, TA Hammad //Drug Safety. — 2026. — Т. 49. — № . 5. — С. 509-518.

3. Bahri P. et al. The STAR Compass to Guide Future Pharmacovigilance Based on a 10-Year Review of the Strengthened EU System: P. Bahri et al //Drug safety. — 2024. — Т. 47. — № . 10. — С. 941-956.

4. Esslinger S. et al. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)—a company experience //Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. — 2022. — Т. 8. — № . 1. — С. 14.

5. А. А. Таубэ, В. А. Морозов, Г. Н. Гильдеева Разработка комплексных решений управления рисками фармацевтического предприятия при обеспечении качества лекарственных препаратов на основе опроса специалистов / Фармация. — 2025. — Т. 74, № 1. — С. 30-40. — DOI 10.29296/25419218-2025-01-04.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С ПЛАЦЕНТАРНОЙ АДГЕЗИВНО-ИНВАЗИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ

Т.В. Батракова, Ю.И. Русакова, Н.А. Осипова, Е.С. Шелепова, И.Е. Зазерская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Плацентарная адгезивно-инвазивная патология (ПАИП) сопровождается высоким риском массивной кровопотери и повышенной частотой развития послеродового эндометрита, в связи с чем рациональная антибиотикопрофилактика (АБП) требует стратификации рисков [1-4]. АБП у пациенток с ПАИП осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями «Роды одноплодные, родоразрешение путем операции кесарева сечения», при этом специфические алгоритмы персонифицированной антибиотикопрофилактики, в действующих нормативных документах отсутствуют [5]. Сравнение групп пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией и после метропластики без признаков инвазии

позволит оптимизировать режимы антибиотикопрофилактики, избежать нерационального использования антибиотиков и минимизировать риски формирования полирезистентной микрофлоры [6].

Цель работы: сравнить интраоперационные факторы риска и лабораторные показатели у пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией и после метропластики для оптимизации тактики послеоперационного ведения и персонализации антибиотикопрофилактики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование на базе Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова. Включены 107 пациенток, родоразрешенных в сроке 34–37 недель: основную группу составили 87 пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией, группу сравнения — 20 пациенток после метропластики без признаков патологии. Оценивали объем кровопотери, длительность операции, уровень гемоглобина, лейкоцитов и С-реактивного белка на первые сутки. Статистическая обработка включала критерий Шапиро-Уилка, t-Стьюдента, U-Манна-Уитни и корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Группы пациенток были сопоставимы по возрасту (36,0 ± 4,9 и 33,9 ± 5,0 года; p=0,080) и количеству операций кесарева сечения в анамнезе (p=0,404). Оперативное родоразрешение в группе пациенток с ПАИП сопровождалось большим объемом интраоперационной кровопотери (медиана 1010,0 мл [95 % ДИ 735,3–1559,0] против 517,0 мл [510,0–527,5]; p<0,001) и длительностью операции (91,0 мин [80,0–121,5] против 47,0 мин [39,0–58,0]; p<0,001) по сравнению с группой пациенток с метропластикой без признаков инвазии плаценты (рис 1.).

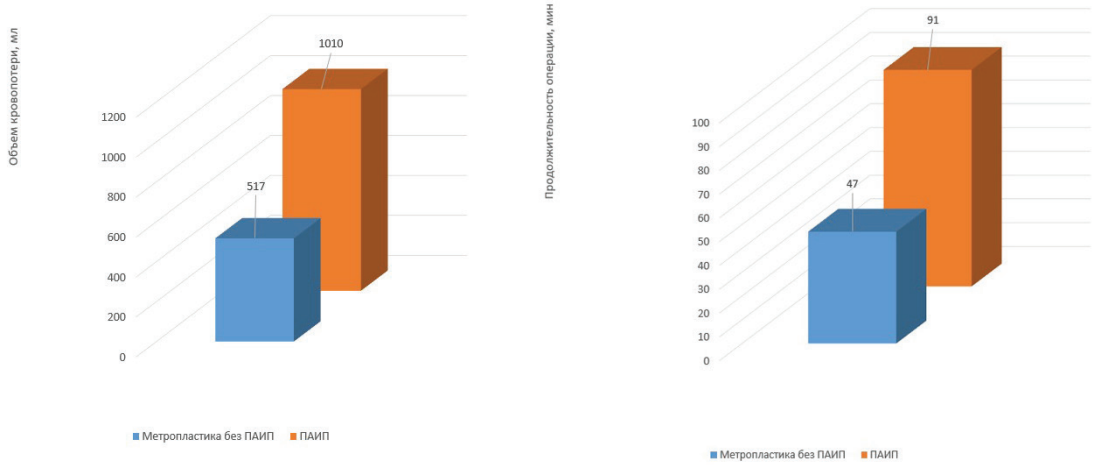


Рис.1. Объем интраоперационной кровопотери и продолжительность операции кесарева сечения в группах наблюдения

На первые сутки послеоперационного периода в группе пациенток с ПАИП отмечены более низкий уровень гемоглобина (103,7 ± 13,4 против

115,6 ± 15,4 г/л; p=0,004) и значимо высокий уровень С-реактивного белка (61,9 ± 42,5 против 8,0 ± 5,9 мг/л; p=0,001), тогда как различий по уровню лейкоцитов не выявлено (13,3 ± 4,9 против 15,7 ± 3,7 × 10⁹/л; p=0,087) (табл.1).

Таблица 1. Сравнительный анализ лабораторных показателей на 1 сутки послеоперационного периода

Показатель	**Группа пациенток с ПАИП (n=87)**	**Группа пациенток с метропластикой (n=20)**	**p- value**
Гемоглобин, г/л	103,7 ± 13,4	115,6 ± 15,4	0,004
СРБ, мг/л	61,9 ± 42,5	8,0 ± 5,9	0,001
Лейкоциты, ×10⁹/л	13,3±4,9	15,7±3,7	0,087

Послеродовой эндометрит развился исключительно в когорте пациенток с ПАИП (19,2% против 0%). При этом в группе меньшего объема оперативного вмешательства у пациенток с метропластикой отмечалась тенденция к более высокому лейкоцитозу, что подтверждает его низкую прогностическую ценность.

Корреляционный анализ показал, что наиболее сильными предикторами эндометрита являются продолжительность операции (ρ=0,528; p<0,001) и уровень С-реактивного белка на первые сутки (ρ=0,322; p=0,008), в то время как объем кровопотери демонстрировал лишь слабую незначимую ассоциацию (ρ=0,196; p=0,115). Метропластика без признаков инвазии плаценты не повышала риск эндометрита (ОР=0,127; ОШ=0,105; p=0,037).

Выводы. Оперативное родоразрешение пациенток с ПАИП характеризуется значимым объемом интраоперационной кровопотери и увеличением продолжительности операции. Наиболее информативным воспалительным маркером является уровень С-реактивного белка на 1-е сутки послеоперационного периода, значимо превышающий показатели группы сравнения, тогда как уровень лейкоцитов периферической крови не обладает достаточной диагностической ценностью.

Плацентарная адгезивно-инвазивная патология является самостоятельным фактором риска эндометрита, тогда как метропластика без инвазии плаценты не повышает данный риск. Результаты исследования обосновывают выделение пациенток с ПАИП в категорию высокого инфекционного риска, для которой режим и продолжительность антибиотикопрофилактики должны определяться индивидуально по результатам стратификации риска, что соответствует принципам рациональной фармакотерапии.

Библиографический список

1. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G. et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology // Int J Gynaecol Obstet. 2023. Vol. 161. P. 226–232.

2. Kawakita T., Landy H.J., Reddy U.M. Antibiotic prophylaxis for cesarean delivery in women with placenta accreta spectrum // Am J Perinatol. 2022. Vol. 39. P. 1456–1464.

3. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 11. CD007482.

4. Клинические рекомендации «Плацентарная адгезивно-инвазивная патология». М.: Минздрав РФ, 2023. 45 с.

5. Роды одноплодные, родоразрешение путем операции кесарева сечения: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. — Москва, 2024.

6. Tikkanen M., Paavonen J., Stefanovic V. Postpartum endometritis after cesarean section for placenta accreta spectrum // Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Vol. 99. P. 1023–1030.

ВОЗРАСТНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Х.А. Безиева[1], Р.К. Кантемирова[2], Ю.А. Воротынов[2], З.Д. Фидарова[2], Л.С. Орешко[3]

[1] ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас

[2] ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург

[3] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Болезни системы кровообращения (БСК) сохраняют ведущее значение в формировании стойких ограничений жизнедеятельности. Современная кардиология характеризуется широким применением высокотехнологичных методов лечения и эффективной медикаментозной терапии; в Российской Федерации расширение применения чрескожных коронарных вмешательств при остром инфаркте миокарда сопровождается

снижением летальности, что усиливает значение вторичной профилактики и кардиореабилитации [3]. В результате возрастает актуальность не только сохранения жизни, но и функциональной независимости пациентов, особенно старших возрастных групп. У них БСК часто сочетаются с мультиморбидностью, снижением физического и когнитивного резерва, саркопенией и старческой астенией. Ранее нами показаны региональные особенности инвалидности вследствие БСК в Республике Ингушетия и особенности клинико-функциональной диагностики пациентов старших возрастных групп в процессе реабилитации [1, 2].

Цель исследования. Оценить динамику и возрастную структуру первичной инвалидности вследствие БСК в Республике Ингушетия и Российской Федерации и определить значение выявленных тенденций для совершенствования ведения и реабилитации пациентов старшего возраста в условиях расширения возможностей медикаментозного и эндоваскулярного лечения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ данных формы федерального статистического наблюдения № 7-собес по Республике Ингушетия и Российской Федерации за 2020–2024 гг. Оценивали уровень первичной инвалидности вследствие БСК среди населения 18 лет и старше, лиц трудоспособного и пенсионного возраста, а также возрастную структуру первично признанных инвалидами. Использованы документальный и статистический методы с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей, темпов прироста/убыли и оценкой статистической значимости различий.

Результаты. За 2020–2024 гг. в Республике Ингушетия уровень первичной инвалидности вследствие БСК среди населения 18 лет и старше снизился с 14,53 до 8,86 на 10 тыс. населения (темп убыли 39,05 %), тогда как в Российской Федерации увеличился с 14,32 до 17,12 (темп прироста 19,55 %). Среди лиц трудоспособного возраста Ингушетии показатель снизился с 16,04 до 7,33 (темп убыли 54,33 %); по Российской Федерации — с 7,33 до 6,78 (убыль 7,50 %). Наиболее выраженная противоположная тенденция выявлена в пенсионном возрасте: в Ингушетии уровень первичной инвалидности вследствие БСК возрос с 8,60 до 18,07 на 10 тыс. населения (темп прироста 110,07 %), что в 3,7 раза превышало общероссийский темп прироста (29,85 %; с 28,41 до 36,89). В 2024 г. лица пенсионного возраста составляли 74,01 % первично признанных инвалидами вследствие БСК в Российской Федерации. В Ингушетии сохранялось преобладание лиц трудоспособного возраста (70,82 %), однако их доля уменьшилась по сравнению с 2020 г.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о выраженной возрастной трансформации инвалидности вследствие БСК. Статистический дизайн исследования не позволяет устанавливать причинную связь между расширением медикаментозных и эндоваскулярных технологий

и динамикой инвалидности. Вместе с тем современные российские данные подтверждают снижение летальности от острых форм кардиальной патологии на фоне расширения высокотехнологичной помощи и одновременно необходимость усиления вторичной профилактики и кардиореабилитации [3]. Для пациентов старшего возраста особое значение приобретает оценка функционального и когнитивного статуса: сочетание сердечно-сосудистой патологии и когнитивных нарушений требует специальных подходов к ведению [4]. Собственные исследования подтверждают целесообразность персонализированной реабилитации пациентов с коморбидной и возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологией [5, 6].

Выводы. В 2020–2024 гг. установлена возрастная трансформация первичной инвалидности вследствие БСК с нарастанием ее бремени в старших возрастных группах; наиболее высокий темп прироста среди пенсионеров выявлен в Республике Ингушетия. Расширение возможностей медикаментозного и эндоваскулярного лечения актуализирует переход от оценки результатов преимущественно по выживаемости к комплексной оценке функционального статуса. У пациентов старшего возраста рациональная фармакотерапия и своевременное интервенционное лечение должны сочетаться со вторичной профилактикой, ранней и этапной кардиореабилитацией, оценкой мультиморбидности, когнитивных нарушений, саркопении и старческой астении. Необходимы дальнейшие исследования, объединяющие данные о лечении, выживаемости, функциональных исходах и инвалидности.

Библиографический список

1. Безиева Х.А., Кантемирова Р.К., Орешко Л.С., Фидарова З.Д. Региональные особенности инвалидности при заболеваниях системы кровообращения // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием: сборник тезисов / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. Санкт-Петербург, 2026. С. 37.

2. Безиева Х.А., Болгучева М.Б., Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д. Особенности клинико-функциональной диагностики при болезнях системы кровообращения у пациентов старших возрастных групп в процессе реабилитации: материалы IV Международного конгресса «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика». Санкт-Петербург, 21–22 марта 2024 г.

3. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития // Кардиология. 2024. Т. 64, № 1. С. 4–13. doi:10.18087/cardio.2024.1.n2636.

4. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 7. С. 7–13. doi:10.17116/jnevro20221220717.

5. Воротынов Ю.А., Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Обрезан А.А. Реабилитация пациентов с коморбидной патологией: возрастные особенности // Российский журнал гериатрической медицины. 2024. № 4 (20). С. 263–269.

6. Воротынов Ю.А., Кантемирова Р.К., Сердюков С.В., Растеряев А.Н. Персонифицированная реабилитация пациентов с возраст-ассоциированной патологией сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата // Российский журнал гериатрической медицины. 2025. № 4 (24). С. 488–501.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ЭНДОКРИННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОТ РИСКОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТАКТИКЕ

А.В. Беляева[1], М.А. Жданова[2]

[1]ООО МЦ «Петровские ворота» К+31, Москва

[2]Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эндокринная система играет ключевую роль в поддержании физиологического гомеостаза через сложную регуляцию гормональных путей. Заболевания эндокринной системы часто имеют хроническое течение и составляют коморбидный фон у пациентов, которым требуется хирургическая помощь.

Цель работы. Оценить основные эндокринные состояния и лекарственные факторы, влияющие на периоперационные риски, а также современные подходы к их диагностике, коррекции и медикаментозному сопровождению хирургических пациентов.

Материалы и методы. Проведен анализ российских рекомендаций, а также последних научных данных по оптимальным алгоритмам периоперационного ведения пациентов с эндокринными заболеваниями.

Результаты. Распространенность эндокринных заболеваний среди хирургических пациентов неуклонно растет. Распространенность ожирения в Российской Федерации составляет 25% населения, эта доля выше среди пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении. Стремительно растет использование агонистов рецепторов ГПП-1, влияющих на хирургические риски. Гипергликемия регистрируется примерно у 40% пациентов

при некардиохирургических вмешательствах и до 80% — при кардиохирургических операциях. При этом около трети случаев послеоперационной гипергликемии выявляется у пациентов без предшествующего диагноза сахарного диабета. Использование препаратов ингибиторов иммунных контрольных точек в онкологии повысило частоту эндокринной патологии, ранее считавшейся редкой: гипертиреоза (отношение шансов (ОШ) 7,18), гипотиреоза (ОШ 5,39), надпочечниковой недостаточности (ОШ 3,82) и гипофизита (ОШ 10,29), что требует повышенной настороженности клиницистов. По-прежнему часто назначаются системные глюкортикоиды, длительный прием которых ассоциирован с подавлением работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и развитием надпочечниковой недостаточности. Периоперационный менеджмент эндокринных пациентов требует мультидисциплинарного подхода с участием анестезиологов, хирургов и эндокринологов.

Наибольшего внимания заслуживают сахарный диабет, прием арГПП-1 и нарушения функции щитовидной железы из-за высокой распространенности данных состояний, а также надпочечниковая недостаточность вследствие приема глюкокортикоидов и другие нарушения функции надпочечников из-за сложности распознавания заболевания и высокой цены ошибки при неправильной тактике ведения.

Поддержание уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (6,1–10,0 ммоль/л) наиболее значимый фактор для исхода хирургического лечения среди всех эндокринных заболеваний. Эффективный периоперационный гликемический контроль снижает риск послеоперационных раневых инфекций, периоперационных сердечно-сосудистых событий и предотвращает затяжное пребывание в стационаре.

Большинство сахароснижающих препаратов отменяются утром в день операции, за исключением инсулинов (необходима коррекция доз и режима введения), ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1, требующих более длительного перерыва (3-10 дней и более). Длительный перерыв в привычной сахароснижающей терапии должен быть компенсирован временным назначением допустимых пероральных препаратов или инсулина с последующей стандартной тактикой за сутки до операции. Для пациентов, получающих хорошо подобранную схему инсулинотерапии, предлагается снижение дозы пролонгированного инсулина на 25-50% за день до хирургического лечения, использование короткодействующих препаратов инсулина в зависимости от плана питания. При нестабильном течении показана непрерывная внутривенная инфузия инсулина.

Оценка функции щитовидной железы показана при наличии характерных симптомов и у всех пациентов с известной тиреоидной патологией. Легкие отклонения уровня ТТГ, в пределах субклинических значений, как правило, не влияют на исход операции. При субклиническом тиреотоксикозе состояние

можно скорректировать назначением бета-блокаторов, при субклиническом гипотиреозе требуется учитывать риск артериальной гипотензии и запоров. Тяжелые нарушения функции щитовидной железы необходимо компенсировать заблаговременно до операции. В исключительных случаях при необходимости экстренного хирургического лечения возможно проведение плазмафереза для быстрой нормализации тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе.

Синдром отмены глюкокортикоидов и надпочечниковая недостаточность представляют собой значимый риск в периоперационном периоде. Во время стресса (включая хирургическое вмешательство) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось стимулируется для выброса кортизола; недостаточность этой реакции может привести к рефрактерной гипотонии — адреналовому кризу. Профилактика адреналового криза достигается назначением короткого курса стресс-доз глюкокортикоидов.

Пациенты с феохромоцитомой, гиперкортицизмом и нарушениями альдостеронового обмена требуют тщательного мониторинга сердечно-сосудистой гемодинамики, контроля электролитного баланса и медикаментозной подготовки. Детальная оценка симптомов критически важна для планирования протоколов лечения.

Прием эстрогенов и прогестинов в составе комбинированной гормональной контрацепции повышает синтез протромботических и снижает выработку фибринолитических факторов, что приводит к повышенному риску тромбозов. Протромботический эффект сохраняется около 1 месяца после отмены препаратов, поэтому рекомендуется заблаговременная отмена пероральных гормональных контрацептивов до большого хирургического вмешательства (операция продолжительностью более 30 минут) или при длительной иммобилизации. При невозможности своевременной отмены или при планировании малого хирургического вмешательства необходим учет тромботических рисков по шкале Caprini.

Выводы. Учет сопутствующей эндокринной патологии, коррекция терапии на этапе подготовки и во время проведения хирургического лечения — это стратегический инструмент снижения послеоперационных осложнений. Четкое понимание фармакодинамики современных препаратов, упреждающая компенсация гормональных дефицитов и синергия врачей смежных специальностей позволяют трансформировать высокие операционные риски в контролируемый и безопасный лечебный процесс.

Библиографический список

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. — 12-й выпуск. — М.; 2025. — (Сахарный диабет. 2025; 28(5S): 1-175). doi: doi.org

2. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции: Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5 издание, 2015» / ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, РОАГ, Российское общество по контрацепции. — М.; 2023. — 272 с.

3. Beuschlein F., Else T., Bancos I. et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2024; 109(7): 1657–1674.

4. Elkin J., Rele S., Sumithran P. et al. Association Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use and Peri-Operative Pulmonary Aspiration: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anaesthesia. 2025; 80(5): 584–593.

5. Fleseriu M., Hashim I. A., Karavitaki N. et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016; 101(11): 3888–3921.

6. Himes C. P., Ganesh R., Wight E. C. et al. Perioperative Evaluation and Management of Endocrine Disorders. Mayo Clinic Proceedings. 2020; 95(12): 2760–2774.

7. Vaidya A., Findling J., Bancos I. Adrenal Insufficiency in Adults: A Review. JAMA. 2025; 334(8): 714–725.

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Е.Ю. Бибик, А.В. Бочев

ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет МЗ РФ, Луганск

Беременность сопровождается выраженными изменениями фармакокинетических и фармакодинамических процессов, а развивающийся эмбрион отличается высокой чувствительностью к воздействию неблагоприятных внешних факторов. Поэтому оценка потенциальной эмбриотоксичности является обязательным этапом доклинического изучения новых фармакологических соединений [1]. Особый интерес представляют 3-циано-1,4-дигидропиридины, для которых в экспериментах in vivo ранее была показана противовоспалительная и анальгетическая активность [2]. Вместе с тем сведения об их возможном влиянии на внутриутробное развитие и последующее состояние потомства оставались недостаточными. Это определило

необходимость проведения специальных экспериментальных исследований, направленных на оценку безопасности соединений в период беременности.

Целью настоящей работы стало экспериментальное изучение эмбриотоксического и потенциала трех новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов — производных цианотиоацетамида. Исследование проводили для оценки безопасности данных соединений и определения целесообразности их дальнейшего фармакологического изучения.

Эксперимент выполнен на 40 беременных самках белых беспородных крыс массой 220–240 г. Для спаривания использовали самцов соответствующего возраста из расчета один самец на четыре самки. Первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке. Животные были распределены на пять групп: три опытные группы, получавшие исследуемые соединения mar-003, mar-021 и mar-137, контрольную группу и группу сравнения. Исследуемые вещества представляли собой новые 3-циано-1,4-дигидропиридины, синтезированные в научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля [3].

Соединения вводили беременным животным внутрижелудочно один раз в сутки в дозе 50 мг/кг, начиная с первого дня беременности и на протяжении всего гестационного периода. В качестве лекарственной формы использовали водную суспензию с добавлением крахмального клейстера в качестве стабилизатора. Выбранная доза в десять раз превышала расчетную разовую дозу, рассматриваемую при доклиническом изучении фармакологической активности соединений. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор. В группе сравнения использовали циклофосфамид — соединение с известным тератогенным действием — в дозе 50 мг/кг. На протяжении эксперимента оценивали общее состояние самок, динамику массы тела, потребление корма и воды, особенности поведения, а также характер течения беременности. На 20-е сутки беременности животных выводили из эксперимента [4].

Сводные результаты исследования эмбриотоксического действия новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида представлены в таблице.

Показатель	**Контроль**	**Цикло фосфамид 50 мг/кг**	**mar-137 50 мг/кг**	**mar-003 50 мг/кг**	**mar-021 50 мг/кг**
Наблюдение за самками					
Поведение и общее состояние	Без особенностей	Малоактивность, вялость, снижение аппетита	Без изменений	Без изменений	Без изменений

Признаки токсикоза и нарушения беременности	Не отмечены	Выраженное токсическое действие	Не отмечены	Не отмечены	Не отмечены
Прирост массы тела	Контрольные значения	Снижение массы тела на 38,6% к концу 3-й недели по сравнению с контролем	Без значимых отличий	Без значимых отличий	Без значимых отличий
Потребление пищи и воды	Без особенностей	Снижение потребления пищи	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Эмбриотоксическое действие, n=8					
Количество самок, подвергшихся эвтаназии	8	8	8	8	8
Средняя масса до беременности, г	225±9,4	235±2,5	238±8,7	234±9,1	220±9,5
Средняя масса перед эвтаназией, г	257±9,5	254±4,6	273±10,9	271±11,4	264±9,1
Число желтых тел в яичниках, среднее	11,9±0,63	-	11,8±0,52	12,3±0,46	11,7±0,41
Количество живых плодов, среднее	10,2±1,01	0	9,8±1,03	10,1±0,51	9,4±0,82
Количество мертвых плодов	0	-	0	0	0
Количество резорбций	0,88±0,23	-	0,89±0,29	0,88±0,22	0,88±0,23
Количество мест имплантации на 1 крысу	11,2±0,94	-	10,7±0,96	11,1±0,29	10,4±0,75
Средняя масса плодов при вскрытии, г	2,9±0,01	-	3,1±0,02	3,0±0,01	2,8±0,02
Краниокаудальный размер, см	3,1±0,02	-	2,99±0,02	2,98±0,01	3,0±0,01
Внешние аномалии развития	Не выявлены	Живые плоды отсутствовали	Не выявлены	Не выявлены	Не выявлены
Кровоизлияния у плодов	Не выявлены	-	Не выявлены	Не выявлены	Не выявлены
Разница между количеством мест имплантации и количеством рожденных плодов, %	8,93	-	8,41	9,0	9,61

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование показало, что 3-циано-1,4-дигидропиридины mar-003, mar-021 и mar-137 при внутрижелудочном введении беременным крысам в дозе 50 мг/кг не оказывают выраженного эмбриотоксического действия. Даже при использовании дозы, существенно превышающей предполагаемую фармакологически активную, не выявлено достоверного увеличения эмбриональной смертности, нарушения имплантации, снижения массы и размеров плодов.

Библиографический список

1. Замалеева Р.С., Черепанова Н.А., Букатина С.В., Домрачева Н.Е. Фармакотерапия при беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 3. С. 146–154.

2. Бочева А.А., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида в фармакологическом тесте тепловой иммерсии хвоста на белых крысах // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2023. Т. 24, № 3. С. 37–43.

3. Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Сопоставление in silico и in vivo результатов исследования эмбриотоксического и тератогенного эффектов оригинальных 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида // Экспер. и клин. фармакол. 2025. Т. 88, № 1. С. 27–32.

4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 940 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ KINCAP-PED: ПРЕДПОЧТЕНИЯ ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОРВИ

Бонцевич Р.А.[2], Орлова З.Е.[1], Жданова О.А.[3], Кондусова Ю.В.[3] , Завиткевич Г.И.[2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва
[2] ФГБОУ ВО Марийский государственный университет, Йошкар-Ола
[3] ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко

Актуальность. Согласно современным клиническим рекомендациям (КР), назначение системных антибиотиков оправдано лишь при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, особенно в педиатрической

практике [1, 2]. По причине активного развития исследований знаний и предпочтений врачей в реальной клинической практике с изучением структуры ответов и ошибок [3, 4], рациональным является изучение подходов врачей-педиатров амбулаторного звена к назначению антибактериальной терапии (АБТ) при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ).

Цель. Проанализировать структуру и основания к назначению АБТ врачами — участковыми педиатрами у пациентов с ОРВИ.

Материалы и методы. В рамках 1-го этапа исследования KINCAP-PED (Knowledge in Common Cold ARVI Pharmacotherapy in PEDiatrics) весной 2026 г. проведено анонимное анкетирование практикующих педиатров. Анкета состояла из 5 разделов («общие данные о респонденте», «общие подходы», «немедикаментозная терапия», «антибактериальная терапия», «предпочтения в назначении препаратов в зависимости от возраста») и была разработана на основе актуальных КР [1, 5]. В данной работе проанализированы ответы раздела «антибактериальная терапия» на вопрос об обязательных, по мнению респондентов, критериев для назначения АБТ ребенку с симптомами ОРВИ. Вопрос допускал множественный выбор. Полученная информация была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2019.

Результаты. В анализ были включены 53 анкеты (23 из Йошкар-Олы, 30 из Воронежа), выявлен ряд тенденций.

Длительность лихорадки. В качестве критерия назначения АБТ 15,1 % опрошенных выбрали лихорадку длительностью 3 дня, 45,3 % — 5 дней, 18,9 % — 7 и более дней, Каждый пятый (20,8 %) не считал длительность лихорадки значимым фактором. Важно отметить, что при гриппе, аденовирусной или РС-вирусной инфекции лихорадка может сохраняться до 5-7 дней (особенно у детей раннего возраста), поэтому выбор врачами варианта «3 дня» свидетельствует о завышенных ожиданиях от симптоматической терапии или излишней тревожности врача. Появление «второй волны» лихорадки как маркера бактериальной суперинфекции оценивалось по-разному: через 3 дня — 35,8 % ответов, через 5 — 22,6 %, через 7 и более дней — 11,3 %, 20,8 % не выбрали ни один из вариантов. С клинической точки зрения показателем присоединения бактериальной инфекции является либо отсутствие положительной динамики на фоне лихорадки более 3 дней, либо повторный подъем температуры после периода улучшения (обычно на 5-7 сутки).

Характер мокроты. Более трети врачей (35,8 %) считают появление гнойной мокроты показанием к старту АБТ. Однако у детей младшего возраста оценить характер мокроты объективно сложно (они не могут ее откашлять). Кроме того, слизисто-гнойный характер секрета возможен и при вирусном бронхите. Гнойная (обильная, желто-зеленая) мокрота у детей старше 5-6 лет действительно может указывать на бактериальный

процесс, но субъективность оценки не позволяет использовать этот признак как единственное показание к АБТ у детей до 5 лет.

Оценка лабораторных данных: 5,7% респондентов указали критерием назначения АБТ лейкоцитоз выше 10×10⁹/л, что может быть стресс-реакцией организма, типичной для ОРВИ. Более настораживающим следует считать лейкоцитоз >15 (выбор 47,2%) или 20×10⁹/л (39,6%) по данным КР, хотя при РС-вирусной и аденовирусной инфекции соответственно возможны такие показатели. Наличие юных форм (39,6% анкет) лейкоцитов и сдвига лейкоцитарной формулы влево (73,6%) часто трактуется неверно без учета клиники, так как умеренный палочкоядерный сдвиг возможен и при тяжелых вирусных инфекциях. Лимфоцитоз типичен для вирусных инфекций, однако его указали 5,7% респондентов. Наконец, 7,5% не выбрали лейкоцитоз критерием.

С-реактивный белок (СРБ). Более половины врачей (50,9%) указали СРБ 10–20 мг/л, хотя этот уровень типичен для многих вирусных инфекций с выраженным цитокиновым штормом (например, вызванные аденовирусом, вирусом Эпштейна-Барра). Показатель уровня СРБ 30 мг/л указали 20,8%, 17,0% — 50 мг/л, 5,7% не выбрали этот биомаркер. Согласно КР, повышение СРБ >30–40 мг/л с вероятностью более 85% указывает на бактериальные инфекции. Однако недостаточная специфичность СРБ не позволяет полагаться только на его уровень, и прокальцитонин (выбрали 49,1% респондентов) превосходит его в точности диагностики бактериальной инфекции.

Интерпретация рентгенографии: усиление легочного рисунка или прикорневая инфильтрация на рентгенограмме у ребенка с ОРВИ часто ошибочно трактуется как пневмония, хотя может быть проявлением бронхита или вирусного поражения интерстиция. Усиление рисунка и «прикорневые изменения» при ОРВИ — это проявления бронхита/вирусной инфильтрации, а не пневмонии. Назначение АБТ на основании только этой формулировки рентгенолога без физикальных данных (локальные хрипы, ослабление дыхания) и интоксикации — ошибка. Среди опрошенных педиатров 9,4% опираются при назначении АБТ на признаки бронхита, 49,1% выбрали вариант “другое” указав в пояснении инфильтрацию, вариант с усилением легочного рисунка не выбрал никто.

При выборе длительности выраженной интоксикации критерием для АБТ 5,7% врачей посчитали интоксикацию в течение 3 дней, 45,3% — 5 дней, 18,9% — 7 дней, 13,2% не учитывали этот критерий.

Вывод. Анализ анкет позволил выявить «красные флаги» нерационального назначения АБТ в педиатрии: ориентацию на малую длительность лихорадки, субъективную оценку гнойной мокроты, некорректную трактовку лабораторных и рентгенологических данных. Полученные результаты, по мнению авторов, обосновывают необходимость разработки качественных образовательных программ с упором на сведения доказательной медицины и клинические рекомендации для снижения частоты

необоснованного назначения антибиотиков и повышения качества медицинской помощи детям.

Библиографический список

1. Современные подходы к ведению детей с острой респираторной вирусной инфекцией / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Ю. В. Лобзин [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2023. — Т. 20, № 2. — С. 162-174. — DOI 10.15690/pf.v20i2.2539.

2. Терапия ОРВИ и гриппа: обзор рекомендаций и алгоритмов лечения / М. С. Данилова, Г. И. Завиткевич, Р. А. Бонцевич, М. Л. Максимов // Фармацевтическое дело и технология лекарств. — 2025. — № 5(35). — С. 24-37. — DOI 10.33920/med-13-2505-03

3. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R. A. Bontsevich, T. S. Filinichenko, A. A. Gavrilova [et al.] // Research Results in Pharmacology. — 2018. — Vol. 4, No. 3. — P. 27-36. — DOI 10.3897/rrpharmacology.4.29454.

4. Антимикробная терапия — оценка базовых знаний врачей. Проект KANT-I/II / Р. А. Бонцевич, Г. И. Завиткевич, Е. В. Елисеева [и др.] // Главврач. — 2024. — № 4. — С. 13-23. — DOI 10.33920/med-03-2404-02.

5. «Kincap-PED»: опыт создания опросника по фармакотерапии ОРВИ в педиатрии / З. Е. Орлова, Р. А. Бонцевич, О. А. Жданова, Г. И. Завиткевич // Марийский медицинский форум — 2026 : Сборник трудов научно-практической конференции, Йошкар-Ола, 20–22 апреля 2026 года. — Йошкар-Ола: Марийский государственный университет, 2026. — С. 3-6.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ. ПОЛЬЗА И РИСК ДЛЯ РЕБЁНКА

А.Т.Бурбелло, А.С.Федоренко, М.В.Покладова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения, Санкт-Петербург

Цель работы. Оценить значение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов и микроэлементов для обмена веществ и нормального функционирования организма.

Омега-6 (арахидоновая кислота) и Омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая килоты) незаменимые жирные кислоты, принимают участие во многих жизненно важных процессах в организме. ПНЖК участвуют в качестве пластических веществ при формировании фосфолипидного слоя клеточных мембран и клеточных структур различных органов (ЦНС, мышцы сердца, сетчатки глаза, тестикулярные ткани и других), входят в структуру липидных фракций крови, являются источниками энергии для организма. Омега-6 ПНЖК (арахидоновая кислота, АК) участвует в формировании патологических процессов: воспалительных реакций, повышении температуры, болевого синдрома, аллергических реакций, агрегации тромбоцитов и свертывания кров, спазма гладкомышечных органов и других патологических процессов. Омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) — необходимые компоненты для нормального роста организма. Попадая внутрь организма, кислоты улучшают клеточную деятельность, что естественным образом влияет на нормальное функционирование всех органов и систем организма. ЭПК имеет большое значение для сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, почек, кожи и общего противовоспалительного потенциала, тогда как ДГК имеет большое значение для развития мозга и развития зрительного анализатора. В педиатрии могут применяться при гиперактивности, агрессивном поведении детей, аутизме, расстройстве с дефицитом внимания, когнитивных расстройствах, зрительных нарушениях. В отличии от арахидоновой кислоты омега-3 ПНЖК снижают воспалительную реакцию (противовоспалительное действие), восстанавливают эластичность и проницаемость сосудов, стимулируют иммунные процессы, регулируют ионный обмен (прежде всего Ca, Mg, K, микроэлементы, витамины и др.). Широкое применение омега-3 ПНЖК обусловлено хорошей переносимостью и безопасностью. При применении омега-3 ПНЖК важно соблюдать соотношение Омега-3 и Омега-6 в рационе. Оптимальным соотношением Омега-3 и Омега-6 является 1:4, к сожалению, в современном питании это соотношение иногда перекошено в пользу Омега-6 подчас в десятки раз. При превышении дозы ДГК и ЭПК в 4 и более раз, без обогащения АК снижаются когнитивные способности, так как АК необходима для процессов роста мозга и нервных волокон. Высокое содержание ДГК нарушает синтез АК, снижает ее содержание и эффект. Дефицит АК в процессе развития мозга в меньшей степени обратим, чем дефицит ДГК. (Н.П.Денисенко, Е.И.Малыгина, А.Ф. Сафонова и др. 2005; А.Т.Бурбелло 2005, А.Т.; Бурбелло, Л.Б.Гайковая, Г.А.Кухарчик 2017; Боровик Т.Э. 2012; Громова О.А. 2011; Серов В.Н., Сидельникова В.М. 2008; Мурашко А.В.- 2015; Kohlboeck G.et al. 2011;

Витамины и микроэлементы относятся к незаменимым пищевым веществам и играют роль регуляторов биохимических реакций. Высокая интенсивность обменных процессов у детей, для их нормального развития требуется постоянное сбалансированное поступление в организм

питательных веществ, не только белков, жиров и углеводов, но также витаминов и микроэлементов. Витамины являются коферментами различных энзимов, участвующих в регуляции белкового, жирового, углеводного и минерального обменов и практически не синтезируются в организме человека. Микроэлементы играют роль в пластических процессах, построении ткани, поддержании кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена. В результате алиментарного дефицита ухудшается физическое и психическое здоровье детей. При применении витаминов и микроэлементов необходимо учитывать их взаимодействие и конкуренцию в организме, прямое и опосредованное. Исходя из этого, с целью минимизации отрицательного взаимодействия применение витаминов и микроэлементов в некоторых случаях должно быть раздельным. Для устранения дефицита витаминов и микроэлементов существует несколько подходов: это увеличение потребления овощей и фруктов, обогащение витаминами и микроэлементами наиболее широко используемых продуктов питания (хлебобулочные и молочные продукты, кондитерские изделия), прием поливитаминных препаратов. Для сохранения витаминов и минералов в продуктах питания большое значение имеет их правильное хранение и обработка (термическая обработка, замораживание, пастеризация), а также сезон выращивания. Приведенные факторы позволяют снизить недостаточность витаминов и минералов в организме детей, нормализовать их развитие и предотвратить развитие некоторых патологических процессов.

Библиографический список

1. А.Т. Бурбелло Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Фармакология. Клиническое применение. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2005. -304 с.

2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в эксперименте и клинической практике. Под редакцией А.Т. Бурбелло, Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. -370 с.

3. В.В. Горбачев, В.Н. Горбачева Витамины, микро- и макроэлементы. — Минск, 2002, с. 247-442

4. О.А. Громова, И.Ю. Торшин Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022, -832 с.

5. Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Е.Г. Обыночная Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции. Москва: Медпрофилактика-М, 2004, 100 с.

6. А.И. Кузнецов Гипо- и авитаминозы у детей. — Москва, 1990,-14 с.

ФАКТОР АКТИВАЦИИ В-КЛЕТОК (BAFF) — ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

Цель работы. На основании новейших литературных данных проанализировать роль фактора активации В-клеток (BAFF) в патогенезе аутоиммунных заболеваний с целью практических подходов к использованию данного биомаркера в качестве терапевтической мишени при лечении аутоиммунных заболеваний.

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники.

Результаты. Фактор активации В-клеток, принадлежащий к семейству факторов некроза опухоли (BAFF), является членом суперсемейства факторов некроза опухоли (TNF), наиболее известным своей ролью в выживании и созревании В-клеток. BAFF является лигандом для трех членов суперсемейства рецепторов TNF: антигена созревания В-клеток (BCMA), трансмембранного активатора и модулятора кальция, а также интерактора лиганда циклофилина (TACI) и рецептора BAFF (BAFF-R). Было показано, что у мышей с повышенной экспрессией BAFF наблюдается увеличение количества В-клеток в селезенке и лимфатических узлах, а также формируется аутоиммунный фенотип, сходный с таковым у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена (СШ) и другими аутоиммунными заболеваниями [1].

Существуют две формы BAFF: 1) мембраносвязанная форма (mBAFF) и 2) секретируемая форма (sBAFF), которая является основной формой в кровообращении. BAFF в основном экспрессируется иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы. Функционирование моноцитов, основных источников BAFF, в свою очередь само зависит от метаболизма данного вещества. Наряду с усиленным высвобождением провоспалительных цитокинов, BAFF значительно способствует выживанию моноцитов и их дифференцировке в макрофаги путем активации сигнального пути NF-κB [2].

Молекулы системы фактора активации В-клеток модулируют множество биологических процессов, включая выживание клеток, дифференцировку и другие эффекторные функции. Исследования на людях и мышах показали, что система BAFF играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Повышенная экспрессия молекул системы BAFF была обнаружена у пациентов с различными типами аутоиммунных

заболеваний, включая системную красную волчанку, синдром Шегрена, системный склероз (СС) и может быть вовлечена в патогенез указанных заболеваний. Примечательно, что повышенные уровни циркулирующего BAFF коррелируют с титрами аутоантител у пациентов с СКВ и СС. Исследования на животных моделях показали, что молекулы системы BAFF участвуют в регуляции иммунных клеток, способствуют системному аутоиммунитету и опосредуют возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний [3].

В частности, повышенные уровни BAFF были обнаружены в коже, сыворотке, моче и почках пациентов с СКВ, при этом наблюдалась корреляция с патологией заболевания и титрами аутоантител как в человеческих, так и в мышиных моделях [4]. Избыток BAFF может участвовать в развитии СКВ, поддерживая выживание аутореактивных В-клеток [5]. Блокада BAFF последовательно ослабляет симптомы и активность заболевания у мышей с СКВ, тем самым улучшая выживаемость [6].

У пациентов с СС уровни APRIL и BAFF в сыворотке крови повышены и положительно коррелируют с фиброзом кожи и легких соответственно [7]. Daridon C. с соавт. [8] обнаружили у пациентов с СШ повышенный уровень BAFF в сыворотке и слюнных железах. Характерным был тот факт, что повышенный уровень BAFF тесно коррелировал с уровнями анти-SSA IgG/IgM и ревматоидного фактора. Повышенные уровни BAFF были обнаружены в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА). Причем, повышенные уровни BAFF коррелировали с степенью активности заболевания. Таким образом, цитокиновый медиатор, BAFF, по мнению авторов, влияет на иммунный ответ синовиальной микросреды [9].

Исходя из вышесказанного, снижение количественных и функциональных характеристик фактора активации В-клеток (BAFF) может приводить к уменьшению негативной роли указанного иммунологического маркера в патогенезе аутоиммунных заболеваний. С этой целью были разработаны моноклональные антитела, нацеленные на одну или две молекулы системы BAFF, а белимумаб — генно-инженерный биологический препарат, избирательно подавляющий белок BLyS (фактор активации В-клеток), был одобрен для применения при СКВ.

Выводы. Таким образом, молекулы системы BAFF рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени при аутоиммунных заболеваниях. Следует согласиться с рядом исследователей о том, что разрабатываемые методы лечения системной красной волчанки, синдрома Шегрена, системного склероза и других аутоиммунных заболеваний, направленные на снижение содержания BAFF, демонстрируют перспективность применения новых лекарственных средств при данной серьезной патологии [10].

Библиографический список

1. Matsushita T. et al. The role of BAFF in autoimmune diseases // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 2005. — V.28(5). — P.333-342.

2. Allman W.R. et al. TACI deficiency leads to alternatively activated macrophage phenotype and susceptibility to Leishmania infection // Proc Natl Acad Sci USA. — 2015. — V. 112. -E4094–4103.

3. Zhang Y. et al. B cell-activating factor and its targeted therapy in autoimmune diseases // Cytokine Growth Factor Rev. — 2022. — V.64. — P.57-70.

4. McCarthy E.M. et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort // Rheumatol (Oxford). — 2013. — V. 52. — P.1279–1284.

5. Vincent F.B. et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis // Nat Rev Rheumatol. -2014. — V.10. — P.365–373.

6. Ding H. et al. Blockade of B-cell-activating factor suppresses lupus-like syndrome in autoimmune BXSB mic // J Cell Mol Med. — 2010. — V.14. — P.1717–1725.

7. François A. et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis // Arthritis Res Ther. — 2013. — V. 15. — R168.

8. Daridon C. et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome // Arthritis Rheum. — 2007. — V.56. — P.1134–1144.

9. Wei F. et al. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis // Cytokine. — 2015. — V. 76(2). — P.537-544.

10. Li L. et al. The role of B cell-activating factor system in autoimmune diseases: mechanisms, disease implications, and therapeutic advances // Front. Immunol. — 2025. — V.16. — 1538555.

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

Цель работы. Проанализировать взаимосвязь применения ингаляционных глюкокортикоидов (ИКС) с состоянием эпителия бронхов при бронхиальной астме (БА).

Методы исследования. Использованы доступные литературные данные.

Результаты и обсуждение. Бронхиальная астма (БА) — хроническое респираторное заболевание, характеризующееся постоянным воспалением дыхательных путей, клинически проявляется эпизодической одышкой, свистящим дыханием и кашлем, может приводить к летальному исходу [1]. Несмотря на то, что глюкокортикоиды являются терапией первой линии для лечения астмы и обеспечивают эффективный контроль у большинства пациентов, они не приводят к адекватному контролю у части пациентов; примерно у 5–10 % наблюдается субоптимальный ответ, основной механизм которого остается неясным [2]. Многими исследователями изучаются возможные механизмы отсутствия положительного эффекта у пациентов с БА при использовании ИКС. В этом плане практически важными являются исследования, связанные с изучением феномена аутофагии и значение этого процесса для медицины [3].

Аутофагия (в переводе с греческого языка «самопоедание») — это естественный процесс клеточного самоочищения. Клетки удаляют поврежденные белки, старые органеллы и микробы, перерабатывая их для получения энергии. Механизм аутофагии включает образование фагосом посредством специфических этапов, известных как инициация, элонгация и созревание [4]. В ходе аутофагии клетка адаптируется к тяжелым условиям. Когда недостаточен приток питательных веществ извне, клетка жертвует частью собственных макромолекул и органелл, чтобы получить элементы (мономеры), из которых могут быть синтезированы новые белки, нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы, и существовать дальше. Zeki A.A. с соавт. считают, что изучение аутофагии открывает новые горизонты в поиске новых методов лечения различных заболеваний у человека, включая бронхиальную астму [5]. Аутофагия играет важную роль во многих заболеваниях легких, включая острое повреждение легких, инфекционные заболевания легких, заболевания легочных сосудов, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и астму. Аутофагия, вероятно, является одним из важнейших механизмов защиты организма от различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и паразитов [6]. Апоптоз и аутофагия клеток дыхательных путей также являются важными процессами в патогенезе ХОБЛ [7].

Астма — это многогранное заболевание, имеющее множество биологических и патологических механизмов. При астме аутофагия может играть роль в патогенезе заболевания [8]. Цитокин интерлейкин-13 (IL13) играет центральную роль в Th2-ответах эпителия при астме, включая образование муцина и секрецию эотаксинов, мощных тканевых эозинофильных хемокинов. Аутофагия необходима для секреции слизи бронхиальным эпителием в модели астмы с участием Т-хелперов 2-го типа (Th2). Кроме того, Zeki A.A. с соавт. [5] предполагают, что аутофагия, а не реакции на стресс эндоплазматического ретикулума, может в большей степени способствовать секреции пептида эотаксина-3, индуцированной IL13, из клеток эпителия дыхательных

путей человека. Хотя умеренная аутофагия считается защитным механизмом для поддержания клеточного гомеостаза, все больше данных указывает на сложную взаимосвязь между аутофагией и апоптозом, где первая может регулировать и стимулировать вторую при определенных условиях [9].

Показано, что глюкокортикоиды потенциально могут нарушать эпителиальный барьер дыхательных путей. Доказано, что дексаметазон может препятствовать восстановлению эпителиального барьера дыхательных путей, снижая жизнеспособность клеток посредством механизмов, включающих индукцию как аутофагии, так и апоптоза. Наблюдаемое снижение жизнеспособности клеток, вероятно, опосредовано апоптозом, связанным с аутофагией. Это взаимодействие может включать аутофагическую деградацию антиапоптотических белков или активацию апоптотических путей, связанную с аутофагосомами когда глюкокортикоиды накапливаются в дыхательных путях в чрезмерной местной концентрации, их побочные эффекты могут усиливаться. Эти побочные эффекты могут усугубить повреждение эпителиального барьера дыхательных путей, что может снизить терапевтическую эффективность глюкокортикоидов в контроле астмы, тнм более, что нарушение барьерной функции эпителия дыхательных путей является универсальной патологической особенностью БА [3].

Выводы. Предложен новый механизм, предполагающий влияние ингаляционных глюкокортикоидов в виде нарушения эпителиального барьера дыхательных путей посредством апоптотических путей, связанных с аутофагией. Указанный механизм может способствовать резистентности к ингаляционным глюкокортикоидам при лечении бронхиальной астмы. Понимание молекулярных механизмов активации и ингибирования аутофагии, а также механизмов ее регуляции может послужить основой для разработки новых лекарственных препаратов и повышения эффективности методов лечения респираторных заболеваний.

Библиографический список

1. GINA-26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2026. Available from: www.ginasthma.org.

2. Russell R.J. et al., “The Airway Epithelium: An Orchestrator of Inflammation, a Key Structural Barrier and a Therapeutic Target in Severe Asthma” // European Respiratory Journal. — 2024. — V.63(4). — 2301397.

3. You H. et al. Intracavernous and Intravenous Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in Children: A Report of Five Cases and Review of the Literature // Pediatric Discovery. — 2026. — V.4. — e70038.

4. Klionsky D.J. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy // Autophagy. — 2012. — V.8. — P.445–544.

5. Zeki A.A. et al. Autophagy in airway diseases: a new frontier in human

asthma? // Allergy. — 2016. — V.71(1). — P. 5-14.

6. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation // Nature. — 2011. — V.469. — P.323–335.

7. Lee J. et al. Sphingolipids as cell fate regulators in lung development and disease // Apoptosis. — 2015. — V.20. — P.740–757.

8. Ban G.Y. et al. Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target // Clin Exp Allergy. — 2016. — V.46(1). — P.48-59.

9. Gao W. et al. Autophagy, Ferroptosis, Pyroptosis, and Necroptosis in Tumor Immunotherapy // Signal Transduction and Targeted Therapy. — 2022. — V.7(1). — 196.

ДЕПЕМОКИМАБ — НОВЫЙ ВАРИАНТ СРЕДИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.В.Василевский, А.П.Рубан, Е.Н.Скепьян

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель работы. Проанализировать возможность применения для лечения аллергических заболеваний инновационного биологического препарата депемокимаба.

Методы исследования. Использованы современные литературные данные.

Результаты. Воспалительные заболевания 2 типа, в частности тяжелая эозинофильная астма (ТЭА) и хронический риносинусит с полипами носа (ХРС), представляют собой значительную проблему здравоохранения из-за высокой заболеваемости, частых обострений и зависимости от системных глюкокортикоидов (СГК). Тяжелая эозинофильная астма поражает примерно 5–10% взрослого населения, страдающего астмой, однако на нее приходится непропорционально большая доля затрат на здравоохранение и смертности. Эозинофильный фенотип характеризуется частыми и иногда угрожающими жизни обострениями, стойким ограничением воздушного потока и зависимостью от СГК для поддержания симптоматического контроля [1,2]. Хроническое или повторное применение СГК связано с серьезными, дозозависимыми побочными эффектами, включая диабет, остеопороз, гипертонию, катаракту и иммунодепрессию, что подчеркивает необходимость эффективной терапии, позволяющей снизить дозу стероидов [3].

Хронический риносинусит, обусловленный Т2-синдромом, характеризуется высокой распространенностью, хроническим воспалением и образованием полипов в носовой полости и пазухах [4]. ХРС с полипами носа вызывает изнурительные симптомы, такие как сильная заложенность носа, потеря обоняния (аносмия), лицевая боль и хронические выделения, значительно ухудшающие повседневную жизнь. Практически важным является факт того, что 25–60 % пациентов с ТЭА также страдают от ХРС с полипами носа, что подчеркивает системный характер Т2-воспаления, концепцию единых дыхательных путей и необходимость лечения, эффективного как для верхних, так и для нижних дыхательных путей [5].

Указанная группа заболеваний обусловлена активацией Т-хелперных клеток 2 типа (Th2) и последующим высвобождением специфических цитокинов, прежде всего интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL-5) и интерлейкина-13 (IL-13) [6]. К сожалению, эти патологические состояния нередко присутствуют у одного и того же пациента, представляя коморбиность, осложняющую течение болезни и создавая трудности в лечении [4]. В патогенезе воспалительных заболеваний 2 типа одну из главных ролей играет интерлейкин-5 (ИЛ-5) — полипептидный цитокин, относящийся к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с интерлейкином 3 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. Секретируется Т-хелперами 2 типа и тучными клетками. Стимулирует рост В-клеток и продукцию антител. ИЛ-5 служит конечным обязательным сигналом для созревания, выживания и активации эозинофилов. Указанное обстоятельство обосновывает биологическое применение высокоаффинных ингибиторов ИЛ-5, таких как меполизумаб, бенрализумаб и депемокимаб, для достижения снижения количества эозинофилов [1,7]. Появление таргетных биологических препаратов сыграло важную роль в снижении зависимости от СГК при сохранении или даже улучшении контроля над заболеваниями и замедлении их прогрессирования.

Воздействие на интерлейкин-5 (ИЛ-5), ключевой фактор продукции и выживания эозинофилов, стало основной терапевтической стратегией. Депемокимаб — это новый, первый в своем классе биологический препарат против ИЛ-5, разработанный с увеличенным периодом полураспада за счет модификации аминокислоты YTE в его Fc-области, что позволяет проводить беспрецедентное двукратное введение препарата в год. Депемокимаб — это моноклональное антитело человека класса иммуноглобулина G1 (IgG1), специфически направленное против лиганда ИЛ-5. Цель этого целенаправленного подхода — функциональное удаление ИЛ-5 из кровообращения, предотвращая его связывание с альфа-цепью рецептора ИЛ-5 (ИЛ-5Rα), экспрессируемой на поверхности эозинофилов, базофилов, тучных клеток и ряда других клеточных популяций [8]. Эта блокада

подавляет последующую биологическую активность ИЛ-5, что приводит к глубокому дозозависимому и устойчивому подавлению эозинофилов в крови и пораженных тканях [9]. Механизм является высокоселективным, воздействуя только на эозинофильный компонент Т2-воспалительного ответа. Ключевым отличием депемокимаба является его сверхдлительный фармакокинетический профиль, позволяющий проводить дозирование дважды в год. Этот профиль достигается за счет запатентованной модификации аминокислот, известной как мутация YTE (замены M252Y/S254T/T256E) в области Fc антитела [8,9]. Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь является устойчивой: устойчивая концентрация в плазме остается значительно выше порогового значения, необходимого для почти полной нейтрализации циркулирующего ИЛ-5, что гарантирует непрерывное ингибирование биологической мишени. Усиленный цикл рециркуляции увеличивает конечный период полувыведения депемокимаба примерно до шести месяцев, что почти в пять раз дольше, чем у стандартных моноклональных антител, нацеленных на тот же сигнальный путь.

Jackson D.J. с соавт. [10] в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3А оценили эффективность и безопасность депемокимаба у пациентов с тяжелой астмой и эозинофильным фенотипом, характеризующимся высоким количеством эозинофилов (≥300 клеток на микролитр за предыдущие 12 месяцев или ≥150 клеток на микролитр при скрининге) и анамнезом обострений, несмотря на применение ингаляционных глюкокортикоидов в средних или высоких дозах. 502 пациента получали депемокимаб, а 260 — получали плацебо. Годовая частота обострений составила 0,46 (95 % [ДИ]), от 0,36 до 0,58) при применении депемокимаба и 1,11 (95 % ДИ, от 0,86 до 1,43) при применении плацебо (отношение частот, 0,42; 95 % ДИ, от 0,30 до 0,59; P<0,001) в исследовании SWIFT-1 и 0,56 (95 % ДИ, от 0,44 до 0,70) при применении депемокимаба и 1,08 (95 % ДИ, от 0,83 до 1,41) при применении плацебо (отношение частот, 0,52; 95 % ДИ, от 0,36 до 0,73; P<0,001) в исследовании SWIFT-2.

Выводы. Основное преимущество депемокимаба заключается в сочетании доказанной эффективности ингибирования ИЛ-5 с удобством для пациента благодаря его дозировке. Таким образом, можно говорить о новой возможности в стратегии применения биологических препаратов для лечения аллергических заболеваний [7,10].

Библиографический список

1. Ненашева Н.М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии // Медицинский совет. — 2018. — №15. — с.48-52.

2. GINA-26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma

Management and Prevention, 2026. Available from: www.ginasthma.org.

3. Senna G. et al. SANI-Severe Asthma Network in Italy: a way forward to monitor severe asthma // Clin Mol Allergy. — 2017. — V.15. — 9.

4. Fokkens W.J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. — 2020. — V.58. — P.1–464.

5. Vieira R.J. et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI Guidelines-2024-2025 Revision: Part II-Guidelines on Oral and Ocular Treatments // Allergy. — 2026. — V. 81(6). — P.1947-1970.

6. Ambrosino P.M. et al. Endotyping Chronic Respiratory Diseases: T2 Inflammation in the United Airways Model // Life (Basel). — 2024. — V.14. — 899.

7. Marra A.M. et al. Depemokimab and the twice-yearly regimen: pharmacological implications and therapeutic positioning in severe eosinophilic respiratory diseases // Front. Immunol. — 2026. — V.17. — 1783889.

8. Dall'Acqua W.F., KienerP.A.W. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn) // J Biol Chem. — 2006. — V.281. — P.23514–24..

9. Menzies-Gow A.N., Price D.B. Clinical Remission in Severe Asthma: How to Move From Theory to Practice // Chest. — 2023. — V.164. — P.296–298.

10. Jackson D.J. et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype // N Engl J Med. — 2024. — V.391(24). — P.2337-2349.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Н.В. Вистовская

АО «Группа компаний «Медси», Москва

Цель работы. Обобщить современные международные и российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в периоперационном периоде и определить место шкал стратификации риска, механической компрессии и ранней активизации пациентов в комплексном протоколе профилактики, в том числе у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологического заболевания.

Методы. Проведён анализ основополагающих международных клинических рекомендаций (CHEST, второе обновление 2021 г.; American Society of Hematology, 2021 г.; American Society of Clinical Oncology, 2023 г.; European Society for Medical Oncology, 2023 г.; Spanish Society of Medical Oncology, 2023 г.), Российских клинических рекомендаций и методических материалов последних 5 лет, а также систематических обзоров

и метаанализов по эффективности механической профилактики, опубликованных в 2022–2024 гг.

Результаты. Риск ВТЭО у онкологических пациентов почти в девять раз превышает таковой в общей популяции, что делает ВТЭО второй по значимости причиной предотвратимой смерти у данной категории больных [4]. Российские клинические рекомендации («Тромбоз глубоких вен конечностей», проект Минздрава России, 2022 г. [7]; протокол профилактики ВТЭО в акушерстве и гинекологии [8]) разработаны как имплементация единого международного консенсуса, а не изолированная система. Стратификация риска остаётся ключевым инструментом выбора тактики: шкала Caprini применяется у любых хирургических пациентов и по сумме баллов (0; 1–2; 3–4; ≥5) определяет категорию риска от очень низкой до высокой с соответствующим объёмом профилактики [10]; шкала Padua используется у госпитализированных нехирургических и иммобилизированных пациентов (порог ≥4 балла); шкала Khorana служит основой стратификации риска у амбулаторных онкологических пациентов перед началом системной терапии и определяет показания к тромбопрофилактике при сумме баллов ≥2 [1]. Фармакологическая профилактика низкомолекулярными гепаринами или низкими дозами нефракционированного гепарина рекомендована всем пациентам с онкологическим заболеванием, которым предстоит крупное оперативное вмешательство, длительностью не менее 7–10 суток, с пролонгацией до 4 недель при абдоминальных и тазовых операциях высокого риска [2]. Механическая компрессия (интермиттирующая пневматическая компрессия, компрессионный трикотаж) не заменяет фармакопрофилактику, а дополняет её: у онкохирургических пациентов высокого риска рекомендована именно комбинация механических и фармакологических методов, а не монотерапия [2]. Метаанализы 2022 и 2024 гг. подтвердили, что интермиттирующая пневматическая компрессия превосходит отсутствие профилактики, но не превосходит другие методы профилактики при изолированном применении [5, 6]. Ранняя активизация пациента признана ключевым фактором снижения послеоперационных ВТЭО наравне с медикаментозной профилактикой [5]. Аудит клинической практики демонстрирует существенный разрыв между стационарным и амбулаторным этапами: при 100 % соблюдении оценки риска и назначения профилактики в стационаре только 49,1 % пациентов получают полный 28-дневный курс профилактики после выписки [9]. У амбулаторных онкологических пациентов на химиотерапии рутинная фармакопрофилактика не показана всем без исключения; она может быть предложена пациентам с суммой баллов по шкале Khorana ≥2 при отсутствии высокого риска кровотечения, а пациентам с множественной миеломой на схемах с талидомидом или леналидомидом профилактика аспирином либо низкомолекулярным гепарином показана вне зависимости от балла Khorana [1].

Выводы. Современная профилактика ВТЭО в периоперационном

периоде представляет собой систему, а не единичную меру: обязательная стратификация риска по валидированным шкалам (Caprini, Padua, Khorana), комбинированная фармако-механическая профилактика у пациентов высокого риска, протокольная ранняя активизация и преемственность профилактики на амбулаторном этапе. Российские клинические рекомендации гармонизированы с международным консенсусом (CHEST, ASH, ASCO, ESMO). Основной резерв повышения эффективности профилактики связан не с назначением в стационаре, а с преемственностью пролонгированной профилактики после выписки и с персонализацией подхода у пациентов, получающих химиотерапию.

Библиографический список

1. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update // J. Clin. Oncol. — 2023. — Vol. 41, № 16. — P. 3063–3071.

2. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // Blood Adv. — 2021. — Vol. 5, № 4. — P. 927–974.

3. Stevens S.M. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report // Chest. — 2021. — Vol. 160, № 6. — P. 2247–2259.

4. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer, 2023 update // Clin. Transl. Oncol. — 2023.

5. Lott N. et al. Efficacy of intermittent compression devices for thromboembolic prophylaxis in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis // ANZ J. Surg. — 2022.

6. Kim N.Y., Ryu S., Kim Y.-H. Effects of intermittent pneumatic compression devices interventions to prevent deep vein thrombosis in surgical patients: systematic review and meta-analysis of RCTs // PLoS One. — 2024. — Vol. 19, № 7. — e0307602.

7. Божкова С.А. и соавт. Профилактика, диагностика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации // Травматология и ортопедия России. — 2022.

8. Клинические рекомендации (протокол) «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии».

9. Iqbal H. Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis on Discharge Following Major Cancer Surgery in the Abdomen // Cureus. — 2024. — Vol. 16, № 11. — e73186.

10. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care // Dis. Mon. — 2005. — Vol. 51, № 2-3. — P. 70–78.

ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОСТЕОАРТРИТОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ю.А. Воротынов, Р.К. Кантемирова, Г.Н. Пономаренко
Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург

Актуальность. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и остеоартрита (ОА) крупных суставов нижних конечностей особенно значимо в старших возрастных группах. Боль, скованность и функциональные ограничения при ОА снижают мобильность и затрудняют выполнение традиционных вариантов аэробной нагрузки, тогда как сохранение физической активности является одним из ключевых условий профилактики функционального снижения и поддержания автономности пациента [1–4]. В этой ситуации персонализация реабилитации должна быть направлена не на уменьшение физического компонента, а на адаптацию способа его реализации к локомоторным ограничениям и сохранным функциональным возможностям.

Цель работы. Оценить эффективность адаптированных вариантов дозированной физической нагрузки у пациентов с ИБС и сопутствующим ОА крупных суставов нижних конечностей и определить клинико-функциональные ориентиры персонификации медицинской реабилитации.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включены 90 пациентов с ИБС и ОА коленных и/или тазобедренных суставов; средний возраст составил 65,8±10,6 года. Пациенты были распределены на три сопоставимые по возрасту группы по 30 человек: базовая программа медицинской реабилитации; программа с включением скандинавской ходьбы (СХ); программа с включением ручной велоэргометрии (РВЭМ). Средний возраст в группах составил соответственно 65,6±11,4; 66,9±11,2 и 65,0±9,4 года ($p=0,782$). Выбор варианта физической нагрузки осуществлялся с учетом клинико-функционального состояния и локомоторных возможностей пациента. Оценивали клинические показатели, толерантность к физической нагрузке, дистанцию теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), функциональные ограничения при ОА, качество жизни, показатели гемодинамики, ишемическую и эктопическую активность.

Результаты. Применение СХ и РВЭМ сопровождалось уменьшением боли и функциональных ограничений при ОА, повышением переносимости физической нагрузки и мобильности. Прирост дистанции ТШХ составил

47,1 м при СХ и 51,2 м при РВЭМ против 25,3 м при базовой программе. Число эпизодов ишемии миокарда уменьшилось соответственно на 70 %, 77 % и 25 %. Общая эффективность медицинской реабилитации составила 93,3 % при СХ, 96,7 % при РВЭМ и 76,7 % при базовой программе; высокая эффективность — 53,3 %, 60,0 % и 16,7 % соответственно. Полученные межгрупповые различия характеризуют выраженность реабилитационного ответа при различных вариантах реализации физической нагрузки и с учетом нерандомизированного дизайна не трактуются как доказательство универсального превосходства одной технологии.

Установлены клинико-функциональные детерминанты эффективности. С благоприятным реабилитационным ответом в исследованной выборке были ассоциированы ТШХ ≥350 м, результат шестиминутной РВЭМ ≥410 оборотов и показатель Physical Functioning SF-36 ≥40 баллов; с менее благоприятным — III функциональный класс стенокардии, WOMAC-функция ≥34 баллов и индекс Лекена ≥12 баллов. Эти показатели рассматриваются как прогностические ориентиры и требуют внешней валидации.

Выводы. У пациентов преимущественно старших возрастных групп сочетание ИБС и ОА формирует двойное ограничение физической активности — кардиальное и локомоторное. СХ при сохраненной возможности дозированной ходьбы и РВЭМ при существенном ограничении нагрузки на нижние конечности позволяют сохранить аэробный компонент медицинской реабилитации. Комплексная оценка переносимости физической нагрузки, функционального класса стенокардии, выраженности ограничений при ОА и уровня физического функционирования создает основу для персонификации реабилитационной программы. Такой подход соответствует современной гериатрической парадигме сохранения мобильности, функциональной независимости и индивидуализации вмешательств [2, 4, 5].

Библиографический список

1. Крысюк О.Б., Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д. Скандинавская ходьба в медицинской реабилитации пациентов пожилого возраста // Физическая и реабилитационная медицина. 2019. Т. 1, № 2. С. 21–25. DOI: 10.26211/2658-4522-2019-1-2-21-25.

2. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 12. С. 1482–1490. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201268.

3. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Рузанова В.И. Коморбидность костно-мышечных заболеваний у пациентов старших возрастных групп // РМЖ. 2022. № 6. С. 7–11.

4. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиология. 2021. Т. 61, № 5. С. 71–78. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1349.

5. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. и др. Ведение пациентов пожилого возраста с остеоартритом (Методические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров) // Российский журнал гериатрической медицины. 2025. № 2. С. 125–144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2025-125-144.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА CYP2C19 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Н.А. Галанкин [1,2], З.Г. Тадтаева [1], А.Н. Галустян [1], И.С. Сардарян [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) — невозможность достижения стойкой ремиссии эпилептических приступов после двух попыток подбора схемы противоэпилептической терапии хорошо переносимыми, правильно выбранными антиэпилептическими препаратами (АЭП) в монотерапии или комбинации (Международная противоэпилептическая лига, англ. The International League Against Epilepsy, ILAE) [1]. Продолжающиеся судороги существенно ухудшают прогноз заболевания, значительно снижают качество жизни пациентов, приводят к инвалидизации, остановке и/или регрессу психомоторного развития у детей [2]. В детском возрасте ФРЭ встречается у 20-40 % пациентов [3]. Одним из существенных факторов риска формирования лекарственной устойчивости является нарушение метаболизма АЭП, приводящее к неэффективности терапии [4]. Часто применяемые в детском возрасте АЭП — вальпроевая кислота (ВК) и лакосамид подвергаются

окислению посредством цитохрома CYP2C19 [5]. Однонуклеотидные варианты в генах этих ферментов значительно влияют на их активность, снижая или увеличивая ее [6]. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при назначении ВК, приводящие к развитию тяжелых осложнений, зачастую требуют отмены препарата. Проведение фармакогенетичсеких исследований позволяет обнаружить предикторы сниженной эффективности и безопасности АЭП и обеспечить персонализированный подход к подбору терапии.

Методы исследования. В исследование включен 91 ребёнок с эпилепсией, в возрасте от 1 мес. до 17 лет. В основную группу вошли пациенты с ФРЭ (n=49), в группу сравнения — пациенты с ремиссией приступов на фоне терапии ВК или лакосамидом (n=42). У всех больных взят образец венозной крови и выделена геномная ДНК путем высаливания. Молекулярно-генетическое исследование проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, определено наличие однонуклеотидных вариантов гена цитохрома P450 2C19 — CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*3 (636G>A, rs4986893) и CYP2C19*17 (-806C>T, rs12248560). Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и точного теста Фишера для сравнения частот распределения аллелей между группами, также рассчитывали отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Частота генотипов, содержащих аллель быстрого метаболизма CYP2C19*17 (генотипы C/T и T/T) в группе пациентов с ФРЭ составила 49 %, в группе сравнения — 28,6 % (p=0,049). Носительство данного варианта ассоциировано более чем с двукратным повышением риска неэффективности АЭП и развития ФРЭ — ОР=2,40 (95 % ДИ: 1,0–5,75). При анализе каждой копии аллеля T выявлена ассоциация с повышением риска ФРЭ — ОР=2,22 (95 % ДИ: 1,06–4,43). Для вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3, связанных с медленным метаболизмом, статистически значимой ассоциации с ФРЭ не обнаружено.

Среди пациентов, получавших ВК (n=84), НЛР зарегистрированы у 22 человек. В этой группе носительство аллеля CYP2C19*2, связанного со сниженным метаболизмом, обнаружено у 36,4 %, против 12,9 % в группе пациентов получавших ВК без развития НЛР (n=62) — ОР=3,86 (95 % ДИ: 1,20–12,3, p=0,024). Носительство хотя бы одного из аллелей медленного метаболизма (CYP2C19*2, CYP2C19*3) повышает риск развития НЛР — ОР=4,00 (95 % ДИ: 1,33–12,0, p=0,018). Для вариантов CYP2C19*3, CYP2C19*17 значимой ассоциации с НЛР не установлено.

Выводы. 1. Частота носительства аллеля CYP2C19*17, связанного с быстрым метаболизмом, преобладала в группе пациентов с ФРЭ по сравнению с контрольной группой и была ассоциирована с неэффективностью противоэпилептической терапии.

2. Аллель медленного метаболизма CYP2C19*2 значимо чаще встречался у пациентов с развитием НЛР на терапию вальпроевой кислотой.

3. Пациентам, получающим противоэпилептическую терапию, рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования, с целью персонализации, повышения эффективности и безопасности терапии.

Библиографический список

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

2. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. Pediatr Neurol. 2014;51(1):17-23. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.020

3. Sultana B, Panzini M-A, Veilleux Carpentier A, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology. 2021;96(17):805-817. doi:10.1212/WNL.0000000000011839

4. Vázquez M, Fagiolino P. The role of efflux transporters and metabolizing enzymes in brain and peripheral organs to explain drug-resistant epilepsy. Epilepsia Open. 2022;7 Suppl 1(Suppl 1):S47-S58. doi:10.1002/epi4.12542

5. Galankin NA, Tadtaeva ZG, Sardaryan IS, Galustyan AN, Gromova OA. Impact of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms on antiepileptic drug safety and efficacy. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2025;17(1):70-81. doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240

6. Zhou Y, Lauschke VM. The genetic landscape of major drug metabolizing cytochrome P450 genes-an updated analysis of population-scale sequencing data. Pharmacogenomics J. 2022;22, 284–293. https://doi.org/10.1038/s41397-022-00288-2

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОСТАТОЧНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ИБС

И.И. Гелеван, Н.Ю. Объедкова, Г.С. Маль

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск

Актуальность. Современные подходы к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ориентированы на переход от

преимущественно симптоматического лечения к комплексному контролю остаточного сердечно-сосудистого риска [1,2]. Такой подход рассматривается как одно из приоритетных направлений развития кардиологии. В связи с недостаточной разработанностью интегрированных персонализированных подходов к оценке резидуального риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также необходимостью своевременного прогнозирования и предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, поиск новых комплексных маркеров оценки резидуального риска остается одной из наиболее значимых задач современной медицины [4]. Использование индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования (КПГ) в качестве инструмента стратификации остаточного риска у пациентов с ИБС открывает новые возможности для повышения эффективности диагностики, прогнозирования и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях [3].

Цель исследования. Исследовать ассоциацию между индексом аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования и уровнем Липопротеина (а), а также оценить их информативность в стратификации остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и дислипидемией в условиях интенсивной гиполипидемической терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 87 мужчин, страдающих стабильной формой ИБС и нетяжелой коморбидной патологией на фоне дислипидемии. До начала лечения всем пациентам были выполнены необходимые лабораторные и инструментальные исследования, включая липидограмму, измерение уровня Лп(а) и оценку уровня накопления КПГ методом аутофлуоресценции с помощью прибора AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Нидерланды). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения StatTech 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия), с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. В зависимости от уровня Лп(а) с пограничным значением 0,5 г/л, все пациенты были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу (с уровнем Лп(а)>0,5 г/л) вошел 41 пациент, во вторую- 46 (с уровнем Лп(а)<0,5 г/л). Длительность наблюдения составила 12 недель с 3 контрольными точками-визитами, на которых оценивали показатели липидного профиля и уровень КПГ. Медианный возраст участников исследования составил 66,5 [64,00; 70,75] года; средняя окружность талии составила 97,73 ± 12,68 см; индекс массы тела — 29,38 ± 3,99 кг/м2. Всем пациентам была инициирована комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином в дозировке 20 мг и эзетемибом 10 мг. При недостижении целевых значений ХС-ЛПНП ко второму визиту через 6 недель

лечение усиливалось подкожным введением ингибитора PCSK9 алирокумаба 150 мг один раз в две недели. Статистически значимые различия зарегистрированы в отношении следующих клинико-анамнестических характеристик: окружность талии, инфаркт миокарда в анамнезе, СД 2 типа, мультифокальный атеросклероз. Данные показатели встречались достоверно чаще в подгруппе 1 с гиперлипопротеинемией (а) ($p<0,05$). На момент включения в исследование ни один пациент не достиг целевого уровня ХС-ЛПНП (<1,4 ммоль/л). Была проведена оценка динамики показателей ХС-ЛПНП в течение 12 недель. Уже ко 2 визиту через 6 недель целевых значений достигли 78,2 % пациентов (29,9 % относились к 1 подгруппе, 48,3 % ко второй). Остальные пациенты (21,8 %) достигли целевых значений к 12 неделе после добавления алирокумаба (из них 17,2 % принадлежали к первой подгруппе, 4,6 % ко второй). Статистически значимых различий по показателям липидного спектра (ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды) между группами не выявлено. Средний уровень ХС-ЛПНП у исследуемых пациентов составил 2,97 ± 1,15 ммоль/л на старте исследования, 2,35 ± 0,71 ммоль/л через 6 недель и 1,4 ± 0,24 через 12 недель соответственно. На фоне проводимой гиполипидемической терапии отмечалась тенденция к снижению индекса аутофлуоресценции КПГ. Его медианное значение уменьшилось с 2,8 [2,20; 4,07] на момент включения в исследование до 2,79 [2,12; 4,00] через 6 недель и 2,75 [2,02; 3,88] через 12 недель наблюдения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях липидного спектра уровень КПГ был достоверно выше в первой подгруппе- 4,00 против 2,2 во второй ($p<0,001$); через 6 недель 4,00 против 2,1 ($p<0,001$); через 12 недель 3,8 в первой подгруппе против 2,0 во второй ($p<0,001$). По данным цветовой шкалы AGE Reader, очень высокий остаточный риск (индекс аутофлуоресценции КПГ >3) на исходном этапе исследования выявлен у 54,0 % пациентов (n=47), тогда как через 12 недель терапии данный показатель снизился до 35,6 % (n=31), что свидетельствует о положительном влиянии комплексной гиполипидемической терапии на показатели остаточного риска. У пациентов, которым потребовалось усиление терапии алирокумабом, исходный уровень Лп(а) был выше (0,5±0,096 против 0,4±0,137 г/л для группы двойной комбинированной терапии). Для оценки взаимосвязи между уровнем Лп(а) и индексом аутофлуоресценции КПГ у пациентов с Лп(а)>0,5 г/л выполнен корреляционный анализ по Спирмену, описывалась сила связи по шкале Чеддока. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между уровнем Лп(а) и индексом аутофлуоресценции КПГ у пациентов с Лп(а)>0,5 г/л как до лечения ($\rho= 0,739$; $p<0,001$), так и через 12 недель ($\rho=0,762$; $p<0,001$), что подтверждает возможность использования их сочетания как маркера повышенного остаточного сердечно-сосудистого риска. При ROC-анализе индекс аутофлуоресценции

КПГ продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении остаточного сердечно-сосудистого риска (AUC=0,976; 95 % ДИ 0,918–1,000; p<0,001). Чувствительность и специфичность модели составили по 93,3 %.

Выводы. Результаты исследования указывают на возможность применения индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования в качестве перспективного неинвазивного маркера комплексной стратификации остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Выявленная взаимосвязь между индексом аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования и повышенным уровнем липопротеина(а), сохраняющаяся при достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности, подтверждает диагностическую и потенциальную прогностическую значимость их комплексной оценки. Сочетание повышенного уровня липопротеина(а) и накопления конечных продуктов гликирования ассоциировано с увеличением остаточного риска, что обосновывает целесообразность использования данных показателей для стратификации риска и персонализации ведения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Библиографический список

1. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 5. — С. 250-297. — DOI 10.15829/1560-4071-2023-5471. — EDN YVZOWJ.

2. Объедкова, Н. Ю. Факторы функционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца, детерминирующие очень высокий уровень резидуального сердечно-сосудистого риска / Н. Ю. Объедкова, Г. С. Маль // Инновационная медицина Кубани. — 2026. — Т. 11, № 2. — С. 15-23. — DOI 10.35401/2541-9897-2026-11-2-15-23. — EDN XRTMKH.

3. Chen Q, Huang Q, Liu W, Zhou X. Advanced glycation end products via skin autofluorescence as a new biomarker for major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(5):1083-1092. doi:10.1016/j.numecd.2022.01.032

4. Mach F, Visseren FLJ, Cater NB, et al. Addressing residual risk beyond statin therapy: New targets in the management of dyslipidaemias-A report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. J Clin Lipidol. 2024;18(5):e685-e700. doi:10.1016/j.jacl.2024.07.001

ФАРМАКОГЕНЕТИКА CYP2C19 И ABCB1 У ПАЦИЕНТОВ-ЧУВАШЕЙ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

К. С. Георгиева, С. И. Павлова
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация

Клопидогрел является пролекарством, антиагрегантный эффект которого определяется кишечной абсорбцией и печёночной биоактивацией с образованием активного метаболита. Вариабельность ответа на терапию может быть обусловлена полиморфизмами генов CYP2C19, кодирующего фермент биотрансформации и ABCB1, кодирующего транспортный белок Р-гликопротеин [1-5]. Этнические особенности распределения фармакогенетических маркеров могут иметь значение для персонализации антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом [6], однако сведения о фармакогенетических особенностях среди пациентов чувашской этнической группы на сегодняшний день немногочисленны.

Цель работы. Оценить распространённость полиморфизмов CYP2C19 (*2, *3, *17) и ABCB1 C3435T у пациентов чувашской этнической группы с острым коронарным синдромом (ОКС), получающих клопидогрел, а также определить их значение в формировании резистентности к терапии и риска повторного коронарного события.

Методы исследования. В проспективное исследование были включены 216 пациентов чувашской этнической принадлежности с ОКС. Исследование было проведено на базе БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии, оценка этнической принадлежности осуществлялась путем самоопределения в двух и более поколениях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №5 от 23.05.2023). Медиана возраста участников составила 66,5 года [61,0; 72,0]. Генотипирование CYP2C19**2 (rs4244285), CYP2C19**3 (rs4986893), CYP2C19*17 (rs12248560) и ABCB1 C3435T (rs1045642) выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. У 30 пациентов с ОКС на 7-е сутки двойной антитромбоцитарной терапии проведена турбидиметрическая оценка АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Показатель агрегации менее 10% расценивали как резистентность к антиагрегантной терапии, 11–29% — как частичную резистентность, 30% и более — как чувствительность. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5.

Результаты. Установлена высокая частота минорных аллелей ABCB1 C3435T — 60,6% и CYP2C19**17 — 28,7%. Гетерозиготный генотип CT CYP2C19**17 выявлен у 44,4% пациентов, гомозиготный TT — у 6,5%;

суммарно носителями Т-аллеля являлись 50,9 % обследованных. Для ABCB1 C3435T частота генотипов CC, CT и TT составила 14,4 %, 50,0 % и 35,6 % соответственно. Частота минорных аллелей CYP2C19**2 и CYP2C19**3 была низкой — 9,05 % и 1,85 % соответственно. Статистически значимая связь с частотой повторного инфаркта миокарда (ИМ) выявлена только для CYP2C19**17. В общей выборке повторный ИМ зарегистрирован у 19,8 % носителей генотипа CT и у 8,5 % носителей генотипа CC (*p=0,049*). В подгруппе с ОКС повторный ИМ наблюдался у 30,2 % пациентов с генотипом CT и у 12,9 % с генотипом CC (*p=0,037*); при попарном сравнении CC и CT* p=0,044. *Для CYP2C19**2, CYP2C19*3 и ABCB1 C3435T статистически значимых ассоциаций с повторным ИМ не выявлено. Генотипы были трансформированы в фенотипы. 46,6 % были отнесены к быстрым, 16,4 % — к промежуточным и 37,0 % — к нормальным метаболизаторам. Медленные метаболизаторы не выявлены. Наибольшая доля лиц с лабораторной резистентностью к антиагрегантной терапии отмечена среди носителей генотипа CYP2C19*1/*17, соответствующего фенотипу быстрого метаболизма. Среди пациентов с генотипом CYP2C19**17/*17, соответствующим ультрабыстрому метаболизму, случаев резистентности не зарегистрировано.

Выводы. У пациентов чувашской этнической группы с ОКС установлена высокая распространённость минорных аллелей ABCB1 rs1045642 (60,6 %) и CYP2C19*17 (28,7 %), а также значимая доля носителей CYP2C19*2 (9,05 %). *Гетерозиготное носительство CYP2C19**17 ассоциировано с повышенной частотой повторного ИМ, несмотря на генотипически прогнозируемый фенотип быстрого метаболизма клопидогрела. Наблюдаемое несоответствие может быть связано с феноконверсией на фоне межлекарственного взаимодействия с омепразолом, системного воспаления при ОКС и сочетанного влияния полиморфизма ABCB1 C3435T. При персонализации антитромбоцитарной терапии необходимо учитывать не только генотип CYP2C19, но и сопутствующую фармакотерапию, прежде всего применение ингибиторов протонной помпы. Выявленные особенности подтверждают целесообразность дальнейших исследований связи генотипов CYP2C19 и ABCB1 с остаточной реактивностью тромбоцитов, резистентностью к клопидогрелу и повторными ИМ. Фармакогенетическое тестирование в сочетании с клинической и лабораторной оценкой может способствовать персонализации антитромбоцитарной терапии у пациентов Чувашской Республики [7, 8].

Библиографический список

1. Lewis JP, Stephens SH, Horenstein RB, et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. J Thromb Haemost. 2013;11(9):1640–1646. doi:10.1111/jth.12342

2. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss–of–function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood. 2006;108(7):2244–2247. doi:10.1182/blood–2006–04–013052

3. Dello Russo C, Frater I, Kuruvilla R, et al. CYP2C19 genotype testing for clopidogrel: A guideline developed by the UK Centre of Excellence in Regulatory Science and Innovation in Pharmacogenomics (CERSI–PGx). Br J Clin Pharmacol. 2026;92(2):329–347. doi:10.1002/bcp.70370

4. Huang B, Cui DJ, Ren Y, Han B, Yang DP, Zhao X. Effect of cytochrome P450 2C19*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel–treated patients: A systematic review and meta–analysis. J Res Med Sci. 2017;22:109. doi:10.4103/jrms.JRMS_590_16

5. Zhuo ZL, Xian HP, Long Y, et al. and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel–treated Chinese patients. Anatol J Cardiol. 2018;19(2):123–129. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.8097

6. Kitaieva EYu, Mirzaev KB, et al. Chastota polimorfizmov genov CYP2C19 i ABCB1, assotsiirovannykh s izmeneniem antiagregantnogo deystviya klopidogrela, u russkikh i buryat [Frequency of polymorphisms of CYP2C19 and ABCB1 genes associated with altered antiplatelet effect of clopidogrel in Russians and Buryats]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2018;(3(111)). Accessed March 23, 2026. https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-polimorfizmov-genov-cyp2c19-i-abcb1-assotsiirovannyh-s-izmeneniem-antiagregantnogo-deystviya-klopidogrela-u-russkih-i-buryat

7. Георгиева К.С., Павлова С.И. Полиморфизмы CYP2C19 и ABCB1 у пациентов чувашской этнической группы: оценка резистентности к клопидогрелу и ассоциаций с повторным инфарктом миокарда // Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2026. — № 2. — С. 95-105. DOI: 10.37489/2588-0527-0014.

8. Георгиева К.С., Павлова С.И., Жучкова С.М. Резистентность к антиагрегантам у пациентов с острым коронарным событием: фармакогенетические аспекты и межлекарственное взаимодействие // Экспериментальная и клиническая фармакология. –2024. — Т. 87. — № 2. — С. 20–26. — DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-2-20-26.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАКОНАДЗОРА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: ТРУДНОСТИ И ДОСТИЖЕНИЯ

А.А. Горбачева, О.Г. Ни

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Введение. В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010г. №61 и приказом Росздравнадзора от 17.06.2024г. №3518 любая медицинская организация обязана организовать систему фармаконадзора, а именно мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. На практике реализация данных требований сопряжена с некоторыми трудностями: недостаточной вовлеченностью клиницистов и как следствие с проблемами интеграции мероприятий фармаконадзора в повседневную работу отделений.

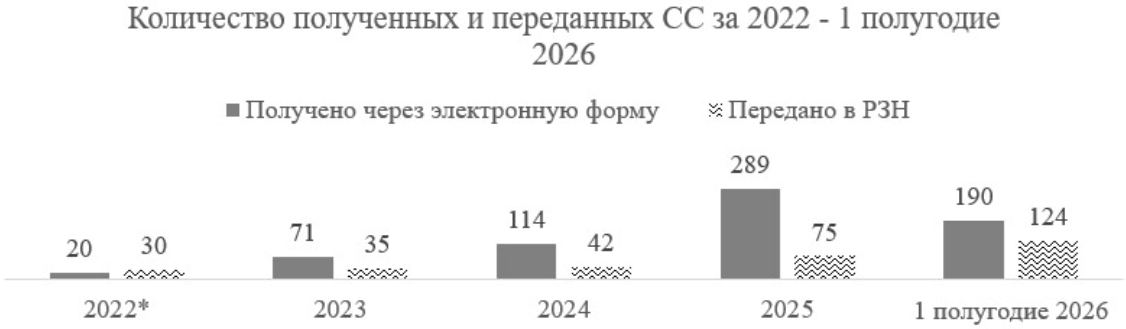
Цель работы. Провести анализ организации фармаконадзора в ГБУЗ «МККЦ «Коммунарка» ДЗМ (далее — Центр), за 2022 — 2026 года.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ локальной базы спонтанных сообщений (СС) в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ за 2022 — 2026 года, внутренних нормативных документов.

Результаты. При организации работы фармаконадзора в Центре была разработана подробная инструкция по действиям медицинского персонала при выявлении нежелательных реакций или отсутствии эффекта у лекарственных препаратов, документ был размещен на внутреннем электронном ресурсе, который находится в постоянном доступе для всех сотрудников. В инструкции четко прописаны алгоритмы действий младшего и среднего медицинского персонала, врача при выявлении нежелательной реакции (НР) на лекарственный препарат или отсутствии эффекта, а также регламентированы для каждого этапа сроки формирования и подачи извещений. Помимо документа в 2022 году в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ было принято решение для удобства всех участников фармаконадзора, внедрить внутреннюю электронную форму для подачи спонтанных сообщений. На всех рабочих местах, ординаторских размещен QR-код, обеспечивающий быстрый доступ к локальной электронной форме. Форма продолжает постоянно модернизироваться: с одной стороны, повышается удобство заполнения по запросам пользователей, с другой стороны добавляются дополнительные поля, которые ускоряют передачу извещений в Росздравнадзор. В Центре также проводятся регулярные обучения медицинского персонала, во внутреннем реестре документов выложено подробное обучающее видео

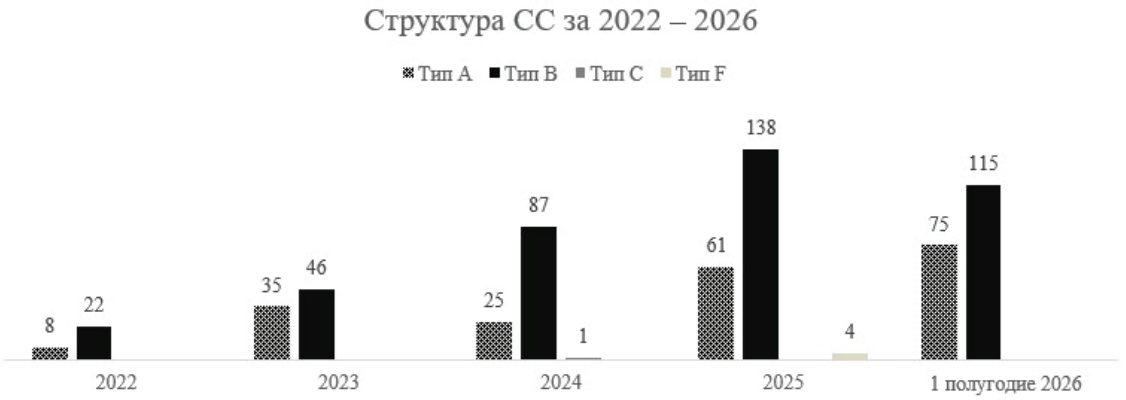
по основным пунктам документа и по заполнению внутренней электронной формы подачи извещения о нежелательных реакциях или об отсутствии эффекта на лекарственный препарат.

Комплекс предпринятых мероприятий позволил значительно увеличить количество выявленных нежелательных реакций. После обработки полученной информации, повторной оценки связи СС с приемом лекарственного препарата согласно критерием серьезности врачом-клиническим фармакологом извещения были переданы в Росздравнадзор. Количество полученных и переданных спонтанных сообщений представлено в диаграмме 1.



Примечание:* — форма была введена во втором полугодии 2022, поэтому количество переданных извещений в Росздравнадзор больше, чем полученных.

Несмотря на значимую тенденцию на увеличение количества репортируемых НР, преобладающее количество СС относится к типу В по классификации ВОЗ (66,1 %, 408 из 617 СС), что противоречит ожидаемому процентному соотношению по данным литературы фармаконадзора. Однако, мы видим некое увеличение количества диагностируемых НР типа А в 1 полугодии 2026 года. Подробная структура СС представлена на диаграмме 2.



Выводы. Благодаря внедрению мероприятий по фармаконадзору, мы видим значимое увеличение количества выявляемых и регистрируемых НР. Однако, количество передаваемых НР типа А по классификации ВОЗ

остается небольшим, это может быть связано с тем, что большинство НР данного типа, даже серьезных прописаны в инструкции и обычно требуют времени для развития, врачи не считают необходимыми их передавать.

Библиографический список

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

2. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения приказ от 17 июня 2024 г. N 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения»

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Громова [1], С.М. Жучкова [2, 3]

[1] ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», г. Петрозаводск

[2] БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР, г. Чебоксары

[3] ФГБУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Большинство пациентов с заболеванием рак предстательной железы (РПЖ) относятся к старшим возрастным группам и имеют сердечно-сосудистые, метаболические и другие сопутствующие заболевания, что делает оценку межлекарственных взаимодействий одним из ключевых факторов, определяющих эффективность и безопасность противоопухолевой лекарственной терапии. Современная стратегия лечения РПЖ включает применение андрогендепривационной терапии (АДТ), ингибиторов сигнального пути андрогенного рецептора (ARPI), химиотерапии и в отдельных молекулярных подгруппах назначение таргетного препарата, блокирующего работу фермента поли-АДФ-рибозы-полимеразы (PARP-ингибиторы) [1, 2].

Наряду с фармакокинетическими взаимодействиями все большее значение приобретает наследственная вариабельность ферментов биотрансформации и стероидогенеза, формирующая модель «лекарство–лекарство–ген».

Цель. Проанализировать клинически значимые межлекарственные взаимодействия при лекарственной терапии РПЖ и определить значение фармакогенетических факторов для персонализации лечения.

Материалы и методы. Выполнен нарративный обзор публикаций PubMed/MEDLINE 2022–2026 гг. и актуальных рекомендаций EAU и RUSSCO. Анализировали данные об агонистах и антагонистах гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), абиратероне, энзалутамиде, апалутамиде, даролутамиде и фармакогенетических маркерах HSD3B1, SULT2A1 и CYP2C8 [1–4].

Результаты. Для парентеральных агонистов ГнРГ (гозерелин, трипторелин, лейпрорелин) классические CYP-опосредованные взаимодействия имеют ограниченное значение. Основной риск связан с фармакодинамическими взаимодействиями, имеющими значение в выявлении нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно суммированием QT-пролонгирующего действия, электролитными нарушениями и необходимостью предупреждения феномена «вспышки» в начале терапии. Также для гозерелина дополнительное значение имеет местная реакция в виде риска кровотечения при имплантации у пациентов, получающих антикоагулянты. Дегареликс не является клинически значимым субстратом цитохрома CYP450 и не вызывает начального всплеска тестостерона [3].

Наиболее выраженный потенциал фармакокинетических взаимодействий в фармакологической группе ARPI имеют энзалутамид и апалутамид. Энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19, вследствие чего может снижать экспозицию антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов, блокаторов кальциевых каналов, антиаритмических и психотропных средств [4, 5]. Апалутамид имеет сходный фермент-индуцирующий профиль. Абиратерон преимущественно ингибирует CYP2D6 и CYP2C8, что может повышать концентрации соответствующих субстратов. Среди ARPI лишь даролутамид характеризуется меньшим CYP-индуцирующим потенциалом, однако требует учета BCRP/OATP-опосредованных взаимодействий [4, 5]. В реальной клинической практике потенциально значимые взаимодействия выявлялись у 47% пациентов, принимавших абиратерон, и у 67% находящихся на терапии энзалутамидом. Большинство таковых взаимодействий изменяли фармакокинетику сопутствующих, а не противоопухолевых препаратов [6]. Клиническим проявлением межлекарственного взаимодействия поэтому может быть не усиление токсичности ARPI, а утрата контроля над артериальной гипертензией, антикоагулянтным или гиполипидемическим эффектом.

PARP-ингибиторы (олапариб) метаболизируется преимущественно CYP3A. Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A повышают его концентрацию в системном кровотоке и риск токсичности, тогда как действие индукторов CYP3A противоположно. Это делает потенциально проблемным сочетание олапариба с мощными CYP3A-индукторами, включая энзалутамид и апалутамид [7].

Фармакогенетика расширяет традиционную оценку межлекарственного взаимодействия. Один из наиболее перспективных маркеров — ген HSD3B1, кодирующий работу фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназу типа I

(3βHSD1), участвующего в метаболизме стероидных гормонов. Аллель 1245C этого гена формирует «adrenal-permissive» фенотип с усиленным превращением надпочечниковых предшественников в активные андрогены, что может сопровождаться менее продолжительным эффектом стандартной АДТ [8, 9].

Особый интерес представляют варианты гена SULT2A1, кодирующего активность фермента сульфотрансферазы и ассоциированные со снижением клиренса абиратерона. Также для CYP2C8*3 описана возможная связь с клиренсом энзалутамида [9]. Эти данные формируют концепцию «лекарство–лекарство–ген». Таким образом, генетически обусловленная активность фермента способна изменять величину межлекарственного взаимодействия, а ингибитор или индуктор приводить к феноконверсии и несоответствию фактического метаболического фенотипа прогнозируемому по генотипу. Вместе с тем валидированных рекомендаций по рутинной коррекции доз ARPI или препаратов АДТ на основании перечисленных генетических вариантов в реальной клинической практике пока нет [8 -10].

Выводы. Межлекарственные взаимодействия при терапии РПЖ имеют различную природу: для гозерелина, трипторелина и других парентеральных препаратов АДТ преобладают фармакодинамические риски, тогда как для энзалутамида, апалутамида, абиратерона существенны CYP- и транспортер-опосредованные механизмы. Перед началом лечения необходима лекарственная сверка с оценкой антикоагулянтов, сердечно-сосудистых, психотропных и других препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Перспективным представляется переход к комплексной модели, объединяющей геном опухоли, фармакогеном пациента и актуальную лекарственную нагрузку.

Библиографический список

1. Противоопухолевая лекарственная терапия: национальное руководства / под ред. В.А. Горбуновой, М.Б. Стениной. — Москва : ГЭОТАР-Медия, 2022. С. 338-340. — (Серия национальные руководства). — DOI 10.33029/9704-6897-5-ATDT-2022-1-708.

2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли. 2025;15(3s2):251–286. DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1-2-10.

3. Ruplin A., Segal E., McFarlane T. Review of drug-drug interactions in patients with prostate cancer. J Oncol Pharm Pract. 2024;30(6):1057–1072. DOI: 10.1177/10781552241238198.

4. Bolek H., Yazgan S.C., Yekedüz E., et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug-drug interactions in prostate cancer. ESMO Open. 2024;9(11):103736. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103736.

5. Жучкова С.М., Сычев Д.А., Алексеев Б.Я., Громова Г.А.,

Абдельгафур Омар А. Клинически значимые риски развития межлекарственных взаимодействий у пациентов с прогрессирующими формами рака предстательной железы на фоне терапии ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения: междисциплинарный анализ проблемы // Онкоурология. — 2026. — Т. 22. — №1. — С. 165-174. doi: 10.17650/1726-9776-2026-22-1-165-174.

6. Zhong Y.Y., Anton A., Xie O., et al. Impact of Comorbidities and Drug Interactions in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Androgen Receptor Pathway Inhibitors. JCO Oncol Pract. 2024;20(9):1231–1242. DOI: 10.1200/OP.24.00036.

7. Armstrong A.J., Clarke N., Oya M., et al. Olaparib plus Abiraterone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Pharmacokinetics Data from the PROpel Trial. Eur Urol Oncol. 2024;7(6):1378–1385. DOI: 10.1016/j.euo.2023.10.004

8. Sharifi N., Azad A.A., Patel M., et al. HSD3B1 genotype and outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer with androgen deprivation therapy and enzalutamide: ARCHES. Cell Rep Med. 2024;5(8):101644. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101644.

9. Norton N., Larson N.B., Jenkins G.D., et al. Association of SULT2A1 Locus With Abiraterone Clearance in the Alliance A031201. Clin Transl Sci. 2025;18(12):e70425. DOI: 10.1111/cts.70425.

10. Freitas P.F.S., Abdshah A., McKay R.R., Sharifi N. HSD3B1, prostate cancer mortality and modifiable outcomes. Nat Rev Urol. 2025;22(5):313–320. DOI: 10.1038/s41585-024-00953-0.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ В РЕАНИМАЦИИ: НЕ ВРАГ, А ВЫЗОВ ДЛЯ КОМАНДЫ

Г.А.Громова, А.С.Михайлов, В.Д.Хайми

ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», город Петрозаводск

Введение. Полипрагмазия в отделениях реанимации и интенсивной терапии прочно ассоциируется в литературе с повышенной частотой нежелательных лекарственных реакций и ухудшением клинических исходов [1, 2]. Многочисленные исследования подтверждают, что назначение 5 и более препаратов одновременно повышает риск НЛР в 2–3 раза. В этой логике полипрагмазия предстаёт как фактор, которого следует избегать.

Однако такой подход, будучи справедливым для амбулаторной

практики или общесоматических отделений, не работает в реанимации, особенно у пациентов онкологического профиля. Пациент ОРИТ — это человек в критическом состоянии, у которого одновременно нарушены гемодинамика, газообмен, иммунитет, свёртывающая система, функция почек и печени. В онкологической практике к этому добавляются последствия химиотерапии, таргетной терапии, иммуносупрессии, а также постоперационные осложнения после объёмных хирургических вмешательств.

Для коррекции этих нарушений требуются антибиотики, вазопрессоры, седативные, анальгетики, антикоагулянты, препараты для коррекции электролитных нарушений, а также средства для лечения сопутствующих хронических заболеваний. В этой ситуации полипрагмазия — не ошибка, а отражение тяжести состояния. Она неизбежна и жизненно необходима.

Особого внимания заслуживают пациенты онкологического профиля с длительностью пребывания >3 суток в стационаре. Это обусловлено:

- высокой коморбидностью (пожилой возраст, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания)
- специфическими осложнениями противоопухолевой терапии (миелосупрессия, нефротоксичность);
- послеоперационным периодом после объёмных онкохирургических вмешательств;
- необходимостью многокомпонентной сопроводительной терапии.

Проблема, таким образом, не в самом количестве препаратов, а в том, насколько обоснованно каждое назначение, своевременно ли оно пересматривается и учитывает ли индивидуальные особенности пациента. Решение этой проблемы лежит в плоскости управления процессом. Именно мультидисциплинарная команда, объединяющая врача-реаниматолога, клинического фармаколога и онколога, способна превратить полипрагмазию из угрозы в инструмент безопасной и эффективной терапии [1, 2].

Цель настоящего исследования: оценить частоту, структуру и триггеры полипрагмазии у пациентов ОРИТ онкологического профиля с длительным пребыванием (>3 суток) и большим количеством назначений (≥5 препаратов), а также определить роль мультидисциплинарного подхода в оптимизации фармакотерапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» за период с 1 января по 31 декабря 2025 года. Всем пациентам, включённым в исследование, проведён анализ лекарственных назначений с ретроспективным ручным пересмотром всех назначений с участием клинического фармаколога.

Критерии включения и исключения. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, находившиеся в ОРИТ более 3 суток и получавшие 5 и более лекарственных препаратов одновременно.

Критериями исключения являлись: перевод в другое отделение в первые 72 часа пребывания в ОРИТ, летальный исход в первые 72 часа, а также отсутствие полных данных в медицинской документации.

Источниками информации послужили медицинские карты стационарного больного (учётная форма № 003/у), листы врачебных назначений и данные клинико-фармакологического анализа, выполненного в рамках исследования.

Оцениваемые параметры. Анализировались демографические показатели (возраст, пол), основная и сопутствующая патология с кодировкой по МКБ-10, показатели тяжести состояния (SOFA, APACHE II — где доступны), а также полный перечень лекарственных препаратов с указанием международных непатентованных наименований (МНН), их группировка по фармакологическим классам, наличие комбинаций с документированным риском удлинения интервала QT. Для каждого пациента фиксировались исходы лечения.

Особое внимание уделялось анализу случаев летальных исходов: каждый такой случай был дополнительно проанализирован в рамках клинико-фармакологического разбора.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS (версия 26.0). Количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD), качественные — в виде абсолютных чисел и процентов.

Результаты. За 2025 год в стационаре пролечен 3961 пациент. Из них критериям включения (длительность пребывания >3 суток, назначение 5 и более препаратов) соответствовали 29 пациентов (0,73 % от общего числа пролеченных). Именно эта группа составила исследуемую когорту.

Демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

№	Показатель	Значение
	Общее число пациентов	29 (100 %)
	Средний возраст, лет	68,9 ± 12,4
	Возраст ≥65 лет	22 (75,9 %)
	Мужчины / Женщины	16 (55,2 %) / 11 (37,9 %)
	Противоопухолевая терапия в анамнезе (последние 6 мес.)	8 (27,6 %)
	Средняя длительность в ОРИТ, сут	9,3 ± 5,2
	Общие койко-дни	26,0 ± 12,2
	Летальность	22 (75,9 %)

Таким образом, исследуемая когорта представляет собой крайне тяжёлую группу пациентов, выделяющуюся на фоне общего потока ОРИТ. Средний возраст пациентов составил 68,9 года, при этом три четверти (75,9 %) были старше 65 лет, что указывает на выраженную возрастную отягощённость. Мужчины составили 55,2 % (n=16), женщины — 37,9 % (n=11). Все пациенты (100 %) имели онкологический диагноз, у 27,6 % (n=8) в анамнезе отмечалась противоопухолевая терапия в течение последних 6 месяцев. Средняя длительность пребывания в отделении достигла 9,3 суток, что более чем вдвое превышает средние показатели по ОРИТ. Летальность в исследуемой группе составила 75,9 % (n=22).

Структура онкологических диагнозов. Среди пациентов исследуемой когорты преобладали злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Наиболее частыми локализациями являлись рак толстой кишки (C18) — 22,2 % (n=6), рак желудка (C16) — 18,5 % (n=5), а также рак лёгкого (C34) и рак прямой кишки (C20) — по 14,8 % (n=4 каждое). Рак почки (C64/C65) диагностирован у 11,1 % (n=3). Реже встречались рак шейки матки (C53), рак яичника (C66) и рак пищевода (C15) — по 3,7 % (n=1 каждое).

Частота и структура полипрагмазии. Полипрагмазия (назначение 5 и более препаратов одновременно) зафиксирована у 100 % пациентов. Среднее число препаратов на одного пациента составило 23,8 ± 5,5 (медиана 24). Минимальное число назначений — 15, максимальное — 35, что свидетельствует о крайне высокой лекарственной нагрузке у всех пациентов когорты.

Наиболее часто назначаемыми группами препаратов явились антибиотики, анальгетики/НПВП, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антикоагулянты — каждый из этих классов получали 100 % пациентов (n=27). Седативные средства назначались в 96,3 % (n=26), препараты для коррекции электролитных нарушений (калий, магний, кальций) — в 92,6 % (n=25), диуретики — в 85,2 % (n=23). Вазопрессорная поддержка потребовалась 59,3 % пациентов (n=16), антигипертензивные препараты получали также 59,3 % (n=16), кортикостероиды — 44,4 % (n=12).

Комбинации с риском удлинения QT. Комбинации двух и более препаратов с документированным риском удлинения интервала QT выявлены у 29,6 % пациентов (n=8). Наиболее частой комбинацией явилось сочетание амиодарона с фторхинолонами (зафиксировано в 3 случаях). У всех пациентов с QT-удлиняющими комбинациями присутствовали дополнительные факторы риска: возраст ≥65 лет, гипокалиемия, острое почечное повреждение или фибрилляция предсердий.

Исходы и структура летальности. Из 29 пациентов выписаны с улучшением 7 человек (24,1 %). Летальный исход зарегистрирован у 22 пациентов (75,9 %). Анализ причин летальности показал, что в большинстве случаев смерть наступила вследствие прогрессирования

онкологического заболевания на фоне выраженной коморбидности и развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). В единичных случаях зафиксированы: тромбоэмболия лёгочной артерии (1), острая сердечная недостаточность (1), инсульт (1).

Все летальные случаи были проанализированы клиническим фармакологом. Полученные данные позволяют утверждать, что высокая летальность в исследуемой группе обусловлена тяжестью исходного состояния пациентов (онкопатология, пожилой возраст, множественная коморбидность), а не неконтролируемой полипрагмазией.

Результаты клинико-фармакологического анализа. Все пациенты (100 %, n=29) были осмотрены клиническим фармакологом. Клинико-фармакологический анализ использован как инструмент системной оценки фармакотерапии и выявления направлений для её оптимизации.

В ходе анализа определены следующие зоны для совершенствования:

1. Препараты группы ИПП получали практически все пациенты. Применение клинико-фармакологического подхода позволило выделить случаи, где назначение могло быть пересмотрено при отсутствии факторов риска стресс-язв (ИВЛ >48 часов, коагулопатия, ЖКК в анамнезе), что создаёт основу для разработки более чётких критериев назначения.
1. Длительность антибиотикотерапии — анализ выявил случаи, где комбинированные схемы могли быть своевременно сужены. Это позволяет сформировать алгоритмы активной деэскалации по мере стабилизации состояния пациента.
2. Комбинации с риском удлинения QT. Выявление этих сочетаний служит основанием для усиления мониторинга ЭКГ и электролитного баланса в данной группе.
3. Коррекция доз при ОПП. Клинико-фармакологический анализ показал, что перерасчёт доз препаратов, элиминируемых почками, с учётом скорости клубочковой фильтрации требовал более системного подхода.
4. Регистрация нежелательных лекарственных реакций (НЛР) — основа мониторинга безопасности фармакотерапии как одного из инструментов управления качеством лечения.
5. Терапевтический лекарственный мониторинг (TDM). В ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» отсутствует возможность определения концентраций ванкомицина и аминогликозидов. Это определяет перспективное направление для внедрения TDM, особенно у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Таким образом, клинико-фармакологический анализ позволил не только оценить текущую практику, но и определить конкретные направления для улучшения, которые в дальнейшем могут быть внедрены в рутинную работу ОРИТ.

Обсуждение. Настоящее исследование демонстрирует, что полипрагмазия в ОРИТ является тотальным явлением (100 % пациентов получали ≥5 препаратов). Среднее число препаратов (23,8) в 4–5 раз превышает общепринятый порог полипрагмазии, что сопоставимо с данными международных исследований для когорт онкологических пациентов [2, 3]. Полученные нами данные (23,8 препарата) превышают результаты исследований, где среднее число составляло 10–15 препаратов, что может быть связано с более высоким уровнем коморбидности и тяжести состояния в нашей когорте.

Все пациенты исследуемой когорты имели онкологический диагноз. Это принципиально меняет подход к интерпретации полипрагмазии: в данной когорте она является не следствием врачебных ошибок, а отражением тяжести онкопатологии, сопутствующих заболеваний и необходимости многокомпонентной сопроводительной терапии. Онкопациенты в ОРИТ представляют собой особую группу риска, требующую персонализированного подхода и активного мультидисциплинарного ведения с участием онколога.

Летальность в исследуемой когорте (75,9 %) значительно превышает средние показатели для ОРИТ (10–20 %) и онкологических ОРИТ (30–40 %) [2, 3]. Однако важно подчеркнуть, что все летальные случаи были детально проанализированы. Высокая летальность обусловлена тяжестью исходного состояния, а не неконтролируемой полипрагмазией. Основные факторы:

- 100 % пациентов — онкологические пациенты с распространёнными стадиями;
- 75,9 % — пациенты старше 65 лет;
- множественная коморбидность (СД2, ХСН, ХБП, ФП, ОНМК);
- развитие СПОН и сепсиса у большинства умерших.

Особого внимания заслуживают комбинации с риском удлинения QT (29,6 % пациентов). Наиболее частые сочетания — амиодарон с фторхинолонами, что создаёт риск развития Torsade de Pointes. Это требует внедрения системного мониторинга ЭКГ и электролитов у пациентов с такими комбинациями [1, 2].

Результаты клинико-фармакологического анализа показали, что даже при тотальной полипрагмазии существуют управляемые аспекты, требующие внимания:

- пересмотр показаний к назначению ИПП;
- оптимизация сроков деэскалации антибиотикотерапии;
- внедрение мониторинга QT-интервала;
- развитие практики TDM;
- совершенствование системы регистрации НЛР.

Эти направления — не признак низкого качества терапии, а вызов для мультидисциплинарной команды. Внедрение системного подхода к управлению фармакотерапией в ОРИТ позволит снизить риски, связанные с полипрагмазией, и улучшить исходы лечения.

Ограничения. При интерпретации результатов настоящего исследования необходимо учитывать ряд ограничений.

Во-первых, ретроспективный дизайн исследования предполагает возможность ошибок, связанных с качеством ведения медицинской документации и неполнотой регистрации отдельных параметров. Во-вторых, исследование выполнено на базе одного стационара, что может ограничивать внешнюю валидность полученных результатов и их распространение на другие медицинские организации с иной структурой пациентов и подходами к терапии. В-третьих, отсутствие проспективной группы сравнения не позволяет в полной мере оценить влияние клинико-фармакологического анализа на исходы лечения по сравнению с рутинной практикой. В-четвёртых, относительно небольшой размер выборки (n=29), обусловленный строгими критериями включения, ограничивает возможности для многофакторного анализа и выявления статистически значимых ассоциаций.

Указанные ограничения не ставят под сомнение основные выводы исследования, однако их следует учитывать при планировании дальнейших проспективных работ, направленных на углублённое изучение проблемы полипрагмазии в онкологической реанимации.

Заключение. Проведённое исследование подтверждает, что полипрагмазия в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов онкологического профиля является неотъемлемым компонентом лечения, обусловленным тяжестью состояния, коморбидностью и спецификой противоопухолевой терапии. В исследуемой когорте все пациенты имели онкологический диагноз, среднее число препаратов составило 23,8 — что в 4–5 раз превышает общепринятый порог полипрагмазии.

Полипрагмазия в реанимации — не враг, а вызов для мультидисциплинарной команды. Высокая летальность (75,9 %) обусловлена не неконтролируемой полипрагмазией, а тяжестью исходного состояния: онкопатология, пожилой возраст (75,9 % ≥65 лет), множественная коморбидность.

Выявленные в ходе клинико-фармакологического анализа зоны для совершенствования (пересмотр назначения ИПП, деэскалация антибиотиков, мониторинг QT-интервала, внедрение TDM, регистрация НЛР) не свидетельствуют о низком качестве терапии, а являются точками роста для дальнейшего совершенствования. Полученные результаты позволяют сформулировать конкретные направления для улучшения фармакотерапии в ОРИТ онкологического профиля:

Таким образом, полипрагмазия в реанимации — не враг, которого нужно победить, а вызов, который команда способна принять и превратить в инструмент безопасной и эффективной интенсивной терапии.

Настоящее исследование не является завершающим этапом, а служит основой для дальнейшей работы. В ближайшей перспективе планируется проспективное когортное исследование с внедрением ежедневного аудита

назначений, протоколов деэскалации антибиотикотерапии, системы регистрации НЛР и мониторинга QT-интервала. Оценка динамики исходов после внедрения указанных мер позволит определить реальный вклад мультидисциплинарного подхода в улучшение результатов лечения пациентов ОРИТ онкологического профиля.

Библиографический список

1. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / под ред. Д.А.Сычева; 3-е изд., дополн. И перераб. — М.-Тверь: ООО «Издательство Триала», 2026 — 448с., ил.

2. Рахмонов А. А., Бобоев А. А., Улмасов А. Р., Касымов М. М., Суразов Э. С., Дедина Н. В., Карнаушенко М. А., Каткова С. А. Фармакологическая полипрагмазия в интенсивной терапии. Scientist (Russia). 2025; 2 (31): 64-75 .

3. Полипрагмазия в отделении реанимации — меньше действительно лучше. Власенко А.В. Видеозапись ФАРР-2023, XXI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов 14-16 октября 2023, Санкт-Петербург.

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ: ОПЫТ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Г.А.Громова, Г.В.Хайкичева, А.Ю.Ворошилова, Т.А.Патюнина, М.А.Иванисенко, А.В.Тирских, Н.Н.Шахова

ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», город Петрозаводск

Введение. Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Частота развития ранних лучевых реакций достигает 95 % при облучении области головы и шеи и 50–80 % при облучении органов малого таза. Реакции тяжелого течения (Grade 3–4 по CTCAE v5.0) могут приводить к перерывам в лечении и ухудшению онкологических результатов. Отсутствие федеральных клинических рекомендаций делает актуальной разработку локальных протоколов с юридическим обоснованием назначения препаратов, не входящих в ЖНВЛС.

С 2020 года в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» разработан и внедрен в клиническую практику Протокол профилактики и лечения лучевых реакций. При проведении лучевой терапии врачи радиотерапевты назначают лекарственные препараты в соответствии

с Протоколом и зоной облучения. В 2025 году опубликованы экспертные рекомендации, коротые подчеркивающие необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению возможных реакций на фоне проведения лучевой терапии. Эти рекомендации стали дополнительным стимулом для пересмотра локальных подходов.

Цель исследования — представить опыт разработки и внедрения локального клинического протокола профилактики и лечения лучевых реакций в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер».

Материалы и методы. Работа выполнена на базе радиологического отделения ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» с участием всех врачей-радиотерапевтов. Разработка протокола осуществлялась по пяти направлениям: систематизация методов профилактики по локализациям; унификация подходов к профилактике и лечению программируемых реакций; обеспечение правовых оснований для назначения препаратов off-label и не входящих в ЖНВЛС; снижение степени тяжести реакций и лечение осложнений, приводящих к перерывам в лучевой терапии; внедрение гидрогелевых материалов у пациентов высокого риска. Оценка стоимости профилактики и лечения пациента с лучевой реакцией.

Результаты. Разработан и утверждён локальный клинический протокол (версия 2.0), в основе которого лежит стратифицированный подход — отказ от вопроса «что лучше?» в пользу выбора «что, кому, когда» в зависимости от:

- локализации зоны облучения и реакции;
- степени тяжести (Grade 1–4 по CTCAE v5.0);
- группы риска пациента (высокий/низкий);
- цели применения (профилактика vs лечение).

Дифференцированный выбор средств. Метилурацил (МНН диоксометилтетрагидропиримидин) остаётся препаратом выбора для рутинной профилактики радиодерматита у пациентов низкого риска и для профилактики лучевого проктита. Гидрогелевые материалы применяются для профилактики радиодерматита у пациентов высокого риска и для лечения осложнений Grade 3. Курс метилурацила для профилактики радиодерматита составляет 165 руб. против 2 850 руб. для гидрогеля (в 17 раз дешевле); для профилактики проктита — 750 руб. против 42 000 руб. (в 56 раз дешевле).

Юридическое оформление. В соответствии с Приказом Минздрава России от 10.04.2025 № 180н и Приказом № 203н, все препараты и изделия, не входящие в ЖНВЛС, подлежат решению врачебной комиссии. Разработан стандартизированный порядок подготовки материалов для ВК с типовым текстом обоснования, при этом решение принимается индивидуально по каждому пациенту с оформлением протокола и внесением в медицинскую карту.

Алгоритм работы с протоколом. Внедрён пошаговый алгоритм из 11 этапов, обеспечивающий преемственность между врачами и средним медицинским персоналом:

1. поступление, первичный осмотр кожи и слизистых в зоне планируемого облучения, фиксация исходного состояния, определение факторов высокого риска;
2. оформление направления на ВК;
3. заседание ВК и внесение решения в медицинскую карту;
4. назначение препаратов лечащим врачом (выбор средства, заполнение листа назначений, учёт противопоказаний);
5. выполнение процедур медицинским персоналом (с соблюдением временных интервалов, техники нанесения и условий хранения);
6. ежедневный мониторинг (осмотр, оценка боли по шкале, фиксация в дневнике);
7. еженедельная оценка эффективности по CTCAE с записью в медкарте;
8. коррекция терапии при недостаточной эффективности, прогрессировании или при необходимости перерыва в лучевой терапии;
9. завершение курса с итоговой оценкой осложнений, выдачей рекомендаций и назначением средств для лечения поздних осложнений при необходимости.

Комбинированные ректальные формы. Помимо базовой терапии метилурацилом (МНН диоксометилтетрагидропиримидин), в клинической практике находит применение комбинированные ректальные формы, сочетающие регенерирующие, противовоспалительные и спазмолитические компоненты. Для купирования болевого синдрома при лучевом проктите, особенно при выраженном воспалении, обосновано применение ректальных свечей с Метилурацилом (МНН диоксометилтетрагидропиримидин) в комбинации с местными анестетиками, а в ряде случаев — со спазмолитиками и противовоспалительными компонентами. Данный подход стимулирует репаративные процессы и обеспечивает адекватное обезболивание, что повышает комплаентность лечения. Перспективными считаются разработки ректальных форм с антиоксидантными комплексами.

Это направление требует дальнейшего изучения, но уже сейчас позволяет рассматривать комбинированные свечи как перспективный инструмент для повышения эффективности профилактики и лечения лучевых проктитов, особенно у пациентов с высоким риском осложнений.

Заключение

1. Разработанный и внедрённый локальный клинический протокол (версия 2.0) позволяет системно и стандартизированно подходить к профилактике и лечению лучевых реакций, что особенно важно в условиях отсутствия федеральных клинических рекомендаций по данной проблеме.
2. Протокол чётко регламентирует тактику ведения пациентов в зависимости

от зоны облучения, степени тяжести реакции и группы риска, что делает его удобным инструментом для повседневной клинической работы врача-радиотерапевта и медицинской сестры.

3. Внедрение алгоритма из 11 этапов обеспечивает преемственность на всех этапах лечения — от первичного осмотра до выписки, что снижает риск упущений, повышает качество ухода за пациентом и позволяет своевременно корректировать терапию при прогрессировании осложнений.
4. Разработанный порядок оформления врачебной комиссии с типовым текстом обоснования и индивидуальным принятием решения по каждому пациенту полностью соответствует действующим приказам Минздрава России. Это позволяет врачам назначать препараты, не входящие в ЖНВЛС, с полной юридической защищённостью, что критически важно в условиях современных проверок и требований к качеству медицинской помощи.
5. Предложенный дифференцированный подход позволяет снизить частоту тяжёлых осложнений (Grade 3–4), уменьшить число перерывов в лучевой терапии, сохранить онкологический результат лечения и улучшить качество жизни пациентов в период и после завершения лучевой терапии.
6. Внедрение протокола подтвердило свою эффективность в реальной клинической практике: врачи получили чёткие ориентиры для принятия решений, медицинские сёстры — стандартизированные инструкции по уходу, пациенты — более предсказуемый и контролируемый ход лечения с меньшим количеством выраженных осложнений.

Библиографический список

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»,

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ,

3. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н

4. Приказа Минздрава № 203н от 14.04.2025

5. Приказ Минздрава России от 10.04.2025 № 180н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»

6. Лучевая терапия: учебник. — Т. 2 — Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., 2010 — 192 с.

7. Филоненко Е.В., Урлова А.Н., Демидова Л.В., Бойко А.В. Федеральные клинические рекомендации по профилактике ранних лучевых реакций у онкогинекологических больных. ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения России Москва 2014

8. Диагностика и лечение осложнений лучевой терапии:

учебно-методическое пособие / [Хайлова Ж. В., Иванов С. А., Пасов В. В. и др.]; под редакцией академика РАН А. Д. Каприна; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации НМИЦ радиологии). — Обнинск, Москва: МРНЦ им. А. Ф. Цыбы; НМИЦ радиологии, 2021 — 87

9. Осложнения лучевой противоопухолевой терапии (клиника, патогенез, профилактика, лечение) / В. И. Легеза, И. С. Драчев, С. В. Чепур. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022 — 207 с.

ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

З.Н. Гусейнова [1], Д.А. Умуткузина [2], С.В. Яковлев [3], Н.К. Петрушев [4].

[1] ГБУЗ «ГКБ имени М.Е. Жадкевича ДЗМ», Москва, Россия

[2] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

[3] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

[4] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: инфекции; нозокомиальные инфекции; внебольничные инфекции; антимикробная терапия; антибиотикорезистентность; терапевтическое отделение.

Внебольничные и нозокомиальные инфекции сохраняют клиническую значимость у госпитализированных пациентов, в том числе в отделениях терапевтического профиля [2–4]. Распространение антибиотикорезистентности осложняет выбор эффективной антимикробной терапии и требует рационального применения антибактериальных препаратов [1, 5, 6].

Цель. Оценить распространенность, этиологическую структуру и эффективность стартовой антимикробной терапии при внебольничных и нозокомиальных инфекциях у пациентов терапевтического профиля.

Материалы и методы. Проведено обсервационное исследование пациентов терапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ имени М.Е. Жадкевича ДЗМ» (70 коек). В исследование включено 228 пациентов, госпитализированных в период с 24 ноября по 24 декабря 2025 года. У всех пациентов оценивали наличие внебольничных инфекций (ВБИ), а также нозокомиальных инфекций (НИ), развившихся после 48 часов пребывания в стационаре.

Анализировали клинические характеристики, коморбидность, микробиологический профиль возбудителей, чувствительность микроорганизмов и эффективность стартовой антимикробной терапии. Статистический анализ проводился с использованием критериев оценки различий между группами, статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты. Инфекции выявлены у 70 пациентов (30,7%): НИ — у 27 пациентов (11,8%), ВБИ — у 43 пациентов (18,9%). У пациентов с НИ индекс коморбидности Чарлсона был достоверно выше по сравнению с пациентами с ВБИ и без инфекции (6,4±2,7; 4,5±2,1 и 3,7±2,9 соответственно; $p<0,001$). Почечная недостаточность чаще выявлялась при НИ по сравнению с ВБИ (34,6% против 9,3%; $p<0,01$). Эффективность стартовой антибактериальной терапии при НИ составила 40,7%, при ВБИ — 69,8% ($p=0,013$). При НИ чаще применялись препараты широкого спектра действия, включая левофлоксацин (40,7%), цефепим (33,3%), колистин (14,8%), амикацин (11,1%) и меропенем (7,4%). При микробиологическом исследовании при НИ преобладали Staphylococcus aureus и Klebsiella pneumoniae, при ВБИ — Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae. MDR-возбудители выявлялись чаще при НИ (14,8% против 2,3%), карбапенем-резистентные микроорганизмы выявлялись только при НИ (11,1%).

Выводы. Нозокомиальные инфекции у пациентов терапевтического профиля ассоциированы с большей коморбидностью, высокой частотой антибиотикорезистентных возбудителей и меньшей эффективностью стартовой антимикробной терапии. Полученные данные подтверждают необходимость микробиологической диагностики и рационального выбора антибактериальных препаратов.

Библиографический список

1. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // **The Lancet**. — 2022. — Vol. 399, № 10325. — P. 629–655. — DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2022–2023. — Stockholm : ECDC, 2024. — 188 p. — DOI: 10.2900/88011.

3. Benenson S., Ben-Yosef Y., Schwartz C. et al. Sources of primary bloodstream infections in internal medicine patients — a cohort study // European Journal of Internal Medicine. — 2023. — Vol. 113. — P. 69–74. — DOI: 10.1016/j.ejim.2023.04.018.

4. Takahashi N., Imaeda T., Oami T. et al. Incidence and mortality of community-acquired and nosocomial infections in Japan: a nationwide medical claims database study // BMC Infectious Diseases. — 2024. — Vol. 24. — Article 518. — DOI: 10.1186/s12879-024-09353-6.

5. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание

человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т. 21, № 4. — С. 310–315.

6. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Золотухин К.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Матинян Н.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Пырегов А.В., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Сычев И.Н., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2025. — Т. 22, № 2. — С. 149–189.

ИНСТРУМЕНТЫ УПРАВЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Г.В. Дедюшко

Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

Введение: Ценность антибиотика определяется эффективностью, которая коррелирует с частотой использования. При этом нерациональное потребление антимикробных препаратов (далее АМП) является основным триггером развития антибиотикорезистентности (далее АБР). Избыточное же потребление АМП резерва не позволяет им выполнять функцию резерва.

Цель работы: Определение методов оптимизации антимикробной терапии (далее АМТ) и сдерживания АБР.

Материалы и методы: В Брестской областной клинической больнице внедрены инструменты управления АМТ. Они позволили значимо оптимизировать использование АМП не только в Брестской областной клинической больнице, но и в учреждениях здравоохранения (далее УЗ) Брестской области. К ним относятся:

I. Административные (системные):

- определение целевых уровней потребления NDDD на 100 пролеченных пациентов по доминирующему АМП резерва, ранжированных для многопрофильных стационаров, городских больниц, центральных районных больниц, родильных домов и онкологических диспансеров;
- определение назначения консилиумом АМП резерва, в т.ч. в отделениях реанимации как основных потребителей АМП резерва, в стационарах с уровнем потребления доминирующего АМП резерва выше целевых;

- определение особого порядка ранжированного назначения врачебным консилиумом АМП «глубокого» резерва (Цефтазидим/авибактам, Колистин, Даптомицин, Тигециклин, Фосфомицин натрия);
- проведение электронного аудита периоперационной антибиотикопрофилактики (далее ПОАБП) [1];
- организация и совершенствование системы дистанционного принятия правильных клинических решений с использованием цифровых правил в локальной медицинской информационной сети (предупреждение, обязательные поля и пр.) и не только [1];
- командный междисциплинарный принцип работы комиссии по управлению АМТ [2];
- ограничительная стратегия использования АМП резерва в отдельных структурных подразделениях;
- проведение ротации доминирующих базовых и резервных АМП, как наиболее действенный инструмент сдерживания АБР;
- многоуровневая система контроля качества проведенной АМТ;
- оценка потребления АМП фармако-эпидемиологическими методами с проведением анализа и принятием управленческих решений.

II. Клинические (пациенто-ориентированные):

- многофакторная работа по соблюдению технологий рациональной АМТ и ПОАБП (приказ главного врача БОКБ от 12.02.2024 года № 137/1 «О мерах по сдерживанию антибиотикорезистентности» в части соблюдения «Алгоритма назначения эмпирической антимикробной терапии с учетом стратификации госпитализированных пациентов с инфекцией по риску полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза»; приказ Брестского ГУЗО от 09.10.2023 года № 742-а «О мерах по снижению скорости антибиотикорезистентности» по оптимизации антимикробной терапии, утвержденной резолюцией областной конференции «Рациональная антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика в хирургии» 23.06.2023 года; приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.05.2026 года № 522 «Об утверждении методических рекомендаций»);
- коллегиальная разработка локальных алгоритмов (протоколов) по назначению и использованию АМП, в т.ч. в соответствии с локальным протоколом мониторинга микроорганизмов и со стратификацией пациентов по риску наличия АБР [2].

III. Информационно-образовательные мероприятия.

IV. Санитарно-гигиенические и противоэпидемические мероприятия в рамках инфекционного контроля также позволяют весомо снизить уровень потребления АМП.

Отдельные из указанных инструментов разработаны в Брестской областной клинической больнице.

Результаты и обсуждение. Проведение фармако-экономических исследований ABC/VEN/DDD-анализов в стационарах Брестской области стало действенным клинико-экономическим инструментом управления контроля качеством рациональной фармакотерапии и сдерживания АБР.

По результатам ABC/VEN-анализов, предоставляемых врачами-клиническими фармакологами и специалистами, исполняющими их обязанности в стационарах Брестской области, в структуре потребления АМП, в т.ч. противовирусные и противогрибковые за 2025 год заняли значимую долю от 3,2 % в УЗ «Онкодиспансер г.Барановичи» до 39,7 % — УЗ «БОПТД». В отдельных УЗ Брестской области проведена оценка затрат на АМП резерва от всех антибиотиков в 2025 году и составила от 9,6 % в УЗ «Барановичская детская городская больница» до 82 % — УЗ «БЦГБ».

Оценка эффективности АМП резерва и проведение DDD-анализа стали ключевыми инструментами в управлении АМТ и инфекционном контроле с целью сдерживания неоправданного потребления АМП резерва и профилактики АБР [3]. При этом, для УЗ области приказом ГУЗО «О мерах по сдерживанию антибиотикорезистентности» от 18.03.2024 № 44 и решением коллегии главного правления по здравоохранению № 3.4 от 24.04.2026 года установлены для УЗ дифференцированные целевые показатели потребления по доминирующему АМП резерва.

Проведен сравнительный анализ потребления по доминирующему АМП резерва в УЗ Брестской области за 2022-2025 гг., а также в центральных районных больницах области. «Антилидером» в Брестской области по потреблению АМП резерва не только среди крупных межрайонных стационаров, но и областных является УЗ «Брестская центральная городская больница», центральных районных больниц — УЗ «Кобринская ЦРБ», городских — УЗ «Барановичская городская больница №2». Вместе с тем, следует отметить с положительной стороны УЗ «Березовская ЦРБ им.Э.Э.Вержбицкого» с наименьшими показателями по потреблению АМП резерва.

Меропенем на сегодняшний день продолжает оставаться индикаторным АМП избыточного потребления антибиотиков в Брестской области и уровень его потребления коррелирует с уровнем резистентности в стационаре не только антибиотиков резерва, но и наиболее часто используемых в клинической практике — базовых, косвенно показывает уровень общего потребления АМП резерва в ОЗ.

Определение безопасного уровня потребления доминирующего АМП резерва — это не значит ограничение в назначении пациентам препаратов резерва по показаниям, а прежде всего установление избыточного его использования, что мотивирует к соблюдению принципов антимикробного стюардшипа. Выверенный выбор проведения или отказ от АМТ позволяет не только уменьшить избыточное потребление АМП

резерва, но является одним из действенных инструментов управления АМТ и сдерживания АБР.

Целевой показатель доминирующего NDDD АМП резерва на 100 пролеченных пациентов — это напряженный показатель, требующий от специалистов здравоохранения ежедневной командной работы со сложными пациентами с принятием многофункциональных непростых клинических решений, в т.ч. по сохранению чувствительности антибиотиков к микроорганизмам [3].

В достижении УЗ архиважного целевого показателя по доминирующему АМП резерва, выполняющего функцию стратегического компаса, вынуждает в стационарах пересмотреть политику потребления АМП, а также использовать тактические приемы: ротации, более широкий перечень АМП резерва, сдерживания и оптимизации потребления АМП и др. При этом происходит общее снижение потребления антибиотиков, в т.ч. за счёт неоправданного.

Выводы: Указанные выше «Инструменты управления АМТ» позволяют значимо оптимизировать использование АМП.

Библиографический список

1. Г.В.Дедюшко, Система предотвращения ощибок Poka-Yoke в клинической практике, Медицинский вестник, № 48, 28 ноября 2024 года, стр. 18-19.

2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1453 от 28.11.2025 г. «Об организации системы управления антибиотикотерапией в больничной организации».

3. Г.В.Дедюшко, А.С.Карпицкий DDD-анализ потребления антибактериальных препаратов резерва и его роль в управлении антимикробной терапией, Рецепт 2023, Том 26 № 1 стр. 9-22.

АЛЬБУМИН В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

О.П. Дуданова [1], А.С. Родина [1], М.Э. Шубина [1], И.В. Курбатова [2],

[1] ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

[2] Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

Цель исследования: определить роль сывороточного альбумина в развитии декомпенсированного цирроза печени (ДЦП) (собственные данные) и влияние инфузий альбумина в рекомпенсации данного заболевания (литературные данные).

Материалы и методы. Обследовано 145 пациентов алкогольным ДЦП: мужчин — 79 (54,5 %), женщин — 66 (45,5 %) в возрасте 51,30 ± 11,6 года. У 75 (51,7 %) пациентов из обследованных (I группа) выявлялась острая-на фоне-хронической печеночная недостаточность (ОХПН), у остальных 70 (48,3 %) (II группа) была острая декомпенсация (ОД) без ОХПН. Оценивались традиционные печеночные тесты, маркеры воспаления, цитокины — ИЛ-6, ИЛ-8 (тест системы ИФА «Вектор-Бест», РФ), а также шкалы органной недостаточности, острой декомпенсации и ОХПН: CLIF-C-OF, CLIF-C-AD, CLIF-C-ACLF (https://www.mdcalc.com/calc/10240/clif-c-aclf-acute-chronic-liver-failure.

Результаты. Уровень альбумина у пациентов I группы был ниже такового во II группе — 25,49±4,91 г/л против 28,74±6,70 г/л ($p<0,001$), а показатели воспаления, напротив, выше — лейкоциты — 12,99±7,87х109/л против 7,23±3,34х109/л, СРП — 34,40±12,92 мг/л против 19,47±19,32 мг/л ($p<0,05$), ИЛ-6 — 37,88±14,90 пг/мл против 23,99±6,51 пг/мл ($p<0,001$), ИЛ-8 — 36,18±11,69 против 29,13±7,29 пг/мл ($p<0,001$), как и индекс органной недостаточности — 11,03±1,61 против 7,18±1,53 балла ($p<0,001$) [1]. Уровень альбумина негативно коррелировал со всеми маркерами воспаления — с СРП — r=-0,47, с числом лейкоцитов — r=-0,35, с ИЛ-6 r=-0,46, с ИЛ-8 r=-0,41, с индексом органной недостаточности CLIF-C-OF r=- 0,54 (везде $p<0,01$) [1]. Краткосрочная летальность в I группе составила 37,3 %, во II группе летальных исходов не было [1]. Данные результаты демонстрировали патогенетическую роль альбумина в развитии системного воспалительного ответа, органной недостаточности и выживаемости пациентов ДЦП.

Позитивное действие инфузий сывороточного альбумина человека (САЧ) при ДЦП доказано многими исследованиями [2–7], в связи с чем альбумин рекомендован международными и отечественными клиническими рекомендациями для кратковременного введения и профилактики постпарацентезной циркуляторной дисфункции, для лечения спонтанного бактериального перитонита (СБП) и гепаторенального синдрома-острого повреждения почек при ДЦП. В последние годы активно применяются инфузии ЧСА при ДЦП с другими инфекциями, отличными от СБП, с сепсисом, пневмонией, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей и показана эффективность альбумина не только в лечении инфекций, но и в снижении краткосрочной и долгосрочной смертности при ДЦП [2–7].

Наряду с его основным действием — регуляцией онкотического давления и удержанием жидкости в сосудистом русле, обнаружены новые плейотропные свойства САЧ — противовоспалительное и иммуномодулирующее,

обусловленное связыванием воспалительных медиаторов и бактериальных структур (липополисахаридов, пептидогликанов); антиоксидантное за счет удаления свободных радикалов азота, кислорода, тяжелых металлов; эндотелий стабилизирующее и детоксикационное.

Помимо краткосрочных курсов лечения все шире используются регулярные инфузии альбумина в течение длительных сроков – до 1-2 лет в качестве болезнь модифицирующей терапии. В то же время литературные данные существенно разнятся, Одни авторы находят множество позитивных эффектов альбумина, заключающихся в снижении частоты осложнений цирроза печени, улучшении контроля асцита, снижении частоты госпитализаций, увеличении выживаемости [2–7]. Другие отрицают клинически значимые результаты и преимущества в сравнении со стандартной терапией и даже описывают негативные последствия инфузий альбумина, в частности, гиперволемию и развитие отека легких [8, 9]. Широкое применение в реальной клинической практике альбумина при ДЦП ограничено не только отсутствием строгой доказательной базы, но и высокой стоимостью и малой доступностью альбумина, полученного из плазмы человека, а также возможным развитием осложнений в виде гиперчувствительности, гипотонии из-за остатков прекалликреина, хоть и низким, но имеющимся риском передачи инфекций.

В последнее время ученые разрабатывают и используют рекомбинантные формы САЧ (рСАЧ), полученные из различных клеток, дрожжей, эндосперма риса. Уже опубликованы результаты клинических испытаний фазы 1в у пациентов ДЦП, получавших рекомбинантный альбумин из риса, и выявлено, что альбумин из эндосперма риса, не уступает по эффективности и безопасности САЧ, полученному из плазмы (10). Ряд технологий позволяют увеличить срок полураспада альбумина и длительность его циркуляции в крови путем модификации его структуры. Появляются устройства для непрерывной подкожной инфузии альбумина, аналогичные инсулиновым помпам при сахарном диабете или системам введения иммуноглобулинов при первичных иммунодефицитах, что позволит в будущем заменить интермиттирующие капельницы на долгосрочное метаболическое управление ДЦП посредством альбумина. Дальнейшие исследования будут направлены на идентификацию фенотипов пациентов, наиболее чувствительных к этой терапии, на поиск оптимальной дозы, длительности инфузии, чувствительных и специфичных биомаркеров ответа. Стратифицированный подход, учитывающий тяжесть декомпенсации цирроза печени, исходный уровень эндогенного альбумина, наличие инфекции и выраженность системного воспаления позволит перевести эту терапевтическую стратегию из разряда «экспериментальных надежд» в стандарт персонализированной интенсивной терапии.

Заключение. Эндогенный альбумин тесно связан с уровнем воспаления, тяжестью декомпенсации и выживаемость пациентов с циррозом печени. Экзогенный альбумин при декомпенсированном циррозе

на сегодняшний день остается инструментом **патогенетически целесообразным, но клинически полностью не верифицированным** в долгосрочной перспективе. Вопрос о целесообразности длительного применения альбумина при ДЦП пока остается открытым и требует дополнительных масштабных рандомизированных контролируемых исследований.

Библиографический список

1. Родина А.С. Клинико-диагностическая характеристика различных фенотипов остро декомпенсированного алкогольного цирроза печени: автореф. дис. канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2025. — 21 с.

2. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S et al. ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018 16;391(10138):2417-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

3. Trebicka J. Role of albumin in the treatment of decompensated liver cirrhosis. Curr Opin Gastroenterol. 2022 May 1;38(3):200-205. doi: 10.1097/MOG.0000000000000838..

4. Bai Z, Wang L, Wang R, Zou M, Méndez-Sánchez N. et al. Use of human albumin infusion in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatol Int. 2022 Dec;16(6):1468-1483. doi: 10.1007/s12072-022-10374-z.

5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Rich NE, Wong VW. AGA Clinical Practice Update on the Use of Vasoactive Drugs and Intravenous Albumin in Cirrhosis: Expert Review. Gastroenterology. 2024 Jan;166(1):202-210. doi: 10.1053/j.gastro.2023.10.016.

6. Jagdish RK, Maras JS, Sarin SK. Albumin in Advanced Liver Diseases: The Good and Bad of a Drug! Hepatology. 2021 Nov;74(5):2848-2862. doi: 10.1002/hep.31836.

7. Caraceni P, O'Brien A, Gines P. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol. 2022 Jun;76(6):1306-1317. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.005.

8. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2021;384:808–817. DOI: 10.1056/NEJMoa2022166.

9. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A. et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. J Hepatol. 2015 Apr;62(4):822-30. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.017.

10. Niu J, Gao Y, Wang G, Qin Z, Wu C. et al. Rice-derived recombinant human serum albumin as an alternative to human plasma for patients with decompensated liver cirrhosis: a randomised, double-blind, positive-controlled and non-inferiority trial. Gut. 2025. https:// doi. org/ 10. 1136/ gutjnl- 2025- 335577.

ИНДЕКС НАКОПЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ ЛИПИДОВ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

В.Т. Дыдышко
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении последних десятилетий продолжают лидировать в структуре смертности и инвалидизации населения [1], что в первую очередь обусловлено низким воздействием на традиционные модифицируемые факторы риска (ФР), в основном связанные с нездоровым типом поведения — никотиномания, расстройства углеводного и липидного обмена (ЛО), избыточной массой тела (МТ) и ожирением, неправильным питанием, артериальной гипертензией (АГ), гиподинамией, хроническим стрессом и другими, которые могут появляться в молодом возрасте [2, 3, 4]. Дислипидемия — количественные изменения концентрации холестерина (ХС), соответствующих фракций или триглицеридов (ТГ) в плазме — ведущий ФР атеросклероза и ассоциированных с ним ССЗ (АССЗ) и часто сочетается с АГ, никотиновой зависимостью, избыточной МТ и ожирением, расстройствами углеводного, пуринового обменов и другими [5, 6]. Повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — доказанный фактор развития АССЗ, однако причины и генез АССЗ не всегда можно объяснить с позиции нарушения ЛО, основанного только на ЛПНП, поэтому в последние годы активно изучается роль гипертриглицеридемии (ГТГ) в развитии АССЗ независимо от уровня ХС ЛПНП [7].

Цель работы. Оценить индекс накопления продуктов липидов у лиц трудоспособного возраста с гипертриглицеридемией при проведении плановой диспансеризации.

Методы исследования. Проанализировано 803 истории болезни мужчин 30-50 лет без клинически значимой соматической патологии, проходивших скрининговое обследование в клинике терапевтического профиля. Всю когорту в зависимости от концентрации ТГ сыворотки крови натощак разделили на 2 группы: №1 с оптимально-пограничным уровнем (N-ТГ, n=497, ТГ<1,7 ммоль/л; средний возраст 43,6 ± 0,3 лет) и №2 с повышенным (ГТГ, n=306, ТГ≥1,7 ммоль/л; 45,1 ± 0,2 лет). В каждой группе изучили клинико-анамнестические данные, биохимические маркеры крови, а также индекс накопления продуктов липидов (ИНПЛ), рассчитанный у мужчин по формуле: (ОТ (см) — 65) × (ТГ (ммоль/л)), где ОТ — обхват талии (см), ТГ — триглицериды (ммоль/л), 65 — минимальный ОТ у мужчин, полученный в популяционном исследовании. Для статистической обработки применяли язык программирования R (версия 4.5.1), интегрированную среду

разработки RStudio (версия 2025.09.2) и параметрический метод (t-критерий Стьюдента). За достоверность различий принимали $p<0,05$. Значения представляли как среднее (M) ± средняя квадратическая ошибка (m).

Результаты и выводы. Характеристика обследованных по возрасту, ТГ, индексу МТ (ИМТ), ОТ, ИНПЛ и гиподинамии представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных (n=803) (M±m; P — критерий значимости)

Параметры	ТГ < 1,7 (n= 497)	ТГ ≥ 1,7 (n= 306)
Возраст, лет	43,6 ± 0,3	45,1 ± 0,2
	P < 0,001	
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1
	P < 0,001	
ИМТ, кг/м^2	27,9 ± 0,2	30,5 ± 0,2
	P < 0,001	
ОТ, см	102,1 ± 0,4	107,0 ± 0,4
	P < 0,001	
ИНПЛ, усл.ед	39,6 ± 0,7	105,9 ± 2,3
	P < 0,001	
Доля лиц с гиподинамией, %	43,5	71,8
	P < 0,001	

Обследуемые в группах различались по возрасту — лица с N-ТГ были моложе лиц с ГТГ (43,6 ± 0,3 лет vs 45,1 ± 0,2 лет). При изучении липидных параметров установлено, что средняя концентрация ТГ у обследованных лиц с N-ТГ составила 1,0 ± 0,1 ммоль/л, что достоверно уступает показателю в группе №2 с ГТГ (2,9 ± 0,1 ммоль/л) (P < 0,001). ИМТ и ОТ в группе № 1 были значимо меньше (27,9 ± 0,2 кг/м2 и 102,1 ± 0,4 см, соответственно), чем ИМТ и ОТ в группе № 2 (30,5 ± 0,2 кг/м2 и 107,0 ± 0,4 см, соответственно) (P < 0,001). По мере увеличения концентрации ТГ сыворотки крови натощак происходило достоверное увеличение доли лиц с гиподинамией от 43,5 % до 71,8 % (везде P < 0,001). ИНПЛ в группе с N-ТГ был значимо меньше (39,6 ± 0,7 усл. ед.), чем ИНПЛ в группе с ГТГ (105,9 ± 2,3 усл. ед.), (P < 0,001). По данным ранее проведенных исследований, ИНПЛ является перспективным клинико-биохимическим маркером ожирения, стеатоза печени и метаболического статуса, а также независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов даже при

нормальном ИМТ.

Таким образом, среднее значение ИНПЛ в когорте с ГТГ составило 105,9 ± 2,3 усл. ед., что значимо превысило значение ИНПЛ (39,6 ± 0,7 усл. ед.) в группе лиц с оптимально-пограничным уровнем ТГ. Учитывая, что ИНПЛ является маркером, отражающим совместные анатомические и биохимические изменения, связанные с избыточным накоплением липидов в организме, это делает его удобным инструментом для выявления предрасположенности к метаболическим и ССЗ. Учитывая, что ИНПЛ рассчитывается с использованием доступных и недорогостоящих параметров, его можно рекомендовать к внедрению в клиническую практику как ранний, точный и недорогой предиктор метаболического риска у лиц трудоспособного возраста без известных заболеваний при проведении плановой диспансеризации.

Библиографический список

1. Бойцов С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.

2. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5-10. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-5-10

3. Аметов А.С. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):57–66.

4. Шаповал Д.С., Дыдышко В.Т. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови / Д.С. Шаповал [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022;41(2):151-162.

5. Крюков Е.В. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертонией / Е.В. Крюков [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2020;341(5):82-85.

6. Соколов Д.А., Сердюков Д.Ю. Характеристика метаболического профиля и состояние сосудистой стенки у мужчин с метаболически нейтральным ожирением / Д.А. Соколов [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022;41(2):163-168.

7. Бубнова М.Г. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета

экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) / М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6364. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6364.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОШИБКИ

О.В. Жукова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, Нижний Новгород

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) противоэпилептических препаратов у детей является клинически необходимым и экономически оправданным инструментом, что подтверждается несколькими ключевыми факторами. Исследования показывают, что почти у половины детей концентрации противоэпилептических препаратов в крови оказываются субтерапевтическими, то есть недостаточными для контроля приступов [1]. Еще у части пациентов уровни превышают терапевтический диапазон, что создает риск токсических эффектов и побочных реакций. Без контроля концентраций лечение становится неэффективным или опасным [2]. При этом также стоит учитывать, что фармакокинетика ЛП у детей существенно отличается от взрослых в связи с изменением объема распределения и скорости метаболизма. Наибольшая частота отклонений концентраций противоэпилептических препаратов от терапевтического диапазона отмечается у детей младшего возраста, что связано с возрастными особенностями фармакокинетики; клинически значимые отклонения сохраняются и у подростков. Это делает эмпирический подбор доз ненадежным. Многие противоэпилептические средства, такие как ламотриджин, окскарбазепин, карбамазепин имеют достаточно узкий диапазон концентраций, при котором достигается терапевтический эффект без токсичности.

Методы исследования. В исследование включены 192 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет с установленным диагнозом эпилепсии, получающих терапию препаратами первой линии (вальпроевая кислота, карбамазепин,

ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат) в моно- или полипрепаратном режиме. Отбирали 2,0 мл венозной крови в пробирки с ЭДТА до приема следующей дозы препарата (trough-уровень). Плазму отделяли центрифугированием (2000 rpm, 10 мин, 4°C). Пробирки с плазмой замораживали при -70°C и хранили не более 30 дней до анализа. Объем пробы — 200 мкл. Инструментальные условия ГХ-МС (КристаллЛюкс 5000)

Газовый хроматограф: КристаллЛюкс 5000 (Хроматек, Россия) с автосэмплером 20-позиционным. Носитель — гелий (99,999 %, 1,2 мл/мин).

Результаты и их обсуждение. Анализ данных продемонстрировал значительную вариабельность в достижении целевых концентраций противоэпилептических препаратов. Наиболее многочисленную группу составили пациенты, получавшие вальпроевую кислоту. В этой выборке терапевтический диапазон (50–150 мкг/мл) был достигнут менее чем в половине случаев (44,7 %). При этом более чем у половины пациентов (50,6 %) концентрация препарата оказалась ниже нормы, а превышение целевых значений зафиксировано лишь в 4,7 % случаев. При анализе концентраций леветирацетама целевой диапазон (10–40 мкг/мл) был подтвержден у 40,9 % пациентов. Данный препарат продемонстрировал наибольшую долю значений выше терапевтического окна (27,3 %) по сравнению с остальными лекарственными средствами, в то время как субтерапевтический уровень наблюдался у 31,8 % обследованных. Ситуация с окскарбазепином характеризуется выраженным преобладанием низких концентраций: у 84,0 % пациентов уровень действующего вещества был ниже нормы, и лишь у 16,0 % он соответствовал терапевтическому окну (15–45 мкг/мл). Показатели топирамата распределились практически поровну между нормой и субтерапевтическими значениями (по 48 % соответственно). Наименьшая эффективность в достижении целевых уровней отмечена у карбамазепина и ламотриджина. Для карбамазепина только 13,3 % результатов попали в диапазон, тогда как 80 % оказались ниже рекомендуемых значений. Аналогично для ламотриджина субтерапевтический уровень зафиксирован в 85,7 % случаев, и только у 14,3 % пациентов концентрация соответствовала норме.

Заключение. Знание реальных концентраций ЛП в плазме крови является важным элементом персонализированной терапии. Достижение целевых концентраций является следствием оптимизации режима дозирования, включая дозировку, кратность применения, длительность курса.

Библиографический список

1. Patsalos P. N., Berry D. J., Bourgeois B. F. D., Cloyd J. C., Glauser T. A., Johannessen S. I., Leppik I. E., Tomson T., Perucca E. Antiepileptic

drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. — 2008. — Vol. 49, № 7. — P. 1239–1276. — DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

2. Patsalos P. N., Spencer E. P., Berry D. J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update // Therapeutic Drug Monitoring. — 2018. — Vol. 40, № 5. — P. 526–548. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000546

РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ

М.В. Журавлева [1,2], Т. Р. Каменева [3], М.А. Жданова [3]

[1] ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

[3] Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Актуальность. Результативность фармаконадзора определяется не только количеством зарегистрированных нежелательных реакций (НР), но и полнотой участия медицинских организаций, качеством извещений и скоростью передачи данных [1, 2]. Региональный анализ спонтанных сообщений позволяет оценить реальную активность системы мониторинга, выявить причины недостаточного репортирования и определить группы лекарственных препаратов (ЛП), требующие повышенного внимания [2, 3].

Цель. Оценить динамику и основные характеристики мониторинга безопасности ЛП в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы в 2018–2025 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование данных мониторинга НР, поступивших из медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, за 2018–2025 гг. Систематизация сведений выполнялась в рамках ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности в соответствии с приказом ДЗМ от 01.12.2017 № 836. Анализировали первичные

спонтанные сообщения с учетом уточняющей информации повторных извещений. Оценивали охват медицинских организаций, число и канал передачи сообщений, тип организации, условия возникновения и критерии серьезности НР, а также распределение подозреваемых ЛП по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации. Применяли методы описательной статистики; результаты представлены в абсолютных значениях и долях.

Результаты. В 2025 г. сведения о наличии либо отсутствии НР представили 175 из 204 медицинских организаций (85,8 %) против 88 организаций (около 40 %) в 2018 г. Из них 80 организаций (39,2 %) направляли извещения о выявленных НР, 95 (46,6 %) сообщали об их отсутствии; 29 организаций (14,2 %) данные не представили. Зарегистрировано 1891 извещение о НР — максимальное значение за период наблюдения, на 30 % выше среднегодового уровня 2018–2024 гг. (1330 извещений). Основной поток сообщений сформировали специализированные медицинские организации — 770 (41 %) и стационары — 733 (39 %). На амбулаторное звено приходилось существенно меньше извещений: городские поликлиники — 211 (11 %), детские поликлиники — 29 (1 %); детские стационары направили 147 извещений (8 %). Электронный канал стал преобладающим: 1776 из 1891 сообщения (94 %) переданы через АИС «Фармаконадзор», что на 7 процентных пунктов выше уровня 2024 г.

По критериям серьезности преобладали клинически значимые НР — 1423 случая (75,25 %); угроза жизни отмечена в 144 (7,62 %), госпитализация или ее продление — в 147 (7,77 %), летальный исход — в 4 случаях (0,21 %). НР регистрировались с сопоставимой частотой в стационаре (926; 49 %) и амбулаторно (838; 44 %). Наибольшее число извещений относилось к трем АТХ-группам: J «Противомикробные препараты для системного применения» — 608 НР, L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» — 534, N «Нервная система» — 267. Среди отдельных препаратов лидировали метотрексат и цефтриаксон; заметный вклад также внесли ванкомицин, левофлоксацин, линезолид и ципрофлоксацин.

Выводы. За 2018–2025 гг. система фармаконадзора в медицинских организациях Москвы продемонстрировала рост охвата и выявляемости НР; в 2025 г. достигнут максимум числа извещений и сформирован преимущественно электронный поток данных. Вместе с тем участие организаций остается неоднородным: основная репортерская активность сосредоточена в стационарном и специализированном звене, тогда как амбулаторные учреждения вовлечены слабее, а часть организаций не представляет сведения. Приоритетными направлениями дальнейшего развития являются интеграция цифровых инструментов в клинический процесс, повышение полноты и качества сообщений, обучение медицинских работников и усиление мониторинга препаратов групп J и L.

Библиографический список

1. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фарматека. 2020;27(6):113–126. doi:10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.

2. Журавлева М.В., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р., Ларюшкина Е.Д. Фармаконадзор: московский опыт. Московская медицина. 2021;(4):59–67.

3. Казаков А.С., Дармостукова М.А., Букатина Т.М. и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(3):134–140. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140.

МНОГОЦЕНТРОВЫЙ АНАЛИЗ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О ФАРМАКОТЕРАПИИ 2 СТУПЕНИ АСТМЫ

Г.И. Завиткевич

ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

Цель: оценить уровень знаний студентов-медиков старших курсов о терапии легкой бронхиальной астмы (БА) на 2 ступени.

Согласно международным рекомендациям GINA по лечению астмы и отечественным клиническим рекомендациям [1], на 2 ступени возможно назначение двух схем терапии: предпочтительной и альтернативной, которая может быть применена при невозможности или противопоказаниях к основной [2].

Материалы и методы. В данной работе использовались данные 3 (2023–2025 гг., 7 центров: Белгород, Владивосток, Воронеж, Челябинск, Саратов, Уфа, Бишкек) и 4 (2019–2023 гг., 5 центров: Йошкар-Ола, Красноярск, Владивосток, Уфа, Белгород) этапов исследовательского проекта «The assessment of physicians' (medical students') knowledge in the field of bronchial asthma» (сокращенное название — ASSA) по изучению знаний медицинских специалистов о БА [3–5]. Далее в исследовании центры закодированы кодовыми обозначениями (от Ц-1 до Ц-7). Рассматриваемый вопрос анкеты предлагал указать рациональную тактику ведения пациентов на 2 ступени терапии (согласно руководству GINA) с вариантами ответа: a. КДБА по потребности; b. постоянный

прием низких доз ИГКС, добавление КДБА по потребности (**предпочтительная схема**); c. прием по потребности низких доз комбинации ИГКС+быстродействующий бета2-агонист (**альтернативная схема**); d. ответы «B» и «C» (**корректный ответ**); e. затрудняюсь ответить.

Расчет сравнений произведен методом $\chi 2$ и точного критерия Фишера (F), различия считались статистически значимыми при двухстороннем $p<0,05$.

Результаты. Средний уровень верных ответов (СПО) (n=487) по вопросу в 4 этапе составил 65,1 % (95 % ДИ 62,8–67,3 %), а 3 этапе (n=486) — 61,3 % (95 % ДИ 59,1–63,5 %). Значимые различия между этапами отсутствуют ($\chi 2 = 1,491$, $p=0,223$).

В 4 этапе между уровнем верных ответов в центрах (n=5) выявлены значимые различия ($F=29,479$, $p<0,001$). В 1 центре (Ц-1) (n=98) корректный ответ был выбран в 22,4 % анкет, в 2,5 раза чаще (57,1 %) респонденты выбирали только вариант b. с постоянным приемом ИГКС и добавлением КДБА по потребности; этот вариант чаще верного ответа встречался также в Ц-2 (32,1 % vs 39,5 %), Ц-4 (30,2 % vs 56,6 %) и Ц-5 (35,3 % vs 58,8 %). В Ц-3 респонденты оказались наиболее осведомлены о обоих возможных вариантах терапии согласно GINA — корректный ответ указали в 82,6 % анкет этого центра. Только вариант c. (ИГКС+КДБА в режиме «по потребности») указывался значительно реже (4,3–25,7 % в различных центрах), а полностью ошибочный вариант a. в 3 из 5 центров не был указан ни одним респондентом.

В 3 этапе также обнаружены различия между центрами (n=7) ($F=33,308$, $p<0,001$). В 5 из 7 центров (Ц-2, Ц-3, Ц-4, Ц-5, Ц-6 и Ц-7) выбор варианта ответа b. превалировал над корректным, и только в 2 центрах (Ц-1 и Ц-3) респонденты чаще выбирали верный ответ d. Вариант ответа c. в большинстве центров был указан от 1,0 % до 33,3 % и только в 2 центрах (Ц-1 и Ц-3) превысил 20 %. Полностью ошибочный ответ a. встречался редко (0–3,5 %).

Подробная структура ответов представлена в таблице.

Таблица. Структура ответов на вопрос в ASSA-IV и ASSA-III

	ASSA-IV (n=487)					ASSA-III (n=486)				
центр	a	b	c	**d (корректный ответ)**	e	a	b	c	**d (корректный ответ)**	e
1	1 %	57,1 %	17,3 %	**22,4 %**	2,0 %	0,0 %	23,3 %	33,3 %	**40,0 %**	0,0 %
2	2 %	39,5 %	25,7 %	**32,1 %**	0,7 %	3,5 %	75,4 %	14,0 %	**7,0 %**	0,0 %
3	0 %	13,0 %	4,3 %	**82,6 %**	0,0 %	3,2 %	30,2 %	27,0 %	**34,9 %**	1,6 %

4	0 %	56,6 %	13,2 %	**30,2 %**	0,0 %	2,9 %	65,7 %	17,1 %	**11,4 %**	2,9 %
5	0 %	58,8 %	5,9 %	**35,3 %**	0,0 %	0,0 %	65,7 %	1,0 %	**28,3 %**	2,0 %
6	_	_	_	_	_	1,2 %	50,3 %	18,5 %	**26,6 %**	2,3 %
7	_	_	_	_	_	0,0 %	75,9 %	10,3 %	**10,3 %**	3,4 %

Вывод. Респонденты в обоих изучаемых этапах исследования ASSA показали достаточно низкий уровень знаний об обоих возможных вариантах терапии астмы на 2 ступени согласно руководству GINA: только в одном центре верный вариант ответа был отмечен более чем в 50 % анкет. Наиболее часто респонденты указывали только предпочтительный вариант (постоянный прием низких доз ИГКС, добавление КДБА по потребности), выбор только альтернативного (прием по потребности ИГКС+КДБА) был реже. Частота выбора полностью ошибочного варианта всегда оставалась низкой. По мнению автора, это указывает на пробелы в знании терапии легкой астмы.

Библиографический список

1. Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В. В. Архипов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2025. — Т. 22, № 4. — С. 432-494. — DOI 10.15690/pf.v22i4.2938.

2. Бонцевич, Р. А. Алгоритм по диагностике и лечению бронхиальной астмы / Р. А. Бонцевич, М. С. Данилова, Г. И. Завиткевич // Фарматека. — 2025. — Т. 32, № 4. — С. 155-173. — DOI 10.18565/pharmateca.2025.4.155-173.

3. Оценка знаний студентов старших курсов по бронхиальной астме. Итоги исследования «ASSA-III» / Р. А. Бонцевич, А. Я. Водяхина, Г. А. Батищева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2023. — № 90. — С. 29-38. — DOI 10.36604/1998-5029-2023-90-29-38.

4. Бронхиальная астма — фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA-III» / Р. А. Бонцевич, А. Я. Водяхина, А. А. Умеренков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2024. — Т. 17, № 2. — С. 23-33. — DOI 10.20969/VSKM.2024.17(2).23-33.

5. Анализ знаний студентов-медиков о бронхиальной астме: многоцентровое исследование ASSA-IV / Р.А. Бонцевич, Г.И. Завиткевич, О.Ф. Веселова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2026. — № 101. — С. 8-21. — DOI 10.36604/1998-5029-2026-101-8-21.

МЕТАДОНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КАК ТРИГГЕР НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ: СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ

Г.Н. Зарафьянц
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Острые и хронические интоксикации опиоидами сохраняют высокую клиническую и судебно-медицинскую значимость. В Санкт-Петербурге метадон занимает доминирующее положение в структуре наркотических отравлений [1, 10]. По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы, в 2020–2025 гг. на его долю приходилось большинство летальных отравлений наркотическими веществами. При этом воздействие метадона традиционно связывают прежде всего с угнетением центральной нервной системы и дыхательного центра, тогда как его влияние на нейроэндокринную регуляцию и углеводный обмен остается недооцененным.

Цель работы — охарактеризовать основные нейроэндокринные и метаболические нарушения при воздействии метадона и оценить их значение для клинической и судебно-медицинской практики.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ статистических карт, отчетных материалов Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга и результатов судебно-химических исследований методами газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) и/или жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) за 2020–2025 гг. Выполнен анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных влиянию опиоидов и метадона на гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) оси, углеводный обмен и эндокринные органы.

Результаты. Анализ судебно-медицинских данных подтвердил устойчивое преобладание метадона в структуре летальных наркотических интоксикаций в Санкт-Петербурге. Ранее было установлено увеличение числа смертельных отравлений метадоном с 19 случаев в 2009 г. до 599 в 2018 г. [1]; высокая распространенность метадоновых интоксикаций сохраняется и в настоящее время [10].

Одним из наиболее изученных эндокринных последствий хронического воздействия опиоидов является супрессия ГГГ-оси. По данным систематического обзора и метаанализа, гипогонадизм выявляли у 63 % обследованных пациентов мужского пола, длительно получавших опиоиды; метадон являлся одним из наиболее часто встречающихся препаратов

[2]. При длительном применении высоких доз метадона описано снижение уровня тестостерона и гонадотропинов, что свидетельствует преимущественно о центральном характере нарушения [3].

Воздействие опиоидов на ГГН-ось сопровождается снижением секреции адренокортикотропного гормона и кортизола. Распространенность гипокортизолизма, по данным метаанализа, составляла около 15 %, а при использовании динамического тестирования достигала 24 % [2]. Опиоид-индуцированная надпочечниковая недостаточность может клинически проявляться слабостью, артериальной гипотензией, гипонатриемией и снижением стрессового гормонального ответа.

Особое значение имеет влияние метадона на углеводный обмен. Установлено дозозависимое повышение риска гипогликемии при приеме метадона более 40 мг/сут, наиболее выраженное при высоких дозах [4]. Описаны случаи тяжелой и рефрактерной гипогликемии, в том числе в сочетании со вторичной надпочечниковой недостаточностью [5–7]. Возможными механизмами являются стимуляция секреции инсулина и нарушение контринсулярной гормональной регуляции.

Морфологические исследования при хронической опиоидной интоксикации свидетельствуют о возможности структурных изменений гипофиза, надпочечников и щитовидной железы, включая дистрофические, атрофические и склеротические процессы [8,9]. Однако эти признаки неспецифичны и должны оцениваться только в комплексе с клиническими данными и результатами судебно-химического исследования (ГХ-МС, ЖХ-МС/МС).

Таким образом, метадоновая интоксикация сопровождается комплексом нейроэндокринных и метаболических нарушений. При хроническом воздействии наиболее значимы супрессия ГГГ- и ГГН-осей, а при высоких дозах метадона — риск гипогликемии. При острой интоксикации данные расстройства могут усугублять тяжесть состояния потерпевших и вносить дополнительный вклад в танатогенез наряду с опиоид-индуцированным угнетением функции центральной нервной системы, дыхательного центра.

Выводы

1. Метадон оказывает системное влияние на нейроэндокринную регуляцию, вызывая супрессию ГГГ- и ГГН-осей и нарушения углеводного обмена.
2. Наиболее доказанными эндокринными последствиями хронического воздействия опиоидов являются гипогонадизм и гипокортизолизм; их распространенность достигает соответственно 63 % и 15 % — 24 %.
3. Метадон характеризуется дозозависимым риском гипогликемии, который возрастает при дозах более 40 мг/сут, и может усугубляться

сопутствующей недостаточностью ГГН-оси.

4. При подозрении на хроническое воздействие метадона целесообразна оценка гликемии, функции ГГН- и ГГГ-осей, особенно при необъяснимой слабости, гипотензии, нарушениях половой функции и эпизодах гипогликемии.
5. В судебно-медицинской практике нейроэндокринные и метаболические нарушения следует учитывать как дополнительные звенья патогенеза и танатогенеза метадоновой интоксикации, наряду с угнетением дыхательного центра.
6. Морфологические изменения эндокринных органов неспецифичны и приобретают диагностическое значение только при комплексной оценке результатов судебно-химического, химико-токсикологического и клинического исследований.

Библиографический список

1. Зарафьянц Г.Н., Исаков В.Д., Горбачева Т.В. Вопросы динамики, судебно-медицинской и судебно-химической диагностики отравлений метадоном в Санкт-Петербурге в 2009–2018 годах. Токсикологический вестник. 2020; (1): 2–7. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-1-2-7.

2. de Vries F., Bruin M., Lobatto D.J., et al. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020; (105):1020–1029. DOI: 10.1210/clinem/dgz022.

3. de la Rosa R.E., Hennessey J.V. Hypogonadism and Methadone: hypothalamic hypogonadism after long-term use of high-dose methadone. Endocrine Practice. 1996; (2-1):4–7. DOI: 10.4158/EP.2.1.4.

4. Flory J.H., Wiesenthal A.C., Thaler H.T., Koranteng L., Moryl N. Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2016; (51-1):79–87.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.08.003.

5. Farmer C.C., Agarwal M. Endocrinopathies associated with high dose methadone. Journal of the Endocrine Society. 2021. Vol. 5, Suppl. 1. P. A130. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.262.

6. Li T., Cunningham J.L., Gilliam W.P., Loukianova L., Donegan D.M., Bancos I. Prevalence of opioid-induced adrenal insufficiency in patients taking chronic opioids. J Clin Endocrinol Metab. 2020; (105-10): e3766–e3775. DOI: 10.1210/clinem/dgaa499.

7. Borba G., Cherry G.J., Arima C., Siddiqui M.F. Methadone-associated severe hypoglycemia and secondary adrenal insufficiency in a patient with opioid use disorder. ENDO. 2026; Chicago, USA, June 15, 2026. Abstract MON-480.

8. Гасанов А.Б. Морфология гипофиза, надпочечников и щитовидной железы при опиатной наркомании. Современные проблемы науки

и образования. 2009; (6-3): 44–46.

9. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Голубева А.В. Судебно-медицинская диагностика хронической наркотической интоксикации по морфологическим данным. Судебно-медицинская экспертиза. 2012;55(1): 34–37.

10. Клинические рекомендации «Острые отравления опиоидными наркотическими веществами». Год утверждения 2025. ID 743_2. Министерство здравоохранения Российской Федерации.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПЕПТИДА PR-39 В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

Г.С. Зенин

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования являлась оценка деконтаминации госпитальной микробиоты с помощью местной терапии синтетическим противомикробным пептидом PR-39.

Материалы и методы. Проанализированы данные 84 раненых с огнестрельными ранениями мягких тканей конечностей без повреждения брюшной полости. Общая площадь раневой поверхности не превышала 400 см2. Микробиологическое исследование раневой поверхности проводилось до и после десятидневного курса местного лечения спреем, раствора PR-39 в концентрации 50 мкг/мл. Пациенты также получали хирургическое лечение в виде этапных хирургических обработок ран.

Для исследования наличия септогенных инфектов методами амплификации нуклеиновых кислот в раневом отделяемом использовались тест-системы «Септоскрин» («Литех», РФ), предназначенные для качественного обнаружения ДНК следующих микроорганизмов: *Escherichia coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Serratia spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis/faecium, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp.* и «АмплиСенс MDR A.b.-OXA-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ), предназначенная для идентификации бактерий рода *Acinetobacter*.

Исследование выполнено в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, одобрено локальным этическим комитетом. Статистическая обработка результатов исследования выполнялась

в программе MedCalc statistical software. Для сравнения частот идентицицированных положительных изолятов до и после терапии применялся непараметрический метод на основании критерия χ2 Пирсона.

Результаты. Наиболее частыми микроорганизмами, определяемыми в раневом отделяемом до начала местной терапии, являлись *Acinetobacter spp., Klebsiella spp. u Escherichia coli*, которые идентифицировались в 95,3 % (81 положительный изолят), 95,2 % (80 положительных изолятов) и 81,0 % (68 положительных изолятов) проб соответственно. *Streptococcus spp.* выявлялся в 23,8 % (n=20) образцах, *Staphylococcus aureus* — в 22,6 % (n=19) образцах, *Pseudomonas aeruginosa* — в 17,6 % (n=15) образцах, *Enterococcus faecalis/faecium* — в 16,7 % (n=14) образцах.

При применении «PR-39» получены статистически значимы различия по снижению частоты идентификации *Acinetobacter spp.* (95,2 % vs 42,3 %; $\chi2=54,51$, $p<0,001$), *E. coli* (81,0 % vs 32,1 %; $\chi2=40,772$, $p<0,001$), Klebsiella spp. (95,2 % vs 42,9 %; $\chi2=53,92$, $p<0,001$), *Enterococcus faecalis/faecium* (16,7 % vs 3,4 %; $\chi2=9,947$, $p=0,002$), *Pseudomonas aeruginosa* (17,6 % vs 8,2 %; $\chi2= 4,881$, $p=0,028$). Удельный вес идентификации других микрооганизмов снизился, но без достаточной статистической значимости, однако удельный вес *Staphylococcus* aureus (22,6 % vs 20,0 %; $\chi2=0,142$, $p=0,706$) практически не изменился. Таким образом, дополнительное местное лечение синтетическим противомикробным пептидом ассоциировалось со снижением частоты выявления нозокомиальной микробиоты: *Acinetobacter spp., E. coli, Klebsiella spp., Enterococcus faecalis/faecium, Pseudomonas aeruginosa.*

Обсуждение полученных данных.

PR-39 является пролин-аргинин-содержащим пептидом (содержит 49 % пролина), выделенным из лейкоцитов свиньи [1]. Его антимикробный спектр смещён в сторону грамотрицательных бактерий, однако главное преимущество PR-39 заключается в дополнительных репаративных эффектах. PR-39 связывается с протеогликаном синдеканом-1 на поверхности эндотелиальных клеток и фибробластов, индуцируя ангиогенез через канонический сигнальный путь сосудисто-эндотелиального фактора роста [2].

Основная ценность синтетических противомикробных пептидов в том, что они воздействуют на биоплёнку на всех этапах её жизненного цикла [3, 4], предотвращая адгезию бактериальных клеток к поверхности тканей и полимеров, разрушения зрелого бактериального матрикса. Следует отметить, что PR-39 действуют не только на делящиеся микроорганизмы, но и на метаболически неактивные формы, регулируя переход от планктонной к биоплёночной формам, при этом не обладает антагонизмом с химическими агентами и ферментативными агентами [5, 6].

Выводы. Местное применение синтетического противомикробного

пептида PR-39 в концентрации 50 мкг/мл в составе комплексного лечения огнестрельных ран мягких тканей сопровождалось снижением частоты выявления *Acinetobacter spp., E. coli, Klebsiella spp., Enterococcus faecalis/faecium* и *Pseudomonas aeruginosa* в раневом отделяемом.

Библиографический список

1. Li J., Post M., Volk R., et al. PR-39, a proline-rich antibacterial peptide that inhibits phagocyte NADPH oxidase activity by binding to Src homology 3 domains of p47 phox // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95(24): 14124-9.
2. Koczulla A.R., Degenhard E., Bals R., et al. PR-39, a proline-rich peptide, is angiogenic // J. Invest. Dermatol. 2003;120(4):616-621.
3. Batoni G., Maisetta G., Esin S. Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria // Biochim. Biophys. Acta. 2016;1858(5):1044-1060.
4. Di Luca M., Maccari G., Nifosì R. Treatment of microbial biofilms in the post-antibiotic era: prophylactic and therapeutic use of antimicrobial peptides and their design by bioinformatics tools // Pathog. Dis. 2014;70(3):257-270.
5. Overhage J., Campisano A., Bains M., et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation // Infect. Immun. 2008;76(9):4176-4182.
6. de Breij A., Riool M., Cordfunke R.A., et al. The antimicrobial peptide SAAP-148 combats drug-resistant bacteria and biofilms // Sci. Transl. Med. 2018;10(423):eaan4044.

РОЛЬ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В СНИЖЕНИИ РИСКА ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Я.В. Золотухина [2], Н.В. Хороших [1], Г.А. Батищева [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

[2] Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр», г. Воронеж

Введение. Перенесенная во время беременности новая коронавирусная инфекция (НКВИ) является значимым фактором риска развития плацентарной недостаточности (ПН) и ассоциированных с ней осложнений: аномалий родовой деятельности (34 %), преждевременных родов (22 %), дородового излития околоплодных вод (15 %) [1, 2]. ПН стимулирует высвобождение множества биоактивных факторов, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, системной гипертензии, усугублению процесса плацентации и задержки роста плода [3,4]. Актуальным является изучение возможности использования микронизированного прогестерона для профилактики ПН вирусного генеза.

Цель исследования. Определение эффективности микронизированного прогестерона в снижении плацента-ассоциированных у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию во время гестации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 165 историй течения беременности, родов и развития новорожденных за 2020–2023 годы. Контрольную группу составили беременные женщины (n=30), не болевшие во время гестации SARS-COV-2. Первая основная группа (ОГ1) — 65 женщин, которые во время гестации перенесли SARS-COV-2 и получали препараты микронизированного прогестерона внутрь 200 мг/сутки в I-II триместре гестации до 34 недели беременности, 2 основная группа (ОГ2) — 70 беременных, которые во время гестации перенесли SARS-COV-2, но препараты прогестерона не получали. Маточно-плацентарный кровоток оценивали с помощью допплерометрического и кардиотокографического методов исследования. В раннем неонатальном периоде у новорожденных определяли показатели физического развития, наличие или отсутствие морфо-функциональной незрелости, асфиксии, гипоксического поражения ЦНС.

Результаты. При сравнении группы беременных, перенесших во время гестации SARSCoV2 и получавших микронизированный прогестерон, с группой пациенток, перенесших инфекцию, но не получавших гормональной поддержки, достоверные различия получены по частоте нормального кровотока (18,4 % против 7,1 %; p=0,047) и изолированных нарушений плодового кровотока (21,5 % против 37,2 %; p=0,047), тогда как по частоте изолированных маточных нарушений (49,2 % против 34,2 %; p=0,078) и тяжелых расстройств кровотока (10,8 % против 21,5 %; p=0,094) различия не достигли статистической значимости. В контрольной группе, представленной беременными без SARSCoV2 и без прогестерона, частота нормального кровотока составила 26,7 %, изолированных маточных нарушений — 53,3 %, изолированных плодовых нарушений — 20,0 %, тяжелые нарушения отсутствовали.

Оценка состояния здоровья новорожденных показала, что в контрольной группе медиана массы тела новорожденных составила 3640 г [3240; 4190]. Частота маловесных для гестационного срока детей — 16,7 %, морфо-функциональной

незрелости — 10,0%. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте — 7,05±0,4 и 8,1±0,4 балла соответственно. Частота умеренной асфиксии — 10,0%. Медиана массы тела при рождении в группе беременных, которые во время гестации перенесли SARS-COV-2, но препараты прогестерона не получали, составила 3050 г [2800; 3300], что было статистически значимо ниже, чем в группе женщин, которые во время гестации перенесли SARS-COV-2 и получали препараты микронизированного прогестерона — 3620 г [3240; 3980] ($p < 0,001$). Частота маловесных детей в ОГ2 составила 17,0%, что превышало данный показатель в ОГ1 — 7,7% ($p = 0,039$). Морфо-функциональная незрелость в ОГ2 выявлена у 32,9% новорожденных, тогда как в ОГ1 — у 21,5% ($p = 0,040$). Средняя оценка по шкале Апгар в ОГ1 составила на первой минуте 6,8 ± 0,9 балла, на пятой минуте — 7,7 ± 0,3 балла. Умеренная асфиксия диагностирована у 10,8% новорожденных, тяжелая асфиксия — у 1,6%. В ОГ2 средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте — 6,4 ± 1,2 балла, на пятой — 7,3 ± 0,5 балла. Умеренная асфиксия зафиксирована у 24,3% новорожденных, тяжелая — у 5,7% детей с последующим формированием гипоксического поражения центральной нервной системы.

Заключение. Назначение микронизированного прогестерона беременным женщинам, перенесшим SARSCoV2, может способствовать снижению частоты плацента-ассоциированных осложнений и улучшению неонатальных исходов, особенно в отношении массы тела и зрелости новорождённых. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной протективной роли препарата для профилактики плацентарной недостаточности вирусного генеза.

Библиографический список

1.Dang D., Wang L., Zhang C., Li Z., Wu H. Potential effects of SARSCoV2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2020. — Vol. 46, No. 10. — P. 1951–1957.

2.Золотухина, Я. В. Влияние схемы фармакотерапии на структуру плацентарных нарушений у женщин, перенесших инфекцию SARS-COV-2 во втором триместре гестации / Я. В. Золотухина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2024. — Т. 25, № 4. — С. 16-20. — DOI: 10.18499/1990-472X-2024-25-4-16-20.

3.Shah D.A., Khalil R.A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia // Biochemical Pharmacology. — 2015. — Vol. 95, No. 4. — P. 211–226. — DOI: 10.1016/j.bcp.2015.04.012.

4. Джаббарова Р.Р. Плацентарная недостаточность и задержка роста плода (обзор литературы) // Research Focus. — 2022. — Т. 1, № 1. — С. 309–319

ТРЕНДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИНЕЗОЛИДА В 2019-2025 ГОДАХ: ДИНАМИКА, СЕГМЕНТАЦИЯ И ВЛИЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

М.А.Иванова, К.А.Загородникова
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель: Проанализировать динамику объема использования линезолида в 2019-2025 гг, определить ключевые сегменты его применения, выявить возможные факторы, влияющие на изменение объема использования.

Материалы и методы: проведен анализ объема потребления линезолида (J01XX08) согласно методологии АТС /DDD в выражении числа средних поддерживающих доз — DDD/1000 населения/день. Применяли значение DDD, установленное ВОЗ на 2026 г. [1]. Финансовые затраты и количество доз лекарственных препаратов рассчитывали на основании данных программного продукта компании «АЛЬФА РЕСЕРЧ И МАРКЕТИНГ» (https://alpharm.ru). Данные о численности населения Российской Федерации по муниципальным образованиям и валовом региональном продукте (ВРП) на душу населения, заболеваемости туберкулезом получены на основании официальных данных Федеральной службы государственной статистики [2] .Статистический анализ данных проводили с использованием корреляционного анализа Спирмена и метода парной линейной регрессии, статистически значимыми считали различия на уровне ошибки $p<0,05$.

Результаты: объем потребления линезолида в 2019-2025 гг продемонстрировал существенный рост с 0,018 до пика в 2023- 0,158 DDD/1000 населения в день и последующей коррекцией в 2024 и 2025 годах до 0,07 и 0,046 DDD/1000 населения в день соответственно. Потребление парентеральных лекарственных форм на протяжении рассматриваемого периода оставалось относительно стабильным с 2020 года. Таким образом, динамика общего объема потребления линезолида определялась динамикой использования пероральных форм (рис.1)

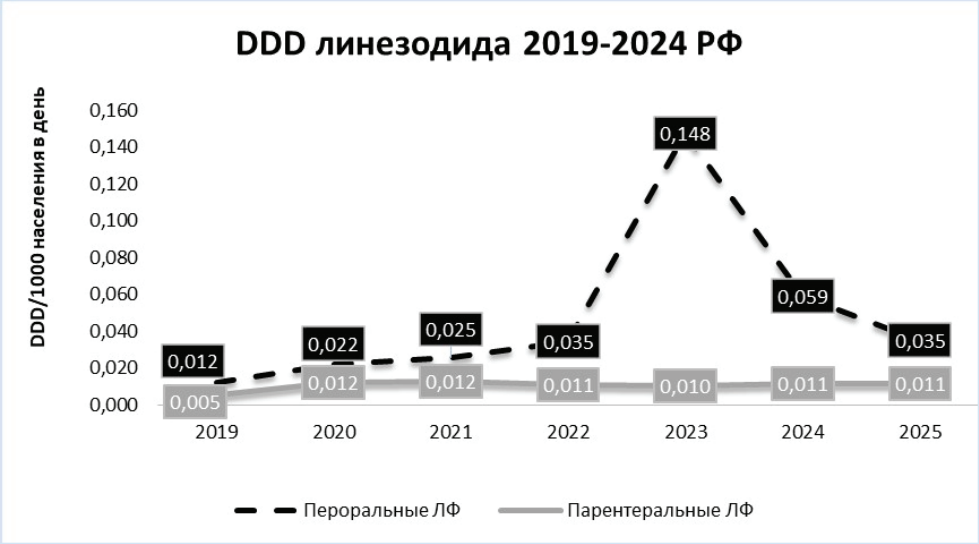


Рисунок 1. Динамика изменения объема использования пероральных и парентеральных форм линезолида в 2019-2025 годах.

Анализ региональной структуры потребления энтеральных форм линезолида в 2019-2025 годах выявил значительную вариабельность (от 0,01 до 0,29 DDD на 1000 населения в день) Максимальный объем использования зарегистрирован в 2023 году , при этом увеличение сопровождалось изменением структуры распределения между федеральными округами, однако было характерно для всех регионов.

В поисках возможных объяснений региональных различий выявили умеренную обратную линейную зависимость интенсивности потребления линезолида и валовым региональным продуктом на душу населения (R2= 0,4565) (рисунок 2)

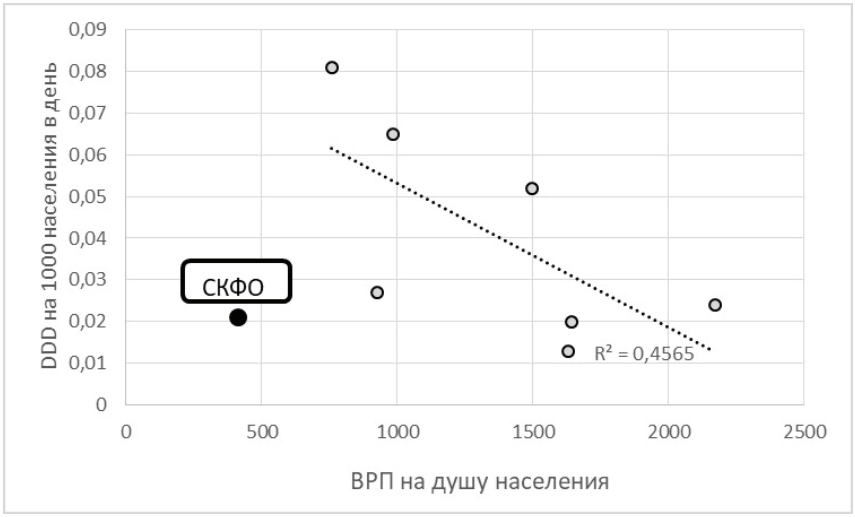


Рисунок 2. Корреляция между ВРП на душу населения и объемом использования линезолида в субъектах РФ.

Одновременно с этим более интенсивное потребление линезолида коррелировало с заболеваемостью туберкулезом при анализе по федерльным округам (коэфициент Спирмена r= 0,07; p=0,03), что свидетельствует о статистически значимой ассоциации между исследуемыми показателями. В 2019 году в рекомендациях ВОЗ были усилены позиции перорального линезолида при терапии туберкулеза [3]. В 2021 году производители в РФ официально внесли в инструкцию по применению препарата лечение туберкулеза, вязанного штаммами с множественной лекарственной устойчивостью [4]. Наши данные согласуются с данными публикаций McDowell A. et al. показывающие увеличение интереса фтизиатров к использованию линезолида [5] Однако не позволяет сделать вывод о причинно-следственном характере зависимости.

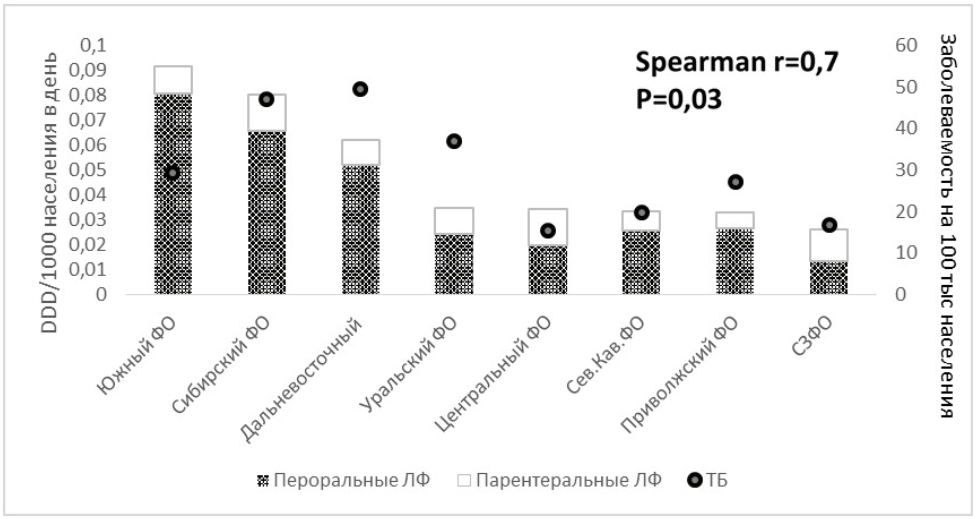


Рисунок 3. Корреляция между объемом использования пероральных форм линезолида и заболеваемостью туберкулезом на 100 тыс. населения.

Выводы:

С 2023 года отмечен значительный скачок в потреблении линезолида за счет пероральных лекарственных форм. Возможной причиной может быть появление линезолида в рекомендациях по лечению множественно устойчивого туберкулеза. Эту гипотезу подтверждает положительная корреляция между региональной интенсивностью потребления линезолида и заболеваемостью туберкулезом. Финансовое благополучие не является фактором, обуславливающим потребление, напротив, более интенсивное потребление характерно для менее экономически благополучных регионов, что также может объясняться более высокой заболеваемостью в них туберкулезом. За счет повышения потребления линезолида в этих регионах можно ожидать рост устойчивых форм грам-положительных возбудителей неспецифичных инфекций как коллатеральный ущерб в будущем.

Библиографический список

1. Сотрудничающий центр ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств [Электронный ресурс] www.whocc.no, дата обращения 20.06.2026

2. Федеральная служба государственно статистики [Электронный ресурс]https://rosstat.gov.ru дата обращения 28.08.2026

3. Mirzayev F. et al.. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update.// Eur Respir J. 2021 Jun 4;57(6):2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020/

4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx дата обращения 28.08.2026

5. McDowell A. et al. Linezolid use for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, TB centers of excellence, United States, 2013-2018.// J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2020 Nov 16;22:100201. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100201.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАСКАДНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХС-ЛПНП У ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Д. Ившина, Н.Ю. Объедкова, Г.С. Маль
ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск

Актуальность. Несмотря на внедрение в современную клиническую практику статинов и достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) у значительной части пациентов с ишемической болезнстью сердца (ИБС), частота повторных сердечно-сосудистых событий остается неприемлемо высокой, что связано с феноменом резидуального риска [1]. Действующая парадигма вторичной профилактики требует выхода за рамки монотерапии и перехода к многоступенчатым схемам ингибирования холестерина, позволяющим последовательно воздействовать на звенья липидного обмена — от стимуляции рецепторного захвата ЛПНП до ингибирования PCSK9 и блокады кишечной абсорбции холестерина [3, 5]. Однако даже при применении комбинированных режимов сохраняется неучтенный в практике компонент риска, ассоциированный с накоплением конечных продуктов гликирования (КПГ) — маркеров метаболической памяти, отражающих

совокупное влияние гипергликемии, оксидативного стресса и липидной нагрузки [4]. В связи с этим представляет научный и клинический интерес изучение динамики индекса аутофлуоресценции (ИА) на фоне применения различных ступеней гиполипидемической терапии — от монотерапии статином до тройной комбинации [2].

Цель работы. Изучить динамику резидуального сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС на фоне различных режимов многоступенчатой гиполипидемической терапии (моно-, двойной и тройной) с использованием в качестве критерия эффективности динамики индекса аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования.

Методы исследования. В проспективное исследование включено 120 пациентов мужского пола 55–75 лет с ИБС и коморбидной патологией. Критерии исключения: возраст >75 лет, ожирение III степени, тяжелая ХБП, ХСН с ФВ<40 %. На старте проведена оценка резидуального риска (липидограмма, липопротеин(а), глюкоза, HbA1c, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДС брахиоцефальных артерий) и определен ИА КПГ неинвазивным методом на аппарате AGE Reader. Коррекцию дислипидемии проводили каскадно: монотерапия розувастатином 20 мг/сут с последующим добавлением эзетимиба 10 мг/сут при недостижении ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л на момент визита через 6 недель, затем — алирокумаб 150 мг п/к 1 раз в 2 недели в случае неэффективности двойной терапии. Пациенты распределены на когорты в зависимости от схемы, на которой достигнут целевой уровень: когорта 1 (n=33) — монотерапия, когорта 2 (n=72) — двойная терапия, когорта 3 (n=15) — тройная терапия. ИА оценивали при каждом визите с временным промежутком 6, 12 и 18 нед. Статистическая обработка выполнена в StatTech v.4.7.3 с использованием критерия Шапиро-Уилка, Манна-Уитни и корреляционного анализа.

Результаты. На старте исследования ни один из пациентов не достиг целевого уровня ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л. После 6 недель монотерапии розувастатином целевые показатели зафиксированы у 27,5 % пациентов (n=33). Двойная комбинированная терапия розувастатином и эзетимибом позволила достичь референсных значений еще у 60 % пациентов (n=72), тройная терапия с добавлением алирокумаба — у 12,5 % (n=15). Статистический анализ показал, что на достижение целевого уровня ХС-ЛПНП значимо влияли такие факторы, как уровень липопротеина(а) >0,5 г/л, а также неконтролируемая артериальная гипертензия [2, 5].

При оценке КПГ методом аутофлуоресценции выявлена следующая динамика ИА: на старте исследования медианные значения ИА составили 1,80 [1,80; 2,05] в когорте 1; 3,05 [2,55; 4,03] в когорте 2; 5,00 [4,90; 5,00] в когорте 3 (p<0,05). На фоне проводимой гиполипидемической терапии отмечена динамка снижения ИА к 18-й неделе наблюдения: в когорте 1 — до 1,75 (95 % ДИ 1,70–1,95), в когорте 2 — до 2,85 (95 % ДИ 2,30–3,80), в когорте 3 — до 4,90 (95 % ДИ 4,15–4,90). Снижение интенсивности

реакций гликирования происходило параллельно достижению целевого уровня ХС-ЛПНП, что может отражать ослабление конечных реакций гликирования на липидном субстрате и уменьшение синтеза КПГ. При оценке корреляционной связи между достигнутым уровнем ХС-ЛПНП и величиной ИА через 18 недель лечения получен коэффициент корреляции ρ=0,388, что представляет собой статистически достоверную связь умеренной силы по шкале Чеддока. Наиболее выраженная корреляция зарегистрирована в когорте 3, наименее — в когорте 1.

Выводы. Каскадная гиполипидемическая терапия с последовательным подключением эзетимиба и алирокумаба в случае неэффективности, обеспечивает достижение целевых уровней ХС-ЛПНП у большинства пациентов с ИБС высокого риска и ассоциируется со снижением индекса аутофлуоресценции КПГ, при этом выраженность корреляции между уровнем ХС-ЛПНП и ИА нарастает по мере усиления терапевтической схемы.

Библиографический список

1. Берштейн, Л. Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца / Л. Л. Берштейн // Кардиология. — 2020. — Т. 60, № 11. — С. 110-116. — DOI 10.18087/cardio.2020.11.n1370. — EDN BNTICE.

2. Объедкова, Н. Ю. Инновационный подход к оценке резидуального риска с помощью метода аутофлуоресценции конечных продуктов гликирования у пациентов с ишемической болезнью сердца на основе различных схем гиполипидемической терапии / Н. Ю. Объедкова, Г. С. Маль, А. В. Цуканов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2025. — Т. 13, № 46. — С. 12-19. — DOI 10.24412/2311-1623-2025-46-12-19. — EDN BXOBTQ.

3. Nordestgaard, A. T. Remnant cholesterol lowering in cardiovascular disease risk reduction in statin, ezetimibe, and PCSK9 inhibitor trials: meta-regression analyses / A. T. Nordestgaard, B. G. Nordestgaard // European Journal of Preventive Cardiology. — 2025. — P. zwaf337. — DOI 10.1093/eurjpc/zwaf337. — EDN ARJWOJ.

4. Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., & Martinelli, F. (2020). Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020, 3818196. https://doi.org/10.1155/2020/3818196

5. Schwartz, G. G., Szarek, M., Bittner, V. A., Diaz, R., Goodman, S. G., Jukema, J. W., Landmesser, U., López-Jaramillo, P., Manvelian, G., Pordy, R., Scemama, M., Sinnaeve, P. R., White, H. D., Gabriel Steg, P., & ODYSSEY Outcomes Committees and Investigators (2021). Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. Journal

of the American College of Cardiology, 78(5), 421–433. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.102

ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОИДИТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ

А.Р. Искалиева [1], Е.М. Анохина [2], З.В. Пачулия [3]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

[2] СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург, Россия

[3] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилась оценка распространенности лекарственно-индуцированного тиреоидита у пациентов, получавших таргетную моно- или комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) и/или тирозин-киназными ингибиторами (ТКИ) по поводу метастатического рака почки.

Материалы и методы. Проанализированы данные 82 пациентов (49 мужчин и 33 женщины) с диагностированным раком почки IV стадии (T4N0M1, T13N0–1M1) с метастатическим поражением трубчатых костей или паренхиматозных органов, получавшим лечение с 2021 по 2024 гг. Возраст больных находился в интервале от 46 до 72 лет, при этом средний возраст больных составил 58,9±1,3 года. По гистологической структуре у всех пациентов диагностирован светлоклеточный рак почки. При анализе прогностических факторов заболевания согласно критериям MSKCC/IMDC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center/International Metastatic Renal Cell Carcinoma) в 25,6% случаев прогнозирован благоприятный (n=21), в 42,7 % — промежуточный (n=35), в 31,7 % — неблагоприятный прогноз (n=26). Терапия зависела от варианта прогноза заболевания, при том 67 (81,7%) пациентов получали комбинации ИКТИО (пембролизумаб или ниволумаб) и ТКИ (ленватиниб, кабозантиниб или акситиниб), 12 (14,6%) пациентов — монотерапию сунитинибом, 3 (3,7%) пациента — терапию двумя препаратами из группы ИКТИО.

Уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, свободные фракции йодотиронинов) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа

перед началом терапии и через каждые 62±5 дней лечения на протяжении 6 месяцев.

Исследование выполнено в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, одобрено этическим комитетом.

Статистический анализ полученных показателей выполнялся с применением стандартной обработки данных, при этом с учетом особенностей исследования предварительная гипотеза не определялась.

Результаты. На этапе сбора анамнеза патология щитовидной железы (ЩЖ) была диагностирована у 5 пациентов: у 3-х в анамнезе имел место аутоиммунный тиреоидит, у 2-х — диффузный токсический зоб после комплексного лечения. Перед началом специального лечения у 2-х пациентов был диагностирован субклинический гипотиреоз, у 1-го –субклинический гипертиреоз. Таким образом, у 8 (9,8 %) пациентов до начала специального лечения была диагностирована патология ЩЖ, остальные 74 (90,2 %) пациента имели условный эутиреоз.

Через 2 месяца после начала терапии впервые выявленный тиреоидит был диагностирован у 7 (9,5 %) онкологических пациентов, через 4 месяца нарастающим итогом — у 19 (26,7 %) онкологических больных, через 6 месяцев — у 21 (28,4 %). При анализе терапии было установлено, что 17 (81,0 %) из 21 случая вновь выявленного лекарственно-индуцированного тиреоидита приходилось на случаи комбинированной терапии ИКТИО и ТКИ, 4 (19,0 %) случая — при монотерапии сунитинибом. Таким образом, суммируя случаи вновь выявленного лекарственного тиреоидита, было установлено, что частота развития впервые выявленного лекарственно индуцированного на фоне комбинированной терапии ИКТИО и ТКИ в течение 6 месяцев лечения составила 25,4 %.

Обсуждение полученных данных. В эмбрио- и раннем постнатальном онтогенезе некоторые ткани, включая ЩЖ, яичко и хрусталик, развиваются изолированно от иммунной системы, что делает их крайне уязвимыми к воздействию неблагоприятных эндо- и экзогенных факторов [1]. Из цитостатиков и препаратов иммунной терапии токсичность в отношении ЩЖ демонстрировали гемцитабин, цисплатин и рекомбинантные интерфероны, при этом развитие лекарственно индуцированного тиреоидита составляло от 1 до 5 % в течение нескольких циклов химиотерапии [2]. Однако современные препараты противоопухолевой лекарственной терапии, начиная с ТКИ, демонстрируют высокую частоту лекарственно индуцированного тиреоидита, который характеризуется непродолжительных стадий гипер-(-хаситоксикоза) и нормотиреоза с последующим исходом в гипотиреоз и по данным различных исследований находится на уровне 10-60 % [3].

С одной стороны, наличие гипотиреоза требует необходимости гормонозаместительной терапии химическими аналогами йодотиронинов для нивелирования метаболических эффектов дефицита тиреоидных гормонов

[4]. Однако у больных раком почки развитие гипотиреоза обозначено как благоприятный прогностический маркер течения онкологического заболевания, наличие которого улучшает показатели выживаемости [5]. Это объясняется негеномными эффектами тиреоидных гормонов, которые, действуя на интегриновые рецепторы, активируют клеточную пролиферацию и неоангиогенез [6]. Научные данные по вопросам качества жизни онкологических пациентов при различном тиреоидном статусе в настоящее время отсутствуют.

Данные контраверсии ставят дилемму перед онкологами и клиническими фармакологами о необходимости назначения заместительной гормональной терапии и выборе препарата. Так как некоторые исследования демонстрируют, что трийодтиронин в отличие от тироксина в эквивалентных дозах снижает риски неблагоприятного течения злокачественного новообразования.

Выводы. В течение 6 месяцев от начала специального противоопухолевого лечения у больных метастатическим почечноклеточным раком, получающим комбинированную терапию тирозин-киназными ингибиторами и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по поводу метастатического рака почки, частота развития лекарственно индуцированного тиреодита составила 25,4%.

Библиографический список

1. Rizzo L.F.L. Drug-induced hypothyroidism / L.F.L. Rizzo, D.L. Mana, H.A. Serra. // Medicina (B Aires). 2017; 77 (5): 394-404.

2. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction / S. Bhattacharya, A. Goyal, P. Kaur, R. Singh, S. Kalra // Eur Endocrinol. 2020; 16(1): 32-39.

3. Li R. Assessment of drug induced thyroid dysfunction risk using the FDA adverse event reporting system (FAERS) / R Li, T. Liu, T. Li, Z. Zhao, F. Zhao et al. // Endocrine Practice. 2025.

4. Шатыр Ю.А. Современные представления о регулировании активности тиреоидных гормонов и механизме их действия на клеточном уровне (обзор) / Ю. А. Шатыр, Г. А. Срослова, Н. О. Назаров, Р. И. Глушаков // Журнал медико-биологических исследований. — 2025. — Т. 13, № 1. — С. 115-125.

5. Соболев, И. В. Быть или не быть тиреостатикам в комплексной терапии злокачественных новообразований? / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 1, № 25(288). — С. 40-46.

6. Глушаков, Р. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. 6, № 4. — С. 26-33. — EDN OOPGMX.

7. Petranović Ovčariček P. Thyroid dysfunctions induced by molecular cancer therapies: a synopsis for nuclear medicine thyroidologists / P. Petranović Ovčariček, D. Deandreis, L. Giovanella //. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2021 48(11), 3355-3360.

ВЛИЯНИЕ САЛЬВИФОЛИНА НА ДИНАМИКУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ ПУЛЬСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Б.Б. Кадамбаев, Н.Н. Курбанова
Ургенчский государственный медицинский институт, Ургенч

Актуальность. Метаболический синдром (МС) сопровождается не только инсулинорезистентностью, дислипидемией и абдоминальным ожирением, но и стойкими нарушениями сердечно-сосудистой регуляции артериальной гипертензией и тахикардией, которые существенно увеличивают риск сердечно-сосудистых катастроф и усугубляют течение сопутствующих гепатобилиарных нарушений [1, 3]. Длительное применение синтетических гипотензивных и сахароснижающих препаратов сопряжено с рядом побочных эффектов, что обусловливает актуальность поиска природных соединений с гемодинамической и метаболической активностью. В этой связи представляет интерес изучение сальвифолина дитерпеноида, выделенного из Pulicaria salviifolia, в отношении показателей центральной гемодинамики при экспериментальном МС.

Цель работы. Оценить влияние сальвифолина (35 мг/кг) на динамику систолического и диастолического артериального давления, а также частоты пульса у крыс при экспериментальном метаболическом синдроме в сравнении с метформином и суммарным экстрактом Pulicaria salviifolia.[5]

Материалы и методы. Исследование выполнено на 30 половозрелых самцах крыс, разделённых на 5 групп (n=6): I интактный контроль; II модель МС без лечения; III МС+метформин, 50 мг/кг; IV МС+сальвифолин, 35 мг/кг; V МС+суммарный экстракт Pulicaria salviifolia, 35 мг/кг. Формирование модели МС проводилось непрерывно на протяжении всего 90-дневного эксперимента, лечение осуществлялось интрагастрально с 60-го по 90-й день. Систолическое и диастолическое артериальное давление, а также частоту сердечных сокращений измеряли методом хвостовой манжеточной плетизмографии на аппарате Ugo Basile NIBP Recorder исходно и далее ежемесячно на протяжении 3 месяцев. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism: нормальность распределения оценивали

по критерию Шапиро-Уилка, межгрупповые различия по критериям Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; результаты представлены в виде M±m. [1, 2]

Результаты и выводы. В интактной группе (I) показатели гемодинамики на всём протяжении эксперимента оставались стабильными: систолическое давление изменилось со 110,67±4,43 до 113,3±3,6 (1 мес), 119,16±1,76 (2 мес) и 116,83±3,06 мм рт. ст. (3 мес); пульс со 245,17±5,17 до 257,83±2,73 уд/мин. В группе МС без лечения (II) уже к 1-му месяцу отмечался выраженный подъём давления (139,0±4,9 мм рт. ст.) и пульса (374,8±8,4 уд/мин), которые прогрессивно нарастали и к 3-му месяцу достигли 178,23±5,99 мм рт. ст. (систолическое), 135,83±3,4 мм рт. ст. (диастолическое) и 510,17±14,47 уд/мин (пульс), что достоверно ($p<0,05$) превышало значения интактной группы и подтвердило формирование стойкой артериальной гипертензии и тахикардии на фоне МС. В группе метформина (III) отмечалась частичная коррекция: систолическое давление к 3 мес составило 135,3±2,43 мм рт. ст., однако на 2-м месяце наблюдался временный подъём (167,16±6,25 мм рт. ст.), что может указывать на нестабильность гипотензивного эффекта. В группе сальвифолина (IV) систолическое давление к 3 мес составило 146,5±6,72 мм рт. ст., диастолическое 110,67±6,61 мм рт. ст., пульс 382,33±14,09 уд/мин показатели достоверно ниже группы МС, но несколько выше, чем при использовании метформина. Наиболее выраженный корригирующий эффект наблюдался в группе суммарного экстракта (V): систолическое давление 129,0±4,38 мм рт. ст., диастолическое 98,33±3,12 мм рт. ст., пульс 331,67±17,11 уд/мин значения, максимально приближенные к интактной группе [3]. Таким образом, экспериментальный МС сопровождается прогрессирующей артериальной гипертензией и тахикардией, тесно связанными с ранее установленными нарушениями массы тела и антропометрических показателей. Сальвифолин достоверно ограничивает развитие данных гемодинамических нарушений, демонстрируя кардиопротективный эффект, сопоставимый с метформином и приближающийся к эффекту суммарного растительного экстракта, что обосновывает перспективность его дальнейшего доклинического изучения в качестве природного корректора гемодинамических и метаболических нарушений при МС.

Библиографический список

1. González-González J.G. et al. HOMA-IR as a predictor of health outcomes in patients with metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. — 2022. — Vol. 29, № 6. — P. 547-564.

2. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Новый метаболический индекс в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Экспериментальная и клиническая

гастроэнтерология. — 2014. — Т. 112, № 12. — С. 13-19.

3. Ражабова Г.Ҳ., Джумаев К.Ш. Метаболик синдром — ҳозирги жамиятнинг ва тиббиётнинг ҳал қилинмаган муаммоси // Доктор ахборотномаси — Вестник врача. — 2020. — № 1. — С. 138-143.

4. Chavanelle V. et al. Totum-448 Improves MASLD and Modulates Microbiota in Hamsters: Dose-Response Study and Effects of Supplementation Cessation // Food Science & Nutrition. — 2025. — Vol. 13, № 9. — P. e70904.

5. Kurbanova N.N., Qadamboyev B.B., Allaberganova S.I. Restoration of the state of the hepatobiliary system and identified changes in metabolic syndrome with the help of new herbal preparations // Biomeditsina va amaliyot jurnali. — 2025. — Jild 10, son 3/2.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Т. Р. Каменева [1,2]

[1] *Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва*

[2] *Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва*

Цель работы. Обобщить современные литературные данные о принципах послеоперационного обезболивания и современных подходах к повышению эффективности и безопасности анальгетической терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ современных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, систематических обзоров и метаанализов, посвященных послеоперационному обезболиванию. В обзор включены публикации, отражающие современные принципы мультимодальной анальгезии, протоколы ускоренного восстановления после хирургических вмешательств (ERAS), рекомендации рабочей группы PROSPECT и международных профессиональных обществ. Выполнено обобщение данных об эффективности различных методов обезболивания, их влиянии на частоту послеоперационных осложнений и сроки функционального восстановления пациентов.

Результаты. Современная цель послеоперационного обезболивания — не достижение полного отсутствия боли, а обеспечение приемлемой боли

в покое и при движении, позволяющей дышать, кашлять, спать, принимать пищу и начинать двигаться в раннем послеоперационном периоде. Поэтому эффективность следует оценивать не только по числовой рейтинговой шкале, но и по функциональному восстановлению, потребности в препаратах «спасения» и нежелательным реакциям. До операции необходимо выявлять пациентов высокого риска: с хронической болью, предшествующим приемом опиоидов, тревогой или депрессией, нарушениями сна, хрупкостью, почечной или печеночной недостаточностью, синдромом обструктивного апноэ; важны информирование пациента и согласование реалистичных целей лечения [1, 2].

Основой остается рациональная мультимодальная анальгезия — сочетание средств с различными механизмами действия и процедур-специфическим выбором компонентов. При отсутствии противопоказаний базовую схему обычно составляют парацетамол и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), в т.ч. селективный ингибитор циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Для операций с ожидаемой умеренной или выраженной болью добавляют регионарную анальгезию или инфильтрацию операционной раны местным анестетиком. Предпочтение отдают мотор-сберегающим блокадам и минимальной эффективной продолжительности блока, чтобы не задерживать мобилизацию. Конкретная комбинация должна учитывать доказательства для данного вмешательства, фоновые заболевания и локальный ресурс; универсальная схема для всех операций не оправдана [1-4].

Опиоиды сохраняют значение при сильной боли, однако преимущественно как препараты резерва: в минимальной эффективной дозе, на ограниченный срок, с оценкой седации, дыхания, тошноты, кишечной функции и риска падений. При выписке необходимы понятная схема снижения дозы, правила безопасного хранения и утилизации. Современная стратегия означает opioid-sparing, а не безусловное исключение опиоидов. Метаанализ не выявил клинически значимого преимущества полностью безопиоидной анестезии по боли и потреблению опиоидов, а крупное исследование дексмедетомидина было досрочно прекращено из-за тяжелой брадикардии [5, 6].

Адъюванты применяют избирательно. Внутривенный лидокаин рассматривают лишь для отдельных вмешательств при наличии протокола безопасности: он имеет узкое терапевтическое окно и не должен сочетаться во времени с другими местными анестетиками без учета суммарной токсичности [7]. Кетамин в низких дозах может быть полезен при ожидаемой выраженной боли или опиоидной толерантности. Рутинное назначение габапентиноидов и α2-агонистов всем пациентам нецелесообразно из-за седации, головокружения и гемодинамических осложнений. Немедикаментозные меры, профилактика тошноты и рвоты, раннее питание, сон и мобилизация должны быть интегрированы в ERAS-маршрут [1, 2].

Выводы. Актуальная модель послеоперационного обезболивания является персонализированной, процедур-специфической и ориентированной

на функцию. Ее ключевые элементы — предоперационная стратификация риска, базовая неопиоидная анальгезия, обоснованное применение регионарных методов, опиоиды как резерв, регулярная оценка эффективности и безопасности, а также преемственность терапии после выписки. Внедрение таких алгоритмов в структуру ERAS позволяет одновременно улучшать качество восстановления и снижать лекарственные риски.

Библиографический список

1. Joshi G.P. Rational multimodal analgesia for perioperative pain management. Curr Pain Headache Rep. 2023;27(8):227–237. doi:10.1007/s11916-023-01137-y.

2. Hyland S.J. et al. Perioperative pain management and opioid stewardship: a practical guide. Healthcare (Basel). 2021;9(3):333. doi:10.3390/healthcare9030333.

3. Joshi G.P. et al. PROSPECT methodology for developing procedure-specific pain management recommendations: an update. Anaesthesia. 2024;79(2):178–190. doi:10.1111/anae.16135.

4. Lavand'homme P.M. et al. Pain management after total knee arthroplasty: PROSPECT recommendations. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(9):743–757. doi:10.1097/EJA.0000000000001691.

5. Feenstra M.L. et al. Opioid-free anesthesia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2023;90:111215. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111215.

6. Beloeil H. et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanil for major or intermediate noncardiac surgery. Anesthesiology. 2021;134(4):541–551. doi:10.1097/ALN.0000000000003725.

7. Foo I. et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. Anaesthesia. 2021;76(2):238–250. doi:10.1111/anae.15270.

КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ТАРГЕТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСТЕНОЗА

И.М. Кветной [1, 2], Е.С. Миронова [1, 2, 3]

[1] ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

[3] АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», СПб

Введение. Атеросклероз является возрастной социально значимой патологией. У ряда пациентов, перёнесших коронарное стентирование, возникают проблемы с развитием её самого нежелательного осложнения — рестеноза. Рестеноз — сужение просвета артерии более чем на 50 % после повреждения её стенки в процессе восстановления, развивающееся, как правило, через 6–9 мес. после ангиопластики. У многих пациентов рестеноз может проявиться нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, в том числе с летальным исходом [5]. В зависимости от ангиографической и клинической ситуаций частота возникновения рестеноза в коронарных артериях колеблется от 10 до 40 % [3]. С патофизиологией рестеноза ассоциирована активация рецептора CD44, что стимулирует рост неоинтимы, инфильтрацию макрофагами её области, гиперпролиферацию в области стента и накопление протеогликана версикана. Одновременно рецептор CD44 является таргетным белком молекул хонроитин сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), которые, взаимодействуя с рецептором CD44, способствуют инактивации провоспалительного белка NF-kB, препятствуют избыточной пролиферации гладкомышечных клеток в просвете стента, может препятствовать развитию рестеноза [1]. Механизм действия этих средств открывает возможности для их применения с целью уменьшения воспалительных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками. На практике профилактика рестеноза может достигаться курсовым применением ХС и ГС в первые 3 мес. после операции, что будет содействовать не только снижению системного воспаления, но и торможению неоваскуляризации [4]. Роль сигнальных молекул в развитии рестеноза изучена пока недостаточно.

Цель работы. Сравнительный анализ экспрессии сигнальных молекул при старении эндотелия в норме и при атеросклерозе для создания методологической основы разработки молекулярных маркеров рестеноза.

Материал и методы. Исследование проведено на аутопсийном материале аорты людей разного возраста и в культурах клеток эндотелия. В работе использован метод первичных диссоциированных клеточных культур, а также иммуногистохимический, иммуноцитохимический и морфометрический методы. Для изучения клеточного старения применили «старые» культуры эндотелия, поражённого атеросклерозом (7-й пассаж), и нормальные культуры эндотелия человека (14-й пассаж).

Результаты. На аутопсийном материале аорты человека показано, что с возрастом в эндотелии в 1,5–3,0 раза изменяется экспрессия ряда сигнальных молекул, характеризующих процессы клеточного обновления, клеточной адгезии, межклеточных взаимодействий. В культурах клеток обнаружены более выраженные сдвиги: в «атеросклеротических» культурах при их старении экспрессия молекул ICAM-1, P-селектина, VEGF, P53, Ki67, Cx37 менялась в 3–6 раз, по сравнению с нормальными стареющими культурами [2].

Заключение. Молекулярные механизмы старения эндотелия сосудов и развития атеросклероза в культуре эндотелиоцитов и процессы естественного старения эндотелия в организме человека во многом характеризуются сходным профилем изменения экспрессии сигнальных молекул, однако при атеросклерозе эти изменения выражены более значительно.

Библиографический список

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Назаренко А.Г., Золотовская И.А. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход. РМЖ. 2019; 8(I): 33–40.

2. Пальцев М.А., Солдатов В.М., Козлов К.Л., Пальцева Е.М., Линькова Н.С., Полякова В.О., Седова Е.В., Мурсалов С.У., Кветной И.М. Экспрессия сигнальных молекул в эндотелии аорты при старении и атеросклерозе. Молекулярная медицина. 2015;5: 12–15.

3. Хохлов К.А., Козлов К.Л., Лебеденко Е.О., Полякова В.О., Сараев Г.Б., Симонова О.В. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2023; 11 (1): 34–41.

4. Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. с соавт., Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. Кардиологический вестник. 2021; 16(1): 20–27.

5. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde JC, Laurent JP, Bernies M, Fajadet J, Marco J. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. Journal of the American College of Cardiology. 2000; 35(6): 1569–1576.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПЕМВИДУТИДА И ЛИРАГЛУТИДА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДЫ-1

А.О. Кенкишвили, М.Э. Арутюнян, М.Л. Максимов
Институт фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение представляют собой глобальные вызовы здравоохранения, требующие эффективных терапевтических подходов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного

пептида-1 (аГПП-1) стали краеугольным камнем в лечении этих состояний, демонстрируя не только гликемический контроль, но и значительное снижение массы тела, а также кардиоренальные преимущества. Лираглутид, как представитель первого поколения аГПП-1, широко изучен и применяется в клинической практике [8, 9, 10]. Пемвидутид, новейший двухрецепторный агонист (ГПП-1/глюкагон), представляет собой перспективное направление исследований, нацеленное на повышение эффективности в контроле метаболических нарушений и снижении веса [4, 5]. Данная статья посвящена сравнительной оценке безопасности и переносимости пемвидутида и лираглутида, основанной на данных современных клинических испытаний.

Цель работы. Сравнить профили безопасности и переносимости пемвидутида и лираглутида, основываясь на результатах ключевых клинических исследований, для оценки их потенциала в клинической практике.

Методы исследования. Была проведена систематическая оценка данных из опубликованных клинических исследований, посвященных безопасности и эффективности пемвидутида и лираглутида. Особое внимание уделялось результатам рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, а также мета-анализам. Были проанализированы данные о частоте и характере нежелательных явлений, отмене лечения из-за побочных эффектов, а также специфические особенности проведения исследований, включая демографические характеристики участников, сопутствующие заболевания и длительность терапии.

Результаты. Пемвидутид, двухрецепторный агонист ГПП-1/глюкагон, продемонстрировал многообещающие результаты в клинических испытаниях, направленных на лечение метаболических нарушений, в частности, метаболической дисфункции, связанной с НАЖБП (MASLD) и метаболической дисфункции, связанной со стеатогепатитом (MASH). В 24-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании IMPACT, включавшем 430 пациентов с MASH, пемвидутид показал статистически значимое улучшение гистологических показателей MASH по сравнению с плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была сопоставима между группами (3.9 % в группе пемвидутида и 4.6 % в группе плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота (26.6 % против 7.1 % в группе плацебо) и диарея (13.1 % против 4.6 % в группе плацебо). Отмена лечения из-за НЯ наблюдалась у 4.4 % пациентов в группе пемвидутида и у 1.8 % в группе плацебо [2, 3]. В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, оценивающем влияние пемвидутида на MASLD, сообщалось о значимом снижении уровня печеночных ферментов и улучшении фиброза печени. Выборка состояла из 132 пациентов, получавших пемвидутид или

плацебо в течение 36 недель. СНЯ в группе пемвидутида составили 2.9 %, в то время как в группе плацебо — 1.5 %. Тошнота (22 %) и рвота (12 %) были наиболее частыми НЯ [1, 6]. Оценка по системе GRADE, проведенная Rajab I. и соавт. в 2026 году, включала данные рандомизированных контролируемых исследований пемвидутида. Мета-анализ подтвердил его эффективность в улучшении показателей MASLD/MASH и ассоциированных метаболических нарушений, с профилем безопасности, характеризующимся преобладанием желудочно-кишечных НЯ, сопоставимым с другими аГПП-1 [4]. Участники исследований пемвидутида характеризовались наличием избыточного веса или ожирения, часто с сопутствующими метаболическими нарушениями, включая СД2, гиперлипидемию и артериальную гипертензию. Анамнез участников часто включал диагностированную MASLD/MASH. Исследования проводились в многоцентровых условиях, что обеспечивает репрезентативность выборки.

Лираглутид, аГПП-1 первого поколения, имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его безопасность и эффективность в лечении СД2 и ожирения. Сравнительное исследование лираглутида (1.2 мг/сут) и семаглутида (1.0 мг/нед) у пациентов с СД2 продемонстрировало схожую переносимость. Частота НЯ, связанных с желудочно-кишечным трактом, была выше в обеих группах по сравнению с плацебо, но отмена лечения из-за НЯ была низкая (5.8 % в группе лираглутида) [7]. В исследовании, включавшем 230 пациентов с ожирением и умеренной/тяжелой обструктивной апноэ сна, лираглутид (3.0 мг) привел к статистически значимому снижению массы тела. Наиболее частыми НЯ были тошнота (37.3 %), рвота (16.7 %) и диарея (16.3 %). Серьезные нежелательные явления наблюдались у 4.7 % пациентов в группе лираглутида и у 3.4 % в группе плацебо. Отмена лечения составила 9.4 % [8]. В исследовании ADJUNCT ONE, оценивающем лираглутид в качестве дополнения к инсулину у пациентов с СД1, была подтверждена его безопасность при тщательном мониторинге. Частота гипогликемии была умеренно повышенной, что требовало коррекции доз инсулина. Общая переносимость была хорошей [10]. Исследования лираглутида охватывали широкие популяции пациентов с СД2, ожирением, метаболическим синдромом, а также другими сопутствующими состояниями. Важным аспектом является длительный опыт применения, позволяющий оценивать долгосрочную безопасность.

Сравнительная оценка показывает, что пемвидутид, как представитель нового поколения аГПП-1, демонстрирует высокую эффективность в улучшении метаболических параметров, особенно при MASLD/MASH, и показывает сопоставимый с лираглутидом и другими аГПП-1 профиль безопасности. Преобладающими нежелательными явлениями для обоих препаратов являются желудочно-кишечные расстройства. Тем не менее, пемвидутид, за счет двойного агонизма, может предлагать более выраженный

эффект в снижении веса и улучшении состояния печени, что подтверждается данными клинических исследований [1, 2, 4, 6]. Лираглутид остается надежным и хорошо изученным препаратом с доказанной долгосрочной безопасностью [7, 8, 10].

Выводы. Пемвидутид, как представитель нового поколения аГПП-1, демонстрирует высокую эффективность в улучшении метаболических параметров, особенно при MASLD/MASH, и показывает сопоставимый с лираглутидом и другими аГПП-1 профиль безопасности. Преобладающими нежелательными явлениями для обоих препаратов являются желудочно-кишечные расстройства. Тем не менее, пемвидутид, за счет двойного агонизма, может предлагать более выраженный эффект в снижении веса и улучшении состояния печени, что подтверждается данными клинических исследований [1, 2, 4, 6]. Лираглутид остается надежным и хорошо изученным препаратом с доказанной долгосрочной безопасностью [7, 8, 10]. Дальнейшие исследования, в том числе сравнительные испытания пемвидутида и лираглутида, а также оценка долгосрочной безопасности пемвидутида, необходимы для полного понимания их места в клинической практике.

Библиографический список

1. Harrison S. A., Browne S. K., Suschak J. J., et al. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2025. Vol. 82, No. 1. P. 7–17.

2. Noureddin M., Harrison S. A., Loomba R., et al. Safety and efficacy of weekly pemvidutide versus placebo for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (IMPACT): 24-week results from a multicentre, randomised, double-blind, phase 2b study. Lancet. 2025. Vol. 406, No. 10520. P. 2644–2655.

3. Tacke F. The dual GLP-1–glucagon agonist pemvidutide in MASH: a phase 2b trial. Lancet. 2025. Vol. 406, No. 10520. P. 2596–2598.

4. Rajab I., Alomari M., Al-Shami K., et al. Efficacy and safety of pemvidutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a GRADE-assessed meta-analysis of randomized controlled trials. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2026. Vol. 399, No. 7. P. 2145–2156.

5. Bailey C. J., Flatt P. R., Conlon J. M. Multifunctional incretin peptides in therapies for type 2 diabetes, obesity and associated co-morbidities. Peptides. 2025. Vol. 187. P. 171380–171392.

6. Browne S. K., Suschak J. J., Tomah S., et al. Safety and efficacy of 24 weeks of pemvidutide in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A randomized, controlled clinical trial. JHEP Rep. 2025. Vol. 7, No. 11. P. 101483–101495.

7. Capehorn M. S., Catarig A. M., Furberg J. K., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3

oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab. 2020. Vol. 46, No. 2. P. 100–109.

8. Blackman A., Foster G. D., Gillefalk H., et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond). 2016. Vol. 40, No. 8. P. 1310–1319.

9. Meurot C., Martin C., Bougault C., et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. Sci Rep. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 1584–1597.

10. Mathieu C., Zinman B., Hemmingsson J. U., et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care. 2016. Vol. 39, No. 10. P. 1702–1710.

ФАРМАКОНАДЗОР В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.М. Шамина, Г.Г.Кетова, Е.Ю. Золотова, Е.Е. Никитина
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России Клиника ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Цель. Оценить структуру, динамику и особенности зарегистрированных нежелательных реакций на лекарственные препараты в многопрофильном стационаре за 2020-2025 гг., а также проанализировать эффективность функционирования локальной системы фармаконадзора согласно нормативных документов [1,2,3,4].

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ журнала регистрации нежелательных реакций на лекарственные препараты за 2020-2025 гг. В исследование включены все зарегистрированные случаи подозрения на развитие нежелательных реакций (n=69). Для каждого случая анализировали пол и возраст пациента, лекарственный препарат, клинические проявления НР, степень достоверности причинно-следственной связи (вероятная, возможная), тип реакции (тип А, тип В), критерий серьёзности, исход реакции и факт передачи извещения в Росздравнадзор. Полученные данные обработаны с использованием методов описательной статистики.

Результаты. Число зарегистрированных случаев по годам составило: 2020 г. — 2 случая, 2021 г. — 14, 2022 г. — 22, 2023 г. — 13, 2024 г. — 6, 2025 г. — 12. Выраженная межгодовая вариабельность числа регистраций,

вероятно, отражает не истинные колебания частоты НР, а различия в активности их выявления и регистрации.

Аллергические реакции различной степени тяжести составили 43 случая (62,3 %), включая крапивницу, отёк Квинке, зуд, лекарственную сыпь, бронхоспазм и анафилактический шок. Реже регистрировались системные аллергические реакции с гемодинамическими и респираторными нарушениями (анафилактический шок, коллапс, бронхоспазм) — 9 случаев (13,0 %), неврологические реакции — 6 случаев (8,7 %), мышечные и метаболические нарушения — 4 случая (5,8 %), сердечно-сосудистые реакции — 3 случая (4,3 %), а также гепатобилиарные и желудочно-кишечные нарушения — по 2 случая (2,9 %).

По типу реакций преобладал тип В — 52 случая (75,4 %), тип А зарегистрирован в 15 случаях (21,7 %), 2 случая (2,9 %) были неклассифицируемыми. Причинно-следственная связь расценена как вероятная в 50 случаях (72,5 %), как возможная — в 19 (27,5 %). Серьёзные НР зарегистрированы в 18 случаях (26,1 %), из них 2 (2,9 %) завершились летальным исходом (токсический эпидермальный некролиз на фоне фавипиравира в 2021 г. и анафилактический шок при введении йопромида в 2025 г.).

Среди пациентов с зарегистрированными НР преобладали женщины (58 из 69; 84,1 %); средний возраст пациентов составил 46,4±14,4 года (18-74 года).

В структуре препаратов, ассоциированных с развитием НР, лидировали антимикробные препараты — 21 случай (30,4 %), из них 8 случаев были связаны с применением цефтриаксона. Далее следовали гиполипидемические препараты — 8 случаев (11,6 %), преимущественно сопровождавшиеся миопатиями и повышением активности печёночных ферментов; рентгеноконтрастные препараты — 5 случаев (7,2 %), включая один случай анафилактического шока с летальным исходом; антикоагулянты — 4 случая (5,8 %), преимущественно с локальными реакциями в месте инъекции; противоопухолевые препараты — 4 случая (5,8 %); вакцина против COVID-19 — 3 случая (4,3 %), все зарегистрированы в 2021 г., включая один случай синдрома Гийена-Барре.

Анализ распределения НР по структурным подразделениям был возможен только для 2024-2025 гг., поскольку ранее эти сведения в журнале не регистрировались. За указанный период наибольшее число НР зарегистрировано в отделении патологии беременности (5 случаев); в кардиологическом дневном стационаре, отделениях неврологии, сосудистой хирургии и гинекологии — по 2 случая.

Отмечена положительная динамика полноты передачи извещений в Росздравнадзор. Доля зарегистрированных НР, по которым извещения направлены, увеличилась с 35,7 % в 2021 г. до 90,9 % в 2022 г., 92,3 % в 2023 г. и 100 % в 2024-2025 гг. Единственным серьёзным случаем, не сопровождавшимся направлением извещения, был синдром Гийена-Барре после вакцинации против COVID-19 (2021 г.).

Выводы. Результаты исследования показали, что в структуре зарегистрированных нежелательных реакций в условиях многопрофильного стационара преобладают аллергические реакции, преимущественно ассоциированные с применением антимикробные препаратов. Выраженная межгодовая вариабельность числа зарегистрированных случаев, вероятно, обусловлена различиями в активности выявления и регистрации НР, а не изменением их истинной частоты. Существенное повышение полноты передачи извещений в Росздравнадзор после 2021 г. свидетельствует о совершенствовании локальной системы фармаконадзора. Дальнейшее развитие системы целесообразно направить на внедрение активного мониторинга фармакотерапии, систематический анализ листов назначений и совершенствование выявления нежелательных реакций, связанных с межлекарственными взаимодействиями.

Библиографический список

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

2.Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

3.Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

4. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) (утв. Росздравнадзором 01.03.2022).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ И ЛЕЧЕНИЮ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

А.А. Клименко, С.С. Косилов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

У значительной части пациентов с муковисцидозом (МВ) развиваются депрессия и тревожные расстройства, которые снижают приверженность

лечению, ухудшают функцию лёгких и повышают риск смертности. Целью настоящей работы стало обобщение современных данных о скрининге и лечении психических расстройств у пациентов с МВ, в том числе с учётом особенностей, возникающих на фоне терапии CFTR-модуляторами.

Для этого проанализирована литература, представленная в базе PubMed за 2015–2026 гг., а также рекомендации Международного комитета по психическому здоровью при муковисцидозе (ICMH), Cystic Fibrosis Foundation, European Cystic Fibrosis Society, Consortium по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) и голландской рабочей группы по фармакогенетике (DPWG).

Тревога клинически значимой степени выявляется примерно у четверти взрослых пациентов с МВ (24,9 %), депрессия — у 13–33 %, причём эти показатели почти в два с половиной раза превышают популяционные, а у родителей и опекунов оказываются ещё выше. Депрессия при этом связана с почти двукратным ростом риска смертности вне зависимости от тяжести поражения лёгких. Ежегодный скрининг по шкалам PHQ-9 и GAD-7 у пациентов старше 12 лет и их опекунов закреплён в рекомендациях ICMH/CFF-ECFS, однако предложенный порог отсечения показал невысокую чувствительность, особенно у подростков, — это заставляет клиницистов ориентироваться не только на баллы опросника, но и на собственное клиническое суждение.

Основным методом психотерапевтической помощи остаётся когнитивно-поведенческая терапия: по данным систематических обзоров, она снижает выраженность депрессии, тревоги и субъективного стресса с эффектом от умеренного до выраженного, причём дистанционные форматы работают не хуже очных. Специально для пациентов с МВ разработана программа CF-CBT — её содержание формировалось на основе интервью с самими пациентами и включает работу с бременем лечения, неопределённостью прогноза и финансовыми трудностями.

Если психотерапии недостаточно, препаратами выбора становятся СИОЗС — сертралин, эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин, — а их дозу желательно подбирать с учётом генотипа CYP2D6 и CYP2C19 согласно рекомендациям CPIC и DPWG. Отдельная сложность связана с тем, что элексакафтор, тезакафтор и ивакафтор метаболизируются через CYP3A4, поэтому перед назначением психотропных средств нужно заранее проверять лекарственные взаимодействия.

У части пациентов, начавших приём CFTR-модуляторов, — от 1 до 24 % в зависимости от симптома — отмечаются нарушения сна, трудности с концентрацией внимания и нарастание тревожно-депрессивных проявлений. В экспериментах на животных элексакафтор вызывал тревожно-подобное поведение, а ивакафтор — депрессивно-подобное; при этом CFTR обнаруживается в миндалине и гиппокампе, то есть у этих

побочных эффектов может быть не только психологическая, но и прямая биологическая природа.

Таким образом, скрининг депрессии и тревоги у пациентов с МВ должен войти в рутинную практику, а психиатр — стать полноправным участником мультидисциплинарной команды. Первой линией лечения остаётся когнитивно-поведенческая терапия, по возможности адаптированная под специфику заболевания; фармакотерапию целесообразно подбирать с учётом фармакогенетики и совместимости с CFTR-модуляторами, а за нейропсихиатрическими эффектами модуляторной терапии нужно целенаправленно наблюдать при каждом визите.

Библиографический список

1. Almulhem M.M., Siraj R.A. Mental Health in Cystic Fibrosis in the Modulator Era: Epidemiology, Prognostic Significance, and Therapeutic Implications // J Clin Med. — 2026. — Vol. 15, № 10. — Art. 3953.

2. Quittner A.L., Abbott J., Georgiopoulos A.M. et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: CFF and ECFS consensus statements for screening and treating depression and anxiety // Thorax. — 2016. — Vol. 71, № 1. — P. 26–34.

3. Verkleij M., de Winter D., Hurley M.A., Abbott J. Implementing the ICMH guidelines: screening accuracy and referral-treatment pathways // J Cyst Fibros. — 2018. — Vol. 17, № 6. — P. 821–827.

4. Quittner A.L., Barker D., Graziano S. et al. National integration of mental health screening and treatment into specialized care for cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. — 2023. — Vol. 58, № 6. — P. 1768–1776.

5. Friedman D., Kaskas M.M., Quittner A.L. et al. Patient engagement in the development of CF-CBT // Front Psychol. — 2022. — Vol. 13. — Art. 937189.

6. Hogea L., Bernad B., Costea I. et al. The Role of Psychological Interventions in Enhancing Quality of Life for Patients with Cystic Fibrosis: a systematic review // Healthcare (Basel). — 2025. — Vol. 13, № 9. — Art. 1084.

7. Bousman C.A., Stevenson J.M., Ramsey L.B. et al. CPIC Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants // Clin Pharmacol Ther. — 2023. — Vol. 114, № 1. — P. 51–68.

8. Brouwer J.M.J.L., Nijenhuis M., Soree B. et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs // Eur J Hum Genet. — 2022. — Vol. 30, № 10. — P. 1114–1120.

9. VanElzakker M.B., Tillman E.M., Yonker L.M. et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort // Curr Opin Pulm Med. — 2023. — Vol. 29, № 6. — P. 603–609.

10. Ge Q., Fagan A., Lu H. et al. Divergent neurobehavioral effects of CFTR modulators elexacaftor and ivacaftor in mice // Acta Psychol (Amst). — 2026. — Vol. 263. — Art. 106210.

РАЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Е.О.Кочкина, Н.В.Верлан, С.С.Позякина, Ю.А.Халапханова
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск
ОГБУЗ «Иркутская городская больница №6», Иркутск

Назначение лекарственных препаратов при выявлении антибиотикорезистентности является значимой проблемой современной медицины. Вопрос приобрел особую актуальность на фоне быстрой утраты чувствительности бактерий к традиционным антибактериальным препаратам. Помимо клинических вопросов, возникающих перед медицинским. учреждением, проблема связана и с финансовой нагрузкой.

Цель: выявить доминирующих возбудителей и уровень антибиотикорезистентности в ряде медицинских организаций Иркутской области и возможности оптимизации антибактериальной терапии.

Материал и методы. Изучен микробный пейзаж по данным микробиологического мониторинга. Выделение микроорганизмов проводили классическим культуральным методом. Видовую идентификацию осуществляли с помощью технологии MALDI-TOF спектрометрии. Антибиотикорезистентность определяли диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями МАКМАХ.

Результаты. В последние три года в микробиологическом пейзаже преобладала грамотрицательная микрофлора. Наиболее часто выявлялась Klebsiella pneumoniae, на втором месте по частоте — Escherichia coli. В течение периода наблюдения наблюдался устойчивый рост этиологически значимой микрофлоры. Отмечалась тенденция неуклонного роста Streptococcus pneumoniae с пониженной восприимчивостью к β-лактамам. У грамотрицательной флоры регистрировался рост резистентности к цефалоспоринам III

поколения и карбапенемам, обусловленный продукцией бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз. Детекция карбапенемаз установила их видовой состав: продуценты OXA-48, NDM; 2/3 штаммов продуцировали обе карбапенемазы.

В отдельных случаях отслеживалось значимое негативное влияние на течение и исход заболевания, а также констатация развития нежелательных реакций, таких как антибиотик-ассоциированная диарея, лекарственная аллергия, токсическое поражение печени и почек. Рост устойчивости возбудителей к назначенным препаратам приводил к значительному снижению эффективности терапии и увеличивал расходы на лечение.

Экспертиза практических материалов на предмет рационального применения антибактериальных схем лечения является важной частью контроля качества медицинской помощи. Она направлена на оценку обоснованности назначения антимикробных препаратов с целью лечения, правильности выбора препарата, режима дозирования, пути введения, продолжительности курса, соответствия клиническим рекомендациям и стандартам медицинской помощи. Анализ выявленных ошибок позволяет своевременно разрабатывать меры по их предупреждению, что в целом способствует повышению качества оказания медицинской помощи у пациентов, которым необходима целенаправленная терапия.

К мероприятиям, направленным на оптимизацию применения антимикробных препаратов помимо локального микробиологического мониторинга, относятся административные ограничения применения препаратов отдельных групп, ограничение комбинированного назначения лекарств. Оптимизации применения антибактериальной терапии в стационаре способствует также разработка и внедрение протоколов использования лекарств, актуальных для конкретной медицинской организации. Такие документы в каждой медицинской организации разрабатываются на основе национальных клинических рекомендаций, руководств по антимикробной терапии. Обязательно при разработке таких документов учитывать локальные данные о чувствительности/резистентности возбудителей.

Выводы. Частота выявления патогенной полирезистентной микрофлоры растет. При этом, в ряде случаев, выявляются нечувствительные к большинству антибиотиков штаммы микроорганизмов. Это диктует необходимость коррекции схем эмпирической антибактериальной терапии. Возрастает необходимость локального мониторинга антибиотикорезистентности для текущего контроля за устойчивостью бактерий к антибиотикам. Поскольку случаи нерационального подхода к их назначению встречаются достаточно часто, анализ антибактериальной терапии в медицинской организации является одним из важнейших критериев оценки качества оказания медицинской помощи.

Решение задач обеспечения рационального использования антимикробных препаратов, выявления случаев нерациональной антибактериальной терапии направлено на ограничение распространения антибиотикорезистентности.

Библиографический список

1. Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В.Г. [и др.]. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2025. — Т. 22, № 2. — С. 149-189. — DOI 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189.

2. Букреева Е. Б., Мельник Т. Г. Антибактериальная терапия в практике врача: учебное пособие. — Томск:СибГМУ, 2012. — 67 с.

3. Гусаров В. Г., Карпов О. Э., Дементиенко М. В., Нестерова Е. Е., Лашенкова Н. Н., Замятин М. Н. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015; 10 (4): 100-103

4. Кораблёва А.А., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е. Эффективность мероприятий по рациональному использованию антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара: результаты 7-летнего фармакоэпидемиологического исследования. Вестник РАМН. 2017;72(1):26–32. doi: 10.15690/vramn704

5. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов. Качественная клиническая практика. 2016; 4:48-53.

6. Морозова Т. Е., Лукина М. В., Андрущишина Т. Б., Чукина М. А. Оценка рациональности проведения периоперационной антимикробной профилактики инфекционных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств. Вестник РГМУ. 2018; 1:36-43

7. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации / Под ред.

8. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И.Брико. — 3-е издание, переработанное и дополненное. — Москва: Издательство «Мед — Ком. –Про», 2025. — 345 с.

9. Ни О.Г., Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н. [и др.]. Распространенность и факторы риска колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2024. — Т. 23, № 6. — С. 83-103. — DOI 10.31631/2073-3046-2024-23-6-83-103.

10. Эйдельштейн М. В., Шайдуллина Э. Р., Иванчик Н. В. [и др.]. Антибиотикорезистентность клинических изолятов Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2024. — Т. 26, № 1. — С. 67-78. — DOI 10.36488/cmac. 2024. 1. 67-78.

11. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. — 2020. — Т. 65, № 5-6. — С. 41-69. — DOI 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

А.В. Крюков [1,2], Т.Р.Каменева [3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

[3] Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Цель работы. Сформировать практический алгоритм периоперационного ведения пациентов, длительно получающих пероральные антикоагулянты, с учетом типа вмешательства, риска кровотечения, показания к антикоагулянтам, функции почек, возможности нейроаксиальной анестезии и необходимости экстренной реверсии антикоагулянтного эффекта.

Материалы и методы. Проведен целевой сравнительный анализ российских методических рекомендаций 2025 года, рекомендаций Американской коллегии специалистов по заболеваниям органов грудной клетки, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации сердечного ритма и совместного руководства Европейского общества

анестезиологии и интенсивной терапии и Европейского общества регионарной анестезии [1-4, 7]. Дополнительно проанализированы исследования PAUSE и BRIDGE [5, 6]. Сопоставлялись подходы к отмене, «мостовой» терапии, возобновлению антикоагулянтов и экстренной реверсии.

Результаты. Базовым условием безопасной тактики является документированная оценка двух независимых рисков: геморрагического риска вмешательства и индивидуального риска тромбоза. До операции необходимо уточнить показание к антикоагулянтам, международное непатентованное наименование, дозу и время последнего приема препарата, приверженность, лекарственные взаимодействия, анамнез кровотечений, общий анализ крови, функцию печени и клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта; при приеме варфарина определяют международное нормализованное отношение. Нейроаксиальные вмешательства выделяют в отдельную категорию высокого риска.

При процедурах с минимальным риском кровотечения пероральный антикоагулянт обычно не отменяют: вмешательство выполняют при минимальной концентрации прямого перорального антикоагулянта, а у пациента, получающего варфарин, подтверждают нахождение международного нормализованного отношения в целевом диапазоне [1-4]. При умеренном или высоком риске кровотечения варфарин отменяют за 5 суток; международное нормализованное отношение контролируют накануне, а при значении более 1,5 может быть использован фитоменадион. Варфарин возобновляют вечером после операции или на следующий день после достижения надежного гемостаза.

Рутинная «мостовая» терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином при фибрилляции предсердий не улучшает профилактику артериальных тромбоэмболий и повышает риск большого кровотечения [2, 6]. Российские рекомендации 2025 года сохраняют возможность «моста» при сочетании высокого риска тромбоза и клинически значимого риска кровотечения [1], поэтому решение должно быть индивидуальным и междисциплинарным: преимущественно при механическом клапане с особо высоким тромбогенным риском, недавнем инсульте, системной эмболии или венозной тромбоэмболии либо тромбозе во время предшествующей отмены терапии. Для прямых пероральных антикоагулянтов «мостовая» терапия не показана.

При нормальной функции почек прием апиксабана, ривароксабана и дабигатрана этексилата прекращают, как правило, за 24 часа до вмешательства с невысоким или умеренным риском кровотечения и не менее чем за 48 часов до вмешательства с высоким риском. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин интервал для апиксабана и ривароксабана увеличивают до 48 и 72 часов, соответственно. При клиренсе креатинина 30–49 мл/мин дабигатрана этексилат отменяют не менее чем за 48 часов до вмешательства

с невысоким или умеренным риском кровотечения и не менее чем за 96 часов до вмешательства с высоким риском [1]. После надежного гемостаза прямой пероральный антикоагулянт обычно возобновляют через 24 часа после вмешательства с невысоким риском и через 48-72 часа после вмешательства с высоким риском; при высоком риске тромбоза до возобновления допустима профилактическая, но не лечебная, доза низкомолекулярного гепарина. В исследовании PAUSE стандартизованная тактика без «моста» обеспечила 30-дневную частоту больших кровотечений 0,90-1,85 %, а артериальных тромбоэмболий 0,16-0,60 % [5].

Интервалы для нейроаксиальной анестезии имеют свои особенности: при лечебных дозах прямых пероральных антикоагулянтов требуется более продолжительная отмена, зависящая от препарата и функции почек; препарат возобновляют только после удаления катетера с соблюдением рекомендованного временного интервала [1, 7].

При экстренной операции сначала устанавливают препарат, дозу, время последнего приема, функцию почек и срочность вмешательства; если возможно, операцию откладывают до снижения антикоагулянтного эффекта. Для быстрой реверсии варфарина предпочтительно сочетание четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса и внутривенного фитоменадиона; свежезамороженную плазму используют при недоступности концентрата [1, 8]. Специфическим антидотом дабигатрана является идаруцизумаб [9]. При клинически значимом остаточном эффекте ингибитора фактора Ха и невозможности отсрочки вмешательства в российских условиях рассматривают концентрат протромбинового комплекса.

Выводы. Рациональная периоперационная тактика строится не на едином фиксированном сроке отмены, а на сочетании риска вмешательства, показания к антикоагулянтам, фармакокинетики препарата и функции почек. Рутинная «мостовая» терапия не требуется большинству пациентов и не применяется у пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты. Критически важны заранее составленный письменный план периоперационного ведения пациентов, отдельный алгоритм для нейроаксиальных процедур и ежедневная оценка гемостаза для своевременного возобновления терапии антикоагулянтами.

Библиографический список

1. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Синьков С.В. и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих антикоагулянты и антиагреганты. Пересмотр 2025 года. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2025;(2):11-46. DOI: 10.21320/1818-474X-2025-2-11-46.

2. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Murad M.H. et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice

Guideline. Chest. 2022;162(5):e207-e243. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.025.

3. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.

4. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.

5. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Duncan J. et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. JAMA Intern Med. 2019;179(11):1469-1478. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2431.

6. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S. et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015;373(9):823-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035.

7. Kietaibl S., Ferrandis R., Godier A. et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(2):100-132. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001600.

8. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr. et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions. Lancet. 2015;385(9982):2077-2087. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8.

9. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017;377(5):431-441. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МИОКАРДА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ НАТОЩАК

Д.А. Кузнецова, А.С. Сергеев, В.Т. Дыдышко
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Актуальность. На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения [1]. Высокий уровень заболеваемости и смертности от ССЗ в РФ во многом обусловлен недостаточным воздействием на традиционные изменяемые факторы риска (ФР) ССЗ, связанные с нездоровым паттерном поведения — курением,

нарушением углеводного и липидного обмена, избыточной массой тела (МТ) и ожирением, нездоровым питанием, артериальной гипертензией (АГ), низкой физической активностью, психоэмоциональным стрессом и другими, которые могут появляться в молодом возрасте [2, 3]. Дислипидемия — количественные изменения концентрации холестерина (ХС), соответствующих фракций или триглицеридов (ТГ) в плазме — является одним из самых важных ФР атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний и часто сочетается с АГ, курением, избыточной МТ и ожирением, нарушениями углеводного, пуринового обменов и другими [4]. Повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — неоспоримый фактор развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ), однако причины и генез атеросклеротической болезни не всегда можно объяснить с позиции нарушения липидного обмена, основанного исключительно на ЛПНП, поэтому в последние годы на основании данных эпидемиологических исследований получены доказательства о роли гипертриглицеридемии (ГТГ) в развитии АССЗ независимо от уровня ХС ЛПНП [5].

Цель работы. Оценить некоторые структурно-функциональные параметры миокарда левого желудочка при проведении диспансеризации практически здоровых мужчин молодого возраста с разным уровнем триглицеридов сыворотки крови натощак.

Методы исследования. Проанализировано 803 медицинских карт мужчин 30-50 лет без клинически значимой соматической патологии, проходивших скрининговое обследование в клинике терапевтического профиля. Всю когорту в зависимости от концентрации ТГ сыворотки крови натощак разделили на 2 группы: №1 с нормальным уровнем (НТГ, n=497, ТГ<1,7 ммоль/л; средний возраст 43,6 ± 0,3 лет) и №2 с повышенным (ГТГ, n=306, ТГ≥1,7 ммоль/л; 45,1 ± 0,2 лет). В каждой когорте изучены показатели артериального давления (АД), наследственная отягощенность по ССЗ, вредные привычки, гиподинамия, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, окружность талии, лабораторные показатели, параметры электро- и эхокардиографии (эхоКГ), суточного мониторирования АД и велоэргометрии. Для оценки сердечно-сосудистого риска у всех лиц использовали шкалу SCORE, а у лиц старше 40 лет — шкалу SCORE-2. Для статистической обработки применяли язык программирования R (версия 4.5.1), интегрированную среду разработки RStudio (версия 2025.09.2) и параметрический метод (t-критерий Стьюдента). За достоверность различий принимали $p<0,05$. Значения представляли как среднее (M) ± средняя квадратическая ошибка (m).

Результаты и выводы. Характеристика обследованных по возрасту, ТГ и параметрам эхоКГ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных (n=803) (M±m; P — критерий значимости, [..; ..] — 95 % ДИ)

Параметры	ТГ < 1,7 (n= 497)	ТГ ≥ 1,7 (n= 306)
Возраст, лет	43,6 ± 0,3 [43,1; 44,1]	45,1 ± 0,2 [44,5; 45,6]
	P < 0,001	
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,1 [1,0; 1,1]	2,9 ± 0,1 [2,7; 3,0]
	P < 0,001	
МЖПд, мм	9,9 ± 0,1 [9,7; 10,2]	10,7 ± 0,2 [10,4; 11,0]
	P < 0,001	
ЗСЛЖд, мм	9,9 ± 0,1 [9,6; 10,1]	10,3 ± 0,2 [10,0; 10,6]
	P < 0,05	
КДРЛЖ, мм	49,1 ± 0,5 [48,1; 50,1]	49,0 ± 0,7 [47,7; 50,3]
	P > 0,05	
КСРЛЖ, мм	30,3 ± 0,2 [29,8; 30,7]	31,0 ± 0,3 [30,4; 31,5]
	P > 0,05	
ИММЛЖ, г/м2	93,4 ± 0,9 [91,6; 95,3]	98,8 ± 1,2 [96,4; 101,3]
	P < 0,01	
ОТС, ед.	0,4 ± 0,06 [0,38; 0,42]	0,4 ± 0,08 [0,36; 0,44]
	P < 0,001	
ФВ (2D), %	67,6 ± 0,4 [66,9; 68,4]	67,0 ± 0,5 [66,1; 68,0]
	P > 0,05	
ИО ЛП (Обьем ЛП/St), см3/м2	26,2 ± 0,4 [25,4; 26,9]	27,9 ± 0,5 [26,8; 28,9]
	P < 0,05	
Ve/Va (МК), ед.	1,4 ± 0,1 [1,3; 1,4]	1,2 ± 0,1 [1,1; 1,3]
	P < 0,001	
e'МК, ед.	0,15 ± 0,002 [0,13; 0,15]	0,13 ± 0,002 [0,12; 0,14]
	P < 0,001	
E/e' МК, ед.	5,1 ± 0,1 [5,0; 5,2]	5,6 ± 0,1 [5,4; 5,7]
	P < 0,001	

Обследуемые в группах различались по возрасту — лица с НТГ были моложе лиц с ГТГ (43,6 ± 0,3 лет vs 45,1 ± 0,2 лет). При изучении липидных параметров установлено, что средняя концентрация ТГ у обследованных лиц с НТГ составила 1,0 ± 0,1 ммоль/л, что достоверно уступает показателю в группе №2 с ГТГ (2,9 ± 0,1 ммоль/л) (P < 0,001). При изучении показателей эхоКГ установлено, что толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (МЖПд) (9,9 ± 0,1 мм), толщина задней

стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖд) (9,9 ± 0,1 мм), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (93,4 ± 0,9 г/м2), индекс объема левого предсердия (ИО ЛП) (26,2 ± 0,4 см3/м2) и соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического движения кольца митрального клапана (Е/е' МК) (5,1 ± 0,1 ед.) были достоверно более низкими у мужчин с НТГ по сравнению с мужчинами с ГТГ (10,7 ± 0,2 мм; 10,3 ± 0,2 мм; 98,8 ± 1,2 г/м2; 27,9 ± 0,5 см3/м2 и 5,6 ± 0,1 ед. соответственно) ($P < 0,001$ и $P < 0,05$). Соотношение трансмитральной максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости активного наполнения при трансмитральной допплерографии (Ve/Va) и скорость раннего систолического движения кольца митрального клапана (е'МК) достоверно увеличивались в группах (от 1,2 ± 0,1 до 1,4 ± 0,1 ед. и от 0,13 ± 0,1 до 0,15 ± 0,1 ед. соответственно) по мере снижения концентрации ТГ ($P < 0,001$). Конечный диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) и фракция выброса ЛЖ (ФВ) в группах достоверно не различались.

Таким образом, повышенная концентрация ТГ сыворотки крови натощак у мужчин молодого и среднего возраста ассоциирована с достоверно более высокими значениями МЖПд, ЗСЛЖд, ИММЛЖ, ИО ЛП и Е/е' МК, а также с достоверно более низкими значениями Ve/Va и е'МК. Указанные изменения могут свидетельствовать о начальных проявлениях структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ у лиц молодого возраста с гипертриглицеридемией и повышенным риском кардиометаболических заболеваний.

Библиографический список

1. Бойцов С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.

2. Аметов А.С. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):57–66.

3. Шаповал Д.С., Дыдышко В.Т. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови / Д.С. Шаповал [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022;41(2):151-162.

4. Крюков Е.В. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертонией / Е.В. Крюков [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2020;341(5):82-85.

5. Бубнова М.Г. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) / М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6364. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6364.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ

Е.Д. Ларюшкина, Т.Р. Каменева
Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Цель работы: провести обзор состояния проблемы периоперационной анемии, определить её актуальность, частоту, возможные причины и способы коррекции.

Материалы и методы. Проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме периоперационной анемии. Рассмотрены данные о распространенности и этиологии анемии, её влиянии на периоперационные исходы, подходах к диагностике дефицита железа и методах предоперационной коррекции анемии.

Результаты: подготовка пациента к оперативному вмешательству крайне важна. Одним из важных факторов, независимо влияющих на развитие неблагоприятных исходов (увеличение продолжительности пребывания в стационаре, послеоперационные осложнения и смертность), считается предоперационная анемия [1]. В одном из исследований на большой когорте плановых хирургических пациентов (n = 3342) была показана общая распространенность анемии (Hb <130 г/л) — 36 %, с различиями в зависимости от пола (53 % у женщин, 23 % у мужчин; p<0,001) и хирургической специализации (гинекологические вмешательства — 64 %; колоректальный рак — 58 %; кардиохирургия — 40 %; резекция метастазов в печени — 37 %; плановая ортопедическая хирургия — 26 %; радикальная простатэктомия — 8 %) [2,3]. Снижение уровня гемоглобина на 10 г/л связано с повышением периоперационного риска на 40 % [2]. В настоящее время общепризнана связь переливания аллогенных компонентов крови

с увеличением числа осложнений: смертности, частоты инфекционных осложнений на 6,6%, ишемических осложнений — на 8,1% [4]. В большей степени нацеленность в отношении предоперационной анемии должна быть на пациентов с риском развития анемии, ранее диагностированной анемией, а также планируемым оперативным вмешательством с ожидаемой кровопотерей > 500 мл [5]. Распространенность предоперационной анемии и ее связь с ухудшением клинических исходов определяют необходимость скрининга анемии у пациентов перед операцией, за исключением тех, кому предстоит малоинвазивное вмешательство.

Наиболее распространенной в предоперационном периоде является железодефицитная анемия (ЖДА). Более 70% пациентов с предоперационной анемией имеют абсолютный или функциональный дефицит железа [2,6]. Признаками ЖДА являются: снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) (считается наиболее специфичным и экономичным тестом [7]) менее <30 нг/мл, насыщение трансферрина (TSAT) менее 20%. Кроме того, у пациента в предоперационном периоде может выявляться железодефицит без анемии (нормальный уровень гемоглобина, СФ<30 нг/мл), который также важно корректировать перед операцией [4]. При наличии секвестрации железа в результате воспаления или функционального дефицита железа уровень СФ >30 нг/дл не исключает дефицита железа. Для дальнейшей дифференциальной диагностики необходимо определить TSAT и уровень С-реактивного белка (СРБ), если рассматривается воспаление или функциональный дефицит железа. Пациенты с дефицитом железа и воспалением имеют уровень СФ 30-100 нг/мл наряду с TSAT <20% и СРБ >5 мг/дл. С другой стороны, пациенты с воспалением без железодефицита обычно имеют уровень ферритина >100 нг/дл, TSAT <20% и СРБ >5 мг/дл. Однако, при анемии хронических заболеваний, связанной с воспалением, стандартных показателей обмена железа может быть недостаточно, так как СФ является белком острой фазы. В качестве возможных показателей дефицита железа при воспалительных процессах возможно использование других лабораторных маркеров. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) — это ранний маркер дефицита железа, на который не влияет воспаление [8]. CHr < 29 пг указывает на ЖДА. Растворимые рецепторы трансферрина (sTfR) также могут быть использованы, их уровень повышен при железодефиците и имеющемся воспалении [8].

Целью лечения пациентов с предоперационной анемией является восстановление уровня гемоглобина до нормальных значений. Точный целевой уровень гемоглобина может зависеть от клинической ситуации. Оптимальный срок начала лечения предоперационной анемии — 3-4 недели до операции, но короткий срок до операции не должен препятствовать назначению лечению [8].

Если в предоперационном периоде диагностирован железодефицит,

для лечения могут быть использованы препараты железа, как пероральные, так и парентеральные формы. Однако, внутривенное введение препаратов железа может быть предпочтительнее перорального приема из-за высокой частоты нежелательных реакций [8]. При анемии хронических заболеваний, связанной с воспалением, и, как следствие, повышением синтеза белка гепсидина, необходимо, в первую очередь, лечить основное заболевание. Также, при выявлении данного вида анемии могут быть использованы препараты эритропоэтина (иногда дополнительно с внутривенными препаратами железа). Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование препаратов эритропоэтина для снижения потребности в переливании крови у пациентов с уровнем гемоглобина от 100 до 130 г/л, которым планируется проведение оперативного лечения, исключая операции на сосудах и сердце. Был проведен мета-анализ 32 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали 2482 пациента, получавших эритропоэтин до операции, и 2268 пациентов, получавших плацебо. В результате было отмечено значительное снижение частоты аллогенного переливания крови у пациентов, которые получали эритропоэтин перед операцией, по сравнению с пациентами группы плацебо (OR 0,59; 95 % ДИ 0,47–0,73;P < 0,001) Различий между группами лечения в отношении нежелательных реакций или смертности в течение 30 дней выявлено не было[9].

Анемия, связанная с недостаточностью витамина B12 или фолиевой кислоты, как правило, макроцитарная. Витамин B12 можно назначать перорально или парентерально. Дефицит фолиевой кислоты встречается редко, его необходимо лечить с помощью фолиевой кислоты 1-5 мг/сутки перорально [10].

Бибилиографический список

1. Segon YS, Dunbar S, Slawski B. Perioperative anemia: clinical practice update. Hosp Pract (1995). 2021;49(3):133-140. doi: 10.1080/21548331.2021.1889214.

2. Susana Gómez-Ramírez, Elvira Bisbe, Aryeh Shander, Donat R. Spahn, and Manuel Muñoz. 2019. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. Acta Haematologica. 2019;142(1): 21–29. https://doi.org/10.1159/000496965

3. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. Anaesthesia. 2017;72 (7):826–34.

4. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015; 102(11):1314–24.

5. Jans O, Jørgensen C, Kehlet H, Johansson PI; Lundbeck Foundation

Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. Transfusion. 2014; 54: 717–26

6. Hong FS, Sieradzki N, Pollock C, et al. Prevalence and causes of preoperative anaemia in elective major surgery patients. Intern Med J. 2017;47(12):1400–1404.

7. Thomas G. DeLoughery. 2017. Iron Deficiency Anemia. Medical Clinics of North America. 2017;101(2): 319–332. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004

8. Aryeh Shander, Howard L. Corwin, Jens Meier Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS) Annals of Surgery. 2023; 277(4): 581-590.

9. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, et al. Impact of preoperative erythropoietin on allogeneic blood transfusions in surgical patients: results from a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2019;128(5):981–992

10. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. Med Clin North Am. 2017;101: 297–317

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ И ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ИНДЕКС СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.В. Лискер, С.В. Дора

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Менопаузальный переход сопровождается не только выраженными климактерическими симптомами, но и глубокими системными метаболическими перестройками на фоне дефицита эстрогенов [1]. Эти изменения способствуют перераспределению жировой ткани по висцеральному типу, развитию инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, что многократно увеличивает кардиометаболический риск. Особую тревогу вызывает прогрессирование метаболически ассоциированной жировой болезни печени, риск которой напрямую коррелирует со степенью висцерального ожирения [2]. Менопаузальная гормональная терапия остается наиболее эффективным методом коррекции климактерических расстройств и рассматривается как потенциальный инструмент модуляции метаболических нарушений. Однако в клинической практике сохраняется дилемма выбора

оптимального пути введения эстрогенов, поскольку пероральные формы подвергаются эффекту первичного печеночного прохождения и могут негативно влиять на синтез триглицеридов [3]. Трансдермальные препараты, минуя портальную систему кровообращения, теоретически обладают более благоприятным метаболическим профилем [4], однако их сравнительная эффективность в отношении индекса стеатоза печени изучена недостаточно. В связи с этим изучение влияния различных путей введения менопаузальной гормональной терапии на состав тела и гепатальные маркеры у женщин с отягощенным метаболическим анамнезом является высокоактуальной задачей [5].

Цель — сравнить влияние 12-месячной трансдермальной и пероральной менопаузальной гормональной терапии на динамику климактерического синдрома, антропометрических показателей и индекса стеатоза печени у пациенток в постменопаузе с отягощенным метаболическим анамнезом.

Материал и методы. В проспективное сравнительное когортное исследование было включено 72 женщины в периоде естественной менопаузы с климактерическим синдромом умеренной степени и метаболической коморбидностью. Пациентки были разделены на две группы: 33 женщины получали трансдермальный эстрадиол (1,5 мг/сут) и микронизированный прогестерон (100 мг/сут) перорально; 39 женщин — эстрадиола валерат (2 мг/сут) перорально в комбинации с диеногестом (2 мг/сут) или дидрогестероном (10 мг/сут). Оценивали динамику симптомов по шкале Грина, антропометрические показатели, состав тела методом биоимпедансметрии, липидный профиль, уровни печеночных ферментов, глюкозы, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка. Рассчитывали индексы инсулинорезистентности (TyG) и стеатоза печени (FLI). Статистический анализ выполнен с использованием критериев Шапиро-Уилка, Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона.

Результаты. Исходно группы были сопоставимы по всем параметрам ($p>0,05$). К 12-му месяцу в обеих группах достигнуто сопоставимое снижение выраженности климактерического синдрома (редукция общего балла по шкале Грина на 60,3–65,1 %; $p<0,001$ внутри групп; межгрупповые различия недостоверны, $p=0,62$), что подтверждает эквивалентность обоих путей введения в контроле симптоматики [6]. При этом трансдермальная терапия продемонстрировала преимущества в отношении метаболических показателей: достоверное снижение массы тела, индекса массы тела, окружности талии (Δ-2,5±1,9 см; $p=0,021$ межгрупповое), процента жировой массы (Δ-6,1 %; $p=0,033$) и увеличение мышечной массы (Δ+0,6 кг; $p=0,047$). В группе пероральной терапии изменения были недостоверны. Индекс стеатоза печени (FLI) в группе трансдермальной терапии снизился на 18,5±4,2 балла ($p<0,001$), в группе пероральной — лишь на 6,6±5,1 балла ($p=0,04$;

p=0,018 между группами). Отмечалось также более выраженное снижение уровней триглицеридов (-29 и -9 % соответственно; p=0,024), гамма-глутамилтранспептидазы, индекса инсулинорезистентности TyG (-0,57 против -0,07; p=0,008) и высокочувствительного С-реактивного белка (-39 и -10 % соответственно; p=0,031) при трансдермальном способе введения.

Выводы. Трансдермальная и пероральная менопаузальная гормональная терапия обладают эквивалентной клинической эффективностью в купировании климактерического синдрома. Однако трансдермальный путь введения имеет существенные преимущества в отношении коррекции компонентов состава тела, показателей инсулинорезистентности, системного воспаления и индекса стеатоза печени. У пациенток с абдоминальным ожирением, дислипидемией и высоким риском развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени в рамках персонализированного подхода предпочтительно применение трансдермальной менопаузальной гормональной терапии [7].

Библиографический список

1. Polyzos S.A., Goulis D.G. Menopause and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease // Maturitas. 2024. Vol. 186. P. 108024.

2. Kim S.E., Min J.S., Lee S., Choi D. Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration // Sci. Rep. 2023. Vol. 13. P. 15461.

3. Doma M., Loayza Pintado J.J., Atwal A., et al. Efficacy of oral versus transdermal estrogen therapy on cardiovascular and lipid parameters among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Menopause. 2026. Vol. 33, № 2. P. 242-250.

4. Lan X.H., Cai Sh., Li G., et al. Effects of transdermal 17β-estradiol+ norethisterone acetate on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women: a meta-analysis of data from randomized, controlled trials // Clin. Ther. 2023. Vol. 45, № 11. P. e222-e233.

5. Shi L., Xu X., Xiang G., Duan S. Anti-osteoporosis treatments changed body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101, № 36. P. e30522.

6. Goldštajn M.Š., Mikuš M., Ferrari F.A., et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review // Arch. Gynecol. Obstet. 2023. Vol. 307, № 6. P. 1727-1745.

7. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» Минздрава России. М., 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3 (дата обращения: 15.06.2026).

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.И.Литвинова [1], С.Н.Лазаревич [1], Т.А.Живушко [1], Н.В. Глуткина [2], Р.В.Янович

[1] Учреждение здравоохранения «Гродненская университетская клиника», г.Гродно, Республика Беларусь

[2] Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

Внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) вызвало революцию в лечении онкологических заболеваний, улучшило прогноз и исходы при многих злокачественных новообразованиях. Иммунотерапевтические препараты — класс противоопухолевых препаратов, действие которых направлено на изменение иммунного ответа организма для облегчения контроля опухолевых клеток или их элиминации [3].

Пролголимаб относится к анти-PD-1- и анти-PD-L1-препаратам ИКТИ. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пролголимаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет [2]. В то же время чрезвычайно важной клинической задачей является контроль специфических нежелательных реакций, развивающихся на фоне терапии ИКТИ. Применение ИКТИ связано с развитием специфической иммуноопосредованной токсичности или иммуноопосредованных нежелательных явлений. Токсическое действие может проявляться в любой системе органов, а точный механизм его развития до сих пор является предметом исследований.

Пневмонит — потенциально фатальная иммуноопосредованная нежелательная реакция, частота которой у пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты, составляет 5%, особенно в случае комбинированной терапии [1].

Цель. Представить клинический случай проявления лекарственно-индуцированной иммуноопосредованной нежелательной реакции со стороны органов дыхания у пациента с меланомой, вследствие применения пролголимаба.

Материалы и методы. Описание клинического случая. Мужчина 40 лет 16.07.2026 поступил в пульмонологическое отделение Гродненской университетской клиники с жалобами на сухой кашель, усиливающийся при разговоре, слабость, потливость.

Из анамнеза установлено, что с 2020 года пациент состоит на учете в онкологическом диспансере с диагнозом меланома. С 2023 года каждые две недели пациенту вводят противоопухолевый препарат пролголимаб. Последние три месяца отмечает появление вышеперечисленных жалоб. При поступлении в отделение 16.07.2026 выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлены следующие изменения в легких: при сравнении с данными предыдущего МСКТ ОГК от 24.09.2025 в базально-дорсальных отделах обоих легких появились интерстициальные изменения и участки консолидации.

С учетом клинической картины, анамнеза, результатов МСКТ ОГК и лабораторных показателей выставлен диагноз: «Идиопатический лекарственно-индуцированный (иммуноопосредованный) пневмонит, ассоциированный с терапией препаратом пролголимаб (степень тяжести 2 по шкале NCI CTCAE v4.03). Злокачественная меланома кожи неуточненная. МТС меланомы в лимфоузлы шеи из неустановленного первичного очага. TxNxM1, IV стадия».

Назначено лечение: преднизолон 2 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки с постепенным снижением дозировки и последующим переводом на таблетированную форму; моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки. В период госпитализации проводился диагностический поиск для исключения других причин интерстициальных изменений легких.

Результаты и выводы. Через три недели 07.08.2026 выполнено контрольное МСКТ органов грудной клетки. По сравнению с предыдущим КТ-исследованием от 16.07.2026 отмечается положительная динамика: уменьшилась интенсивность ранее определяемых интерстициальных изменений в виде участков уплотнения по типу «матового стекла» в базально-дорсальных отделах обоих легких, а также участков консолидации на этом фоне.

С учетом положительной динамики проведена коррекция (снижение) дозировки преднизолона до 20 мг в сутки с последующим уменьшением дозировки на 5 мг в неделю до полной отмены. Рекомендован контроль МСКТ ОГК через два месяца. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Пациенты, принимающие ИКТИ, требуют пристального наблюдения не только во время терапии, но и по ее окончании. В связи с потенциальной фатальностью и возможным фульминантным прогрессированием иммуноопосредованных нежелательных реакций, в т.ч. со стороны органов дыхательной системы, связанных с применением пролголимаба, данный клинический случай демонстрирует важность учета фармакологического анамнеза, необходимость своевременного распознавания и лечения указанных состояний.

Успех терапии осложнений обеспечивает назначение иммуносупрессивной терапии кортикостероидами и, в некоторых случаях, необходимость дополнительного назначения других иммунодепрессантов.

Библиографический список

1. Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 319–326. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200502.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства пролголимаб.

3. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 — latest trends. J Exp Clin Cancer Res.2019;38(1):268. DOI:10.1186/s13046-019-1266-0

КОМОРБИДНАЯ АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ПСОРИАЗ И ТИРОИДИТ ХАСИМОТО

Н.В. Ломакина, Ю.И. Строев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Аутоиммунный тироидит (АИТ) Хасимото, как и метаболический синдром (МС) уже приобрёл все признаки неинфекционной пандемии, хотя его доказанная тесная связь с наследственностью уже позволяет рассматривать это заболевание как бесконечную неинфекционную аутоиммунную пандемию [5]. Глобальный рост заболеваемости АИТ — закономерный повод его коморбидности с другой аутоиммунной патологией. Получены данные о том, что эта коморбидность составляет в Санкт-Петербурге около 5 %, при этом подавляющее большинство аутоиммной коморбидной патологии — дерматологическая, представленная в основном атопическим дерматитом 1,94 %, псориазом (ПЗ) — 1,17 % и витилиго — 0,41 % [3]. Известно, что большинство аутоиммунных заболеваний — полиорганные, но «сигнальным заболеванием» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома остаётся АИТ Хасимото [8].

Нарушения функции щитовидной железы(ЩЖ) и липидного обмена патогенетически тесно связаны. Как и эндемический зоб, зависящий от дефицита йода, так и нераспознанный или плохо контролируемый АИТ приводят к развитию гипотироза, ранним и постоянным лабораторным

симптомом которого является гиперхолестеринемия. Почти в 95% всех случаев гипотиреоза уровни общего холестерина (ХОЛ) крови могут удваиваться. Гипотиреоз обычно сопровождается не только гиперхолестеринемией (до 12–14 ммоль/л!), но и повышенным уровнем триглицеридов, ЛПНП и снижением уровня ЛПВП. Доказано, что больные гипотиреозом чаще страдают атеросклерозом, чем гипертиреоидные и эутиреоидные пациенты. На фоне заместительной терапии левотироксином уровни ХОЛ и ЛПНП у лиц с гипотиреозом обычно снижаются.

При ПЗ также наблюдаются расстройства липидного обмена. Изучение генетических факторов развития ПЗ позволило определить наследуемые биохимические дефекты, которые приводят к формированию стойких нарушений микроциркуляции. Среди больных ПЗ чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются изменения сердечно-сосудистой и нервной систем [1]. В спектре коморбидной патологии у лиц с ПЗ преобладают ИБС (20,4%) и АГ (67,6%). Особенно часто при ПЗ выявляется повышенный уровень ХОЛ, что встречается в 2,5 раза чаще, чем при других дерматозах (18% и 8%, соответственно). При ПЗ дислипидемия протекает с повышением проатерогенных фракций липидов. При ПЗ значительно чаще, чем в общей популяции, выявляется МС [2, 10]. Системное воспаление индуцирует инсулинорезистентность, ожирение, артериальную гипертензии, дислипидемию и СД 2 типа. Риск развития МС при ПЗ на 40% выше, чем в общей популяции. Существует несколько генов, которые участвуют как в развитии ПЗ, так и заболеваний ЩЖ, таких как аллель PTPN22 620W и локус на хромосоме 4q27 [6].

Мнения исследователей об использовании с гиполипидемической целью статинов у лиц с гипотиреозом неоднозначны. Известно, что при гипотиреозе в 30–80% случаев поражаются скелетные мышцы, что называют гипотиреоидной миопатией и связывают с приёмом статинов. У лиц с декомпенсированным гипотиреозом статины могут привести к развитию тяжёлой миопатии и даже рабдомиолиза [4].

Риск развития МС при ПЗ на 40% выше, чем в общей популяции, почему ПЗ и МС являются областью активных изучений [9]. Нарушения липидного обмена у лиц с АИТ в сочетании с ПЗ и их фармакологическая коррекция в отечественной литературе освещены ещё недостаточно.

Цель работы. Выявить особенности липидного обмена у пациентов, страдающих АИТ в сочетании с ПЗ, и возможности их коррекции.

Собственные наблюдения. Наши многолетние динамические наблюдения более 10 000 пациентов, страдающих гипотиреозом в исходе АИТ. Сердечно-сосудистые и когнитивные расстройства усугублялись у этих лиц коморбидным МС, который наблюдался более чем в 50% случаев. Гиперлипидемией сопровождались как АИТ, так и МС, при сочетании которых она усугублялась [7]. Известно, что системное аутоиммунное воспаление индуцирует инсулинорезистентность, ожирение, артериальную

гипертензии, дислипидемию и СД 2 типа. Риск развития МС при ПЗ на 40 % выше, чем в общей популяции. Существует несколько генов, которые участвуют как в развитии ПЗ, так и заболеваний ЩЖ, таких как аллель PTPN22 620W и локус на хромосоме 4q27 [6]. По достижении эутиреоза с помощью левотироксина уровни ХОЛ и триглицеридов у подавляющего большинства наших пациентов снижались.

Также был исследован катамнез 8400 лиц, наблюдавшихся нами с 2011 по 2021 гг. в Санкт-Петербургской клинике семейной медицины «БалтМед Гавань» по поводу АИТ. Среди 8400 пациентов было 79 женщин и 27 мужчин 27 в возрасте от 8 до 77 лет (ср. возраст — 46,9±1,3 г.) с сочетанием АИТ и ПЗ (1,26 % случаев). Были изучены клиника, уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, инсулина, АТ к ТГ, АТ к ТПО, а также глюкозы, мочевой кислоты, лимфоцитов периферической крови, липидограмма. Контроль — 106 лиц (женщин — 82, мужчин — у 24; ср. возраст — 44±1,2 года), страдающих АИТ без сопутствующей кожной и другой аутоиммунной патологии. Заболело ПЗ в раннем детстве 3 пациента, 1 мужчина — в возрасте 74 лет. Лишь в 1 случае был наследственный ПЗ. Масса тела у лиц с АИТ и ПЗ колебалась от 24,5 до 130 кг, в контроле — от 40,5 до 172 кг. ИМТ составил соответственно 28,64±0,9 и 27,2±0,7 ($p < 0,01$). Отягощённая по СД 2-го типа наследственность была у 46,2 % лиц с АИТ и ПЗ и у 38,7 % в контроле. АГ имели 38,2 % лиц с ПЗ и АИТ и 20,8 % лиц контроля. Псориатический артрит был у 3, ПЗ ногтей — у 3, кожи головы — у 1, генерализованная форма — у 1, мигрирующий — у 1 пациента, прочие лица имели разные формы ПЗ вплоть до пустулезной (1пациент). ХОЛ составил 5,71±0,1 мМ/л у лиц с ПЗ и АИТ и 5,47±0,14 мМ/л в контроле ($p > 0,1$), коэфф. атерогенности А.Н. Климова — 2,98±0,23 и 2,75±0,15 ($p > 0,1$) соответственно. Инсулин при с ПЗ и АИТ составил 16,18±1,82 мкЕд/мл, в контроле — 10,7±1,45 мкЕд/мл ($p < 0,001$), глюкоза — 6±0,38 и 5,56±0,34 мМ/л ($p > 0.05$), индекс инсулинорезистентности (HOMA-тест) — 4,3 (!) и 2,6 соответственно. Урикемия в группе с АИТ и ПЗ составила 342,5±16,7, в контроле — 349,1±36,2 мкМ/л ($p > 0,1$). ТТГ у лиц с АИТ и ПЗ составил 2,75±0,37, в контроле — 2,88±0,98 мкМЕ/мл ($p > 0,1$), св. Т3 — 4,41±0,11 и 4,95±0,87 пМ/л ($p > 0,05$), св. Т4 — 14,9±1,29 и 14,23±1,9 пМ/л ($p > 0,05$), АТ к ТГ — 191,8±32,04 и 61,6±19,5 МЕ/мл ($p < 0,001$), АТ к ТПО — 147,3±36,8 и 102,3±29,3 МЕ/мл ($p < 0,01$), Лимфоциты крови составили у лиц с ПЗ и АИТ 35,02±1,55 %, а в контроле — 21,68±6,2 % ($p < 0,01$).

Лечение АИТ левотироксином положительно влияло на течение ПЗ, в 4-х случаях возникла его ремиссия. У 1 девочки 6 лет с АИТ и тяжелой кожной формой ПЗ, резистентного к терапии, получен явный лечебный эффект через 3 мес. приёма левотироксина [6]. При недостаточной компенсации гиперлипидемии левотироксином применялись малые дозы статинов, которые назначались также всем лицам с АИТ, подвергнутых стентированию или коронаропластике. Рабдомиолиза у пациентов, получающих

сочетанную терапию левотироксином и статинами, мы не наблюдали ни в одном случае.

Заключение. Частота ПЗ (1,26 %) у лиц Санкт-Петербурга, страдающих АИТ, не превышала его частоту в общей популяции. У лиц с АИТ, коморбидном с ПЗ, нарушения липидного обмена оказались более выраженными, чем в отсутствие ПЗ, несмотря на практически равную у них функцию ЩЖ. Более выраженные расстройства липидного обмена и напряжённости антитироидного аутоиммунитета у лиц с АИТ и ПЗ, обусловлены, по-видимому, сопутствующим МС. У пациентов с АИТ перед назначением статинов необходимо исследовать функция ЩЖ с соответствующей её коррекцией адекватной дозой левотироксина при необходимости.

Библиографический список

1. Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М., Кошечкин В.А. Ассоциация псориаза с гиперлипопротеидемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Вестник дерматологии. 1982; 9:4-8.

2. Нестеров А.С., Машина М.В., Данилюк О.В., Алимова Р.И., Камалова А.Р. Особенности липидного обмена и суточного ритма у больных псориазом. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1.4.

3. Осмоналиева А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и иммунопатологические заболевания кожи: псориаз, витилиго, атопический дерматит. Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2022; 17(2): 596-609.

4. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Малышенко Ю.А. Назначение статинов у пациентов с гипотиреозом: возможные риски. Атеросклероз. 2012;8(2):32-38.

5. Строев Ю.И. с соавт. Болезнь Хасимото: бесконечная аутоиммунная пандемия. Материалы Первого евразийского конгресса по патофизиологии. Клиническая патофизиология. Том 30, № 2 (прил.). 2024. С. 110.

6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тироидит Хасимото, его последствия и коморбидность / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шёнфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ. Л.П. Чурилова. 2017; СПб.: Медкнига «ЭЛБИ»: 298–325.

7. Строев Ю.И., Л.П. Чурилов, И.Г. Васильев, С.А. Садов, Ю.А. Кононова. О соотношении метаболического синдрома и аутоиммунного тироидита. Труды Мариинской больницы. Выпуск VIII. — СПб.: Издание СПбГПМА, 2010. С. 103–107.

8. Торшина И.Е., Белявская А.А. Дислипидемические нарушения при псориатической болезни. Тезисы XXXI научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. 2014; 3 (S1): 86.

9. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., Мыльникова Е.С., Бочкарев Ю.М., Жунисова Д.С. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. Ожирение и метаболизм. 2020;17(4):369–374.

10. Hao Y, Zhu Y, Zou S, Zhou P, Hu Y, Zhao Q, Gu L, Zhang H, Wang Z and Li J (2021) Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Dire ctions. Front. Immunol. 12:711060.

ПРИНЦИПЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ

У.В.Лукаш, А.В.Власова

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» Москва, Россия 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9;

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;

Цель исследования — анализ клинической практики применения антифунгальных препаратов для профилактики и лечения пациентов детского и подросткового возраста с инвазивными микозами.

Введение: Значительная часть осложнений приходится на долю инвазивных микозов, в том числе с летальным исходом у пациентов со злокачественными новообразованиями, с нарушением иммунных функций или при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1-5]. Подходы к верификации и степени достоверности диагноза разные, не у всех пациентов удается установить этиологию инвазивного микоза [2,6,7-10]. В 2018 году предложен метод ECMM (ESQUAL Scores), позволяющий внести системный подход к диагностике и улучшить качество терапии у пациентов с инвазивными микозами [1]. Его использование во взрослой популяции, по данным многоцентровых исследований, продемонстрировало, что более высокий балл по методу EQUAL, указывающий на более строгое соблюдение рекомендаций, ассоциировался с улучшением показателей выживаемости [6,11].

Материалы и методы: Проведен анализ литературных данных, сравнительных исследований, клинических случаев в поддержку создания стратегии рациональной антимикотической терапии в реальной клинической практике детского многопрофильного стационара на основе

внедрения метода ECMM (ESQUAL Scores). Анализ данных проводился по базам данных: Lexicomp; PubMed, Google Scholar, Gptonline.ai, Willey.com, PharmGKB. Проведена оценка качества лечения инвазивных микозов ECMM ежеквартально по медицинским картам стационарного больного у всех пациентов с установленным диагнозом инвазивного микоза в системе КИС ЕМИАС в стационаре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с применением системы бальной оценки по утвержденным формам-карточкам для оценки качества инвазивных микозов ECMM; Активное выявление нежелательных побочных реакций на ЛП изучением глобальных триггеров ЛИС. Фармакогенетическое исследование: полиморфизмов генов-кандидатов ABCB1(rs1045642), APOE, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, PNPLA5, SLCO1B1.

Заключение: Внедрена оценка качества лечения инвазивных микозов, как организационной технологии на основе адаптации метода Европейской Конфедерации по Медицинской Микологии (ECMM) позволило улучшить подходы к диагностике. При адаптации метода Европейской Конфедерации по Медицинской Микологии (ECMM) и внедрение фармакогенетических тестов персонифицированного подхода к подбору лекарственной терапии с применением фармакогенетического тестирования у детей с онкологическими заболеваниями отмечается улучшение качества лечения детей. Внедрены принципы персонифицированного подхода с применением панели для фармакогенетического тестирования у детей для повышения безопасности противогрибковой терапии инвазивных микозов детей. Сформированы персонализированные подходы к профилактике и лечебной тактике при назначении противогрибковых лекарственных препаратов детей.

Библиографический список

1. EQUAL Score 2018: An ECMM Score Derived From Current Guidelines to Measure QUALity of Clinical Invasive Mycosis

2. «ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children» A. Warris, T. Lehrnbecher, E. Roilides, E. Castagnola,R.J.M. Brüggemann, A.H. Groll

3. «Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline» A.J. Ullmann, J.M. Aguado, S. Arikan-Akdagli, M.J.G.T. Vehreschild, etc;

4. «Consensus guidelines for the diagnosis and management of of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021» Caitlin Keighley, Louise Cooley, Arthur J. Morris, David Ritchie, Julia E. Clark, Peter Boan, Leon J. Worth.

5. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update

on current guidelines, 2014

6. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

7. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.

8. «Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium» Oliver A Cornely, Ana Alastruey-Izquierdo, Dorothee Arenz, Sharon C A Chen, etc

9. Diagnosis and Treatment of Fungal Infections (Third Edition) Duane R.H Hospenthal, Michael G. Rinaldi, Thomas J.Walsh) Springer, 2023

10. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023

11. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SC, Groll AH, Kurzai O; Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. 2025 Feb 13:S1473-3099(24)00749-7. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7. Epub ahead of print. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2025 Feb 26:S1473-3099(25)00154-9. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00154-9. PMID: 39956121.

12. 8-я Европейская конференция по инфекциям при лейкозах: руководство 2020 года по диагностике, профилактике и лечению инвазивных микозов у педиатрических пациентов со злокачественными новообразованиями или после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Пересмотр от 2023 года).

МИДАЗОЛАМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЖИТАЦИИ И ДЕЛИРИЯ ПРОБУЖДЕНИЯ ПОСЛЕ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛУРАНОМ У ДЕТЕЙ: НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР

А.А. Макарова, Д.А. Борозденко

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), Москва

Цель. Критически сопоставить данные об эффективности и безопасности мидазолама для профилактики ажитации и делирия пробуждения после анестезии севофлураном у детей, определить причины неоднородности

результатов и охарактеризовать баланс ожидаемой пользы и нежелательных эффектов.

Методы. Выполнен нарративный поиск в PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU и Государственном реестре лекарственных средств по ключевым словам «севофлуран», «мидазолам», «ажитация пробуждения», «делирий пробуждения» и «дети».

Результаты. Ажитация пробуждения представляет собой неспецифическое двигательное и эмоциональное возбуждение, тогда как делирий пробуждения включает нарушение осознания окружающей обстановки, зрительного контакта и целенаправленности поведения. Эти состояния частично перекрываются, но не являются взаимозаменяемыми. В систематическом обзоре факторов риска делирия пробуждения наиболее устойчивые связи выявлены для младшего возраста и возбуждения при индукции; связь с применением севофлурана характеризовалась умеренной определённостью доказательств [1].

Мидазолам — бензодиазепин короткого действия с анксиолитическим и седативным эффектами; клинический результат зависит от дозы, пути и времени введения, возраста, операции и методики оценки [2]. В плацебо-контролируемом исследовании 240 детей 3–10 лет после аденотонзиллэктомии пероральные мидазолам, дексмедетомидин и габапентин снижали частоту ажитации относительно плацебо; показатель был ниже при применении дексмедетомидина, а все активные вмешательства увеличивали время до экстубации [3].

В байесовском сетевом метаанализе 100 исследований с участием 8800 детей ранги вмешательств различались в зависимости от вида операции [4]. Вероятностные ранги объединяют прямые и косвенные сравнения внутри конкретной модели и не доказывают универсального клинического превосходства.

В сетевом метаанализе 2026 года, включившем 70 исследований и 7617 детей, применение мидазолама сопровождалось меньшей частотой ажитации пробуждения по сравнению с контролем [5]. Однако поиск в этом обзоре завершён в марте 2023 года, а различия определений исхода, доз, путей и времени введения ограничивают переносимость результата.

Метаанализ семи исследований с участием 608 детей показал меньшую частоту ажитации при применении интраназального дексмедетомидина по сравнению с пероральным мидазоламом: 10,3 против 29,3 %, отношение рисков 0,35; 95 % доверительный интервал 0,14–0,88 [6]. Однако неоднородность была существенной (I^2 = 75 %), определённость доказательств — низкой, а последовательный анализ испытаний не достиг требуемого информационного размера; результат нельзя переносить на другие дозы, пути введения и клинические ситуации.

Острая парадоксальная реакция возникает вскоре после введения мидазолама и не тождественна ажитации или делирию периода пробуждения; её возможное появление следует учитывать при интерпретации возбуждения [2].

Выводы. Современные данные допускают снижение частоты ажитации пробуждения при применении мидазолама в отдельных режимах, но не подтверждают универсальной схемы профилактики ажитации и делирия пробуждения. Результаты зависят от определения исхода, возраста, операции, дозы, пути и времени введения; вероятностные ранги сетевых моделей не устанавливают доказанного клинического превосходства. Ажитацию и делирий пробуждения следует оценивать раздельно, а решение о премедикации — индивидуализировать.

Библиографический список

1. Aoyama K, Furuta M, Ameye L, Petre MA, Englesakis M, Rana M, et al. Risk factors for pediatric emergence delirium: a systematic review. Can J Anaesth. 2025;72(3):384–396. https://doi.org/10.1007/s12630-024-02889-w

2. Andrade MJ, Murillo M, Zúñiga MA, Amaya S, Barreto N, Castellanos CJ, et al. Perioperative benzodiazepine use in the pediatric population: a narrative review. Rev Chil Anest. 2023;52(3):267–273. https://doi.org/10.25237/revchilanestv5207031447

3. Algyar MF, Abdelghany AM, Arafa SK, Elsayed AA. A placebo-controlled randomized trial comparing oral midazolam, dexmedetomidine, and gabapentin on prophylaxis of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in adenotonsillectomy. Pain Physician. 2025;28(1):31–38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39903013/

4. Zhang CJ, Chen H, Zou K, Qu X. Optimizing adjuvant strategies for sevoflurane-related emergence delirium: a Bayesian network meta-analysis in pediatric surgery. Front Pharmacol. 2025;16:1573640. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1573640

5. Fu S, Miao M, Bian J, Fu Y, Zhang J, Sun M. Relationship between perioperative medications and risk of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia: a network meta-analysis. Pediatr Res. Published online January 27, 2026. https://doi.org/10.1038/s41390-026-04781-3

6. Pereira EMM, Nascimento TSD, da Costa MG, Slawka E, Júnior CG. Comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam for premedication in pediatric patients: an updated meta-analysis with trial-sequential analysis. Braz J Anesthesiol. 2024;74(5):844520. https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844520

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОКС — РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ

Т.А. Макарова, К.А. Загородникова, А.Н. Яковлев, А.И. Новикова, Н.С. Лучкина.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России, г. Санкт-Петербург

Введение. Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из основных причин госпитализации и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Риск повторного острого сердечно-сосудистого события может достигать 20 %-30 % в течение ближайших 3 — 5 лет [1;2]. Клопидогрел — пероральный ингибитор P2Y12, эффективность которого в предупреждении повторных сердечно-сосудистых катастроф подтверждена крупными исследованиями (CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT. Известно, что у носителей нефункциональных аллелей гена CYP2C19 активность препарата снижается ввиду снижения продукции активной формы. Однако к аналогичному эффекту могут приводить лекарственные взаимодействия (ЛВЗ). Опубликованы отдельные научные работы, в которых доказана связь снижения эффективности клопидогрела в ходе ЛВЗ с амлодипином [3] или аторвастатином [4], но нет данных о совместном влиянии традиционно назначаемых пациенту лекарственных препаратов в реальной клинической практике.

Цель исследования. Изучить роль лекарственных взаимодействий как предикторов повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) при проведении двойной дезагрегантной терапии с клопидогрелем у пациентов, перенесших ОКС.

Методы исследования. В анализ был включен 371 пациент с подтвержденным диагнозом ОКС, которым в рамках двойной дезагрегантной терапии был назначен клопидогрел. Среди ЛП, одновременно принимаемых пациентами, были выбраны сильные или умеренные ингибиторы путей метаболической трансформации клопидогрела (CYP1A2, 2B6, 2C19, 3A4/5). Метаболизм клопидогрела представлен на Рисунке 1.

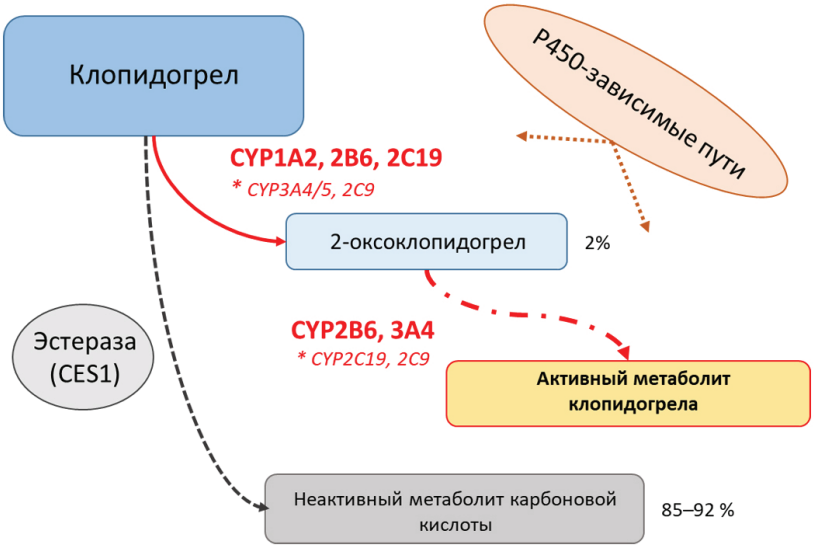


Рисунок 1. Краткая схема метаболизма клопидогрела.

Вовлеченность P-gp не учитывали в связи с высокой ко-специфичностью с цитохромами. Влияние на системы метаболизма подтверждали данными из официальных источников (инструкции производителей ЛП, при отсутствии данных использовали опубликованную научную литературу [5,6,7]).

Результаты. В выбранной когорте повторные ССС переносили в течение года 69/371 (18,6 %) пациентов. Пациенты с повторными ССС и без них были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам риска, включая АГ, курение, СД 2 типа, ожирение, ХБП и дислипидемию. При этом в группе с повторным событием достоверно чаще отмечались фибрилляция предсердий (33,3 % против 19,2 %; p=0,015) и митральная недостаточность (8,7 % против 2,6 %; p=0,029). Кроме того, эта группа характеризовалась более тяжелым течением ОСН по Killip (p=0,044) и большим числом стентированных коронарных артерий (p=0,018).

В структуре терапии у пациентов с повторным событием присутствовало большее число одновременно назначенных препаратов, использующих любые общие с клопидогрелем метаболические системы (5,3±1,5 против 4,8±1,0; p=0,040), большее (более 6 одновременно) число субстратов CYP3A4 (5,2±1,3 против 4,8±1,0; p=0,020). В группе пациентов с повторными событиями значимо чаще отмечалось назначение 5 и более субстратов CYP2C19 (точный критерий Фишера, p=0,007), для системы цитохрома CYP1A2 также выявлена значимая взаимосвязь одновременного назначения субстратов и ингибиторов с повторными ССС (0,5±0,6 против 0,2±0,5; p=0,011). Для CYP2B6 статистически значимой взаимосвязи не выявлено. С учетом высокой вероятности перекрестного субстратного взаимодействия между системами CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 определить вклад отдельного фермента затруднительно. Однако при построении регрессионной

модели наиболее значимую роль продемонстрировала система CYP2C19 (OR = 1,6; CI 1,1-2,2; p=0,005).

Выводы. Высокая метаболическая нагрузка на пути биотрансформации клопидогрела у пациентов, получающих клопидогрел в составе ДААТ, была ассоциирована с повышенным риском развития повторного ССС в течение года. Более устойчивым было влияние ЛВЗ в системе CYP2C19. Полученные данные впервые продемонстрировали вероятную взаимосвязь ЛВЗ в рутинной клинической практике терапии пациентов, перенесших ОКС, с повторными ССС.

Библиографический список

1. Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076

2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, at al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870. https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/38/3720/7243210

3. Harmsze AM, Robijns K, van Werkum JW, at al.; The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. Thromb Haemost. 2010 May;103(5):920-5. doi: 10.1160/TH09-08-0516. https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH09-08-0516

4. Suarez Ferreira SP, Hall RP, Majumdar M, at al.; Atorvastatin Effect on Clopidogrel Efficacy in Patients with Peripheral Artery Disease. Ann Vasc Surg. 2023 Sep;95:74-79. doi:10.1016/j.avsg.2023.05.023.https://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096(23)00281-9/abstract

5. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, at al.; Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. Br J Clin Pharmacol. 2000 Mar;49(3):244-53. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00134.x.https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2000.00134.x

6. Taavitsainen, P., Kiukaanniemi, K. & Pelkonen, O. In vitro inhibition screening of human hepatic P 450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. E J Clin Pharmacol 56, 135–140 (2000). https://doi.org/10.1007/s00228005073.

7. Höcht, C., Bertera, F. M., Mayer, M. A., & Taira, C. A. (2010). Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: β-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 6(2), 199–211.

https://doi.org/10.1517/17425250903397381

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ СЕРЕБРЯНОГО ВОЗРАСТА

О.В. Макарова, А.Ю. Родионова, С.В. Столов
ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург

Множественная миелома (ММ, плазмоклеточная миелома) — В-клеточная злокачественная опухоль из плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет около 10-15 % среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Средний возраст вновь заболевших около 70 лет. Всем пациентам с симптомной ММ проводится специфическая противоопухолевая терапия. Тактика ведения пациентов моложе 65 лет и более старшего возраста отличается (1,3).

В программу лечения пациентов моложе 65 лет входит высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациентам старше 65 лет рекомендуют комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК. В процессе старения снижаются физические и физиологические функции органов и организма в целом. Назначение химиотерапии людям старшего возраста имеет высокий риск. Использование схем лечения, включающих бортезомиб и леналидомид улучшает качество жизни пациентов старше 65 лет и увеличивают их выживаемость. Нередко на момент первичной диагностики присутствуют множественные сопутствующие заболевания, которые маскируют характерные признаки ММ, приводят к серьезным нарушениям функций различных органов и систем. При подборе схемы терапии учитывают сопутствующие заболевания и осложнения ММ. В случае значимой кардиологической патологии исключают антрациклины (доксорубицин), при почечной недостаточности терапией выбора являются бортезомибсодержащие схемы с высокими дозами дексаметазона. Если имеются жизнеугрожающие состояния (тяжелое кровотечение, неконтролируемый сахарный диабет) противоопухолевая терапия продолжается после купирования осложнений. При впервые диагностированной ММ лечение осуществляется по одной из программ с включением бортезомиба (VMP, VD, VCD), при этом продолжительность лечения должна составлять не менее 9 циклов. Введение бортезомиба лицам старшего возраста раз в неделю вместо 2 раз, в том числе подкожно, не снижает эффективности лечения и значительно уменьшает частоту развития периферической полинейропатии, что делает этот препарат предпочтительным. В случаях наличия противопоказаний к применению бортезомиба используется комбинация с включением леналидомида (Rd, MPR). Пациентам,

имеющим по крайней мере 1 неблагоприятный фактор (возраст ≥75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов), проводится соответствующая коррекция доз препаратов. Если пациенты старше 75 лет имеют неудовлетворительное физическое состояние и тяжелую сопутствующую патологию, целесообразной считается терапия комбинацией мелфалана с преднизолоном. Ответ на терапию зависит не только от стадии заболевания, но от соматического состояния на момент диагностики заболевания (1,2).

Целью работы является клиническая характеристика ММ и оценка эффективности лечения современными препаратами у больных серебряного возраста.

Материал и методы. Проведен анализ медицинских документов 47 больных ММ, получающих лечение у гематологов в различных регионах страны. Диагноз и стадия ММ определялись по системе стадирования B. Durie et S. Salmon (1975). Возраст пациентов составил от 65 до 86 лет (от 65-70 лет было 37 чел, старше 70 лет — 10 чел), мужчин было 19, женщин -27 чел. Длительность анамнеза до установления диагноза в 34 случаях (72,3 %) составила 2-3 года, в остальных — 5 и более лет. Первично установлена ММ в 30 случаях (63,8 %). ММ I стадии определена у 1 пациента, IIA — у 7, IIB — у 10, IIIA — у 6 и IIIB — у 23 пациентов. Все пациенты имели сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца (89,4 %), артериальную гипертензию (61,7 %), пароксизмальные нарушения сердечного ритма (19,1 %), компенсированную хроническую сердечную недостаточность (21,3 %), цереброваскулярную болезнь (17,0 %), сахарный диабет 2 типа (17,0 %), остеоартрит плечевых, тазобедренных, коленных суставов, спондилоартрит (14,9 %).

Первыми жалобами в начале заболевания были на постоянные боли в различных отделах позвоночника (76,6 %), ребрах (25,5 %), бедренных костях (21,3 %) и костях таза (38,3 %), реже — на боли в плечевых суставах, лопатках, ключицах. Распространенный остеодеструктивный синдром определялся у всех пациентов, при этом чаще всего отмечалось поражение различных отделов позвоночника (76,6 %), костей таза (36,2 %), ребер (25,5 %), бедренных костей (23,4 %) и костей черепа (21,3 %), реже встречались изменения в грудине (12,8 %), лопатках (12,8 %), ключицах (10,6 %) и плечевых костях (10,6 %). Консолидированные переломы тел позвонков фиксировались у 40,4 %, плечевых костей у 6,4 %, костей таза у 12,8 %, бедренных костей у 4,3 %, проводился спондилолистез грудных и поясничных позвонков у 12,8 %, остеосинтез бедренной кости у 4,3 %. Миеломная нефропатия выявлена у 70,2 %. Функция почек оценивалась по стадии хронической болезни почек: 1 ст. определена у 12,1 %, 2 — у 33,3 %, 3А — у 12,1 %, 3Б — у 15,2 %, 4 — у 15,2 % и 5 стадия — у 12,1 %, т.е. значимые нарушения функции встречались у 54,6 %.

Во всех случаях после установления диагноза ММ назначена полихимиотерапия (ПХТ) в соответствии с протоколами лечения. Подавляющее большинство пациентов получали схемы препаратов, включающие бортезомиб (введение 1 раз в неделю, по показаниям — редуцированные дозы). Наиболее часто применялась схема VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) — у 70,2 %, реже использовалась схемы VD (14,9 %) и RD (14,5 %). В единичных случаях назначались схемы VMP (6,4 %), VRd (4,3 %), VCP (2,1 %) и др. У 83 % пациентов до получения ответа на лечение проведено более 8-9 курсов ПХТ. Из осложнений ПХТ встречались анемия, преимущественно легкая (23,4 %), пароксизмальная фибрилляция предсердий (6,4 %), нетяжелая полинейропатия (10,6 %), нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов (2,1 %). В процессе лечения достигнуты следующие результаты: полная ремиссия — 4,2 %, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 14,9 %, частичный ответ (ЧО) — 2,1 %, стабилизация — 38,3 %, прогрессия заболевания — 23,4 % и находятся в начальной фазе лечения 17,1 %. (получены 2-4 курса терапии).

Выводы. 1. У больных ММ серебряного возраста чаще определяется III стадия заболевания, распространенный остеодеструктивный синдром с частыми переломами, при этом в 2/3 случаев встречается миеломная нефропатия со снижением функции почек от умеренных нарушений до терминальной почечной недостаточности.

2. Назначение схем ПХТ лицам старшего возраста с коморбидной патологией, включающих бортезомиб, с коррекцией частоты введения и доз препарата, позволяет при длительном лечении достигать стабилизации процесса в 38,3 % случаев, реже — ОХЧО. Однако почти в четверти случаев, несмотря на проводимую терапию, продолжается прогрессия заболевания, что требует дальнейшего поиска рациональной терапии современными препаратами.

Библиографический список

1. Клинические рекомендации. Множественная миелома (утв. Минздравом РФ). — М., 2024 — 89 с.

2. Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(2):153–62.

3. Национальное руководство. Гематология. / под ред. О.А. Рукавицына. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 906 с.

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ТЕРАПИИ

М.Л. Максимов [1,2], А.О. Кенкишвили [2]
[1] ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Москва
[2] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), г.Москва

Детское ожирение сегодня входит в число приоритетных угроз общественному здоровью. В Российской Федерации, согласно актуальным данным, каждый третий школьник в возрасте 7–11 лет имеет избыточную массу тела или ожирение. Заболевание прочно ассоциировано с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, неалкогольной жировой болезнью печени, а также психосоциальными расстройствами.

До недавнего времени арсенал терапевтических средств ограничивался немедикаментозными методами — изменением пищевых привычек, повышением физической активности и поведенческой коррекцией. Однако их долгосрочная эффективность нередко оказывается невысокой, а комплаенс пациентов и их семей остаётся низким. Бариатрические операции применяются лишь у крайне ограниченного контингента подростков и сопряжены с существенными рисками. Появление высокоэффективных агонистов рецепторов ГПП-1, зарегистрированных для педиатрической практики, кардинально изменило подходы к терапии.

Цель работы — на основе данных рандомизированных исследований, систематических обзоров и клинических рекомендаций оценить эффективность, безопасность и обоснованность применения фармакотерапии при ожирении у детей и подростков.

Кокрейновский мета-анализ 2024 года включил 35 РКИ (4331 участник, возраст 8,8–16,3 года, ИМТ 26,2–41,7 кг/м², сроки наблюдения 6–24 месяца). Снижение ИМТ в среднем составило –1,71 кг/м² (95 % ДИ: –2,27; –1,14) при умеренной уверенности в доказательствах. Разброс эффекта был широким (от –0,8 до –5,9 кг/м²) и почти наполовину определялся выбором конкретного препарата.

Наибольший эффект продемонстрировал семаглутид: снижение ИМТ на –5,88 кг/м² (95 % ДИ: –6,99; –4,77). В исследовании STEP TEENS (подростки 12–17 лет) еженедельное введение семаглутида 2,4 мг обеспечило снижение ИМТ на 16,1 % по сравнению с плацебо через 68 недель. Препарат разрешён в Великобритании для пациентов ≥12 лет с ИМТ ≥95-го перцентиля и массой тела >60 кг в рамках многокомпонентной терапии (курс до 2 лет).

В Российской Федерации для лечения ожирения у детей старше 12

лет официально разрешены лираглутид и орлистат.

Основные нежелательные реакции носят дозозависимый желудочно-кишечный характер (тошнота, рвота, диарея, запор), со временем их выраженность обычно уменьшается. Серьёзные осложнения встречались редко (1 случай на 100 подростков). Коррекция дозы требовалась в 10,6 % случаев против 1,7 % в группе плацебо (ОР 3,74; 95 % ДИ: 1,51–9,26). Отмена лечения из-за побочных эффектов между группами значимо не различалась.

Остаются открытыми вопросы долгосрочной безопасности: влияние на рост костной ткани, пубертатное развитие, психосоциальный статус и сохранение эффекта после отмены препарата. Агонисты ГПП-1 рекомендованы с 12 лет; у детей младшего возраста данные ограничены — продолжаются исследования лираглутида (SCALE Kids) и других инкретиновых агонистов, в том числе в России.

Выводы. Все современные руководства сходятся во мнении: фармакотерапия не должна быть самостоятельным методом. Её назначают только в сочетании с диетой, физической активностью и психологической поддержкой. Появление ГПП-1-агонистов открывает новые возможности для лечения тяжёлого детского ожирения, однако требует осторожности, индивидуального подхода и строгого учёта показаний, особенно с учётом ограниченного опыта долгосрочного применения.

Библиографический список

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics. 2023;151(2):e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640.

2. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):251-265. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.017.

3. O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for obesity and interventions for weight management in children and adolescents: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.

4. Oei K, Johnston BC, Ball GDC, et al. Effectiveness of surgical interventions for managing obesity in children and adolescents. Pediatr Obes. 2025;20(1):e13193. doi:10.1111/ijpo.13193.

5. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. London; 2025.

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Эпидемиология ожирения в Российской Федерации. Ожирение и метаболизм. 2024;21(1):12-21.

7. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics.

2023;151(2): e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640.

8. Lenzer J. Caution is prescribed for American Academy of Paediatrics' guidelines on weight loss medications for childhood obesity. BMJ. 2025;390:bmj-2025-084760. doi:10.1136/bmj-2025-084760.

9. Ball GDC, Merdad R, Birken CS, et al. Managing obesity in children: a clinical practice guideline. CMAJ. 2025;197(14):E372-E389. doi:10.1503/cmaj.241456.

10. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: руководство для врачей / под ред. проф. М.Л. Максимова. — Москва: Медконгресс, 2026. — 796 с. ISBN 978-5-6052821-7-4

ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ НЕФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Г.С. Маль, Е.Б. Артюшкова, С.В. Хлямов

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск

Актуальность. Частота возникновения артериальной гипертензии (АГ) в процессе противоопухолевой терапии ингибиторами vascular endothelial growth factor (VEGF) достаточно высока и варьирует в пределах 20-50 % [71]. Согласно рекомендациям по лечению АГ у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в качестве терапии первой линии применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Комбинированная терапия иАПФ или БРА и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) рекомендуется онкологическим пациентам с систолическим ≥ 160 мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (САД и ДАД) ≥ 100 мм рт.ст. [199]. Однако АГ, индуцированная ингибиторами VEGF, характеризуется дестабилизацией АГ в 2-20 % клинических наблюдений [103], что требует продолжения поиска наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) для коррекции артериального давления (АД) при применении ингибиторов VEGF.

Цель исследования — изучить эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии (АГТ) при развитии

бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии в эксперименте у нормотензивных крыс линии Wistar для определения дополнительных путей коррекции кардиоваскулотоксического эффекта, связанного с противоопухолевой терапией по типу АГ.

Материалы и методы. Гипотензивный эффект изучен у самцов крыс линии Wistar с нормотензивными показателями АД до проведения исследования. АГ у крыс линии Wistar смоделирована введением внутрибрюшинно препаратом бевацизумаб. При весе крыс 400±40 г вводимая доза бевацизумаба составляла ≈ 15 мг/кг в неделю, а кумулятивная доза при внутрибрюшинном введении — 60 мг/кг, что приходится на 4 инъекции для каждого животного. Осуществлялась запись гемодинамических показателей: САД и ДАД у крыс-самцов линии Wistar аппаратно-программным комплексом для электрофизиологических исследований MP150 производства («Biopac Systems, Inc.», США) с последующей обработкой данных программой «AcqKnowledge 4.4». После достижения стабильной бевацизумаб-индуцированной АГ вводились нефиксированные комбинации АГП: 1 комбинация — иАПФ + β-адреноблокатор (лизиноприл + бисопролол), 2 комбинация — БРА + α-адреноблокатор (телмисартан + доксазозин). Антигипертензивная терапия препаратами проводилась внутрижелудочно через зонд ежедневно 1 раз в день в течение 20 дней. В исследовании было 3 группы крыс (возраст — 8 месяцев), по 20 крыс-самцов в каждой группе. Терапия исследуемыми препаратами начиналась через 2 недели после первой инъекции бевацизумаба и продолжалась в течение 20 дней. Давление у животных непрямым методом (на хвосте) измерялось за 1 день до 1-й инъекции бевацизумаба (исходное базовое давление) и далее один раз в неделю до выведения животных из эксперимента. На следующий день после 3-й инъекции бевацизумаба начинали внутрижелудочное введение исследуемых препаратов. Группа № 1 — «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в течение 4-х недель. Группа № 2 — «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + комбинация лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с бисопрололом в дозе 0,4 мг/кг/сутки. Группа № 3 — «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + комбинация телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки с доксазозином в дозе 0,08 мг/кг/сутки. Обеспечена статистическая обработка цифровых экспериментальных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.6. Полученные точки измерения гемодинамических параметров соответствовали нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка, $p<0,001$), поэтому группы с равной дисперсией подвергались оценке критерием Стьюдента. Достоверные различия принимались между сравниваемыми показателями при $p\leq0,05$.

Результаты. Гемодинамические показатели были измерены у крыс до начала введения бевацизумаба (САД и ДАД: группа №1 — 126,5±2,9 и 84,1±1,8 мм рт. ст.; №2 — 124,1±2,9 и 82,8±2,8 мм рт. ст.; №3 — 130,7±3,0

и 90,0±3,1 мм рт. ст.). Устойчивый гипертензивный эффект бевацизумаба проявился на 6 день после 2 инъекции (САД и ДАД: группа №1 — 165,8±5,2 и 130,4±4,4 мм рт. ст.; №2 — 165,9±6,1 и 126,3±4,5 мм рт. ст.; №3 — 176,3±4,5 и 133,1±4,6 мм рт. ст.) ($p<0,01$). В группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных средств, АД начало снижаться уже на 2-й день после начала лечения ($p<0,05$), а уже на 8 день терапии АД в группах № 2 и № 3 существенно не отличалось от показателей зафиксированных в день «0» до начала введения бевацизумаба. К моменту завершения наблюдения АД в группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, постепенно снижалось и в целом соответствовало уровню давления, зарегистрированному в день «0». САД в группе №3 в сравнении с группой №2 максимально снизилось к 8 дню лечения (6,11 %), в то время как ДАД отразило наибольшее снижение на 15 день после лечения (5,37 %) в группе №2 в сравнении с группой №3. Причем наименьшая динамика между сравниваемыми комбинациями по САД наблюдается на 15 день коррекции гипертензивного статуса (1,93 %). По ДАД наименьший показатель при сравнении комбинаций по эффективности друг с другом зафиксирован на 1 день после начала коррекции АГ. После достижения максимальных значений снижения САД и ДАД в сравнительной характеристике групп антигипертензивной терапии отмечаются незначительные темпы по продолжающейся коррекции САД к 15 дню (1,93 %) и 19 дню (1,47 %) после начала лечения, ДАД демонстрирует снижение к 19 дню после начала лечения (5,61 %), что позволяет отметить большее влияние комбинации Телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + Доксазозин 0,08 мг/кг/сутки на темпы снижения ДАД. И тем не менее обе комбинации эффективно не только снижали повышенное АД в результате применения у крыс бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в неделю, но и не позволили повыситься АД на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба. Более значимая эффективность в терапии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии продемонстрирована на нефиксированной комбинации Телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + Доксазозин 0,08 мг/кг/сутки при изначальных кардиотоксических явлениях. Коррекция бевацизумаб-индуцированной АГ нефиксированными комбинациями АГТ продемонстрировало эффективность к 20 дню их применения, при этом в контрольной группе АД осталось повышенным (САД и ДАД: группа №1 — 168,2±6,4 и 133,1±6,0 мм рт. ст.; №2 — 117,6±3,1 и 79,9±3,1 мм рт. ст.; №3 — 115,8±5,8 и 75,4±5,0 мм рт. ст.) ($p<0,01$).

Заключение. Инъекции бевацизумаба крысам в дозе 15 мг/кг один раз в неделю в совокупной дозе 60 мг/кг приводят к стойкому повышению артериального давления. Использование нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств Лизиноприл + Бисопролол и Телмисартан + Доксазозин позволяют нормализовать артериальное давление, повышенное в результате применения бевацизумаба, и не допустить его повышения при

продолжении введения бевацизумаба. В случае отсутствия противопоказаний, применение нефиксированной комбинации Телмисартан + Доксазозин при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является более рациональным.

Библиографический список

1. Moslehi, J.J. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies / J.J. Moslehi // The New England journal of medicine. — 2016. — Vol. 375. — №15. — P. 1457-1467.

2. Mancia, G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.] // Journal of hypertension. — 2023. — Vol. 41. — №12. — P. 1874-2071.

3. Wilk, M. Angiotensin System Inhibitors May Improve Outcomes of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer During Abiraterone Acetate Treatment-A Cardio-Oncology Study / M. Wilk, A. Waśko-Grabowska, I. Skoneczna [et al.] // Frontiers in oncology. — 2021. — Vol. 11. — P. 66474.

АУТОИММУННОЕ СЕМЕЙНОЕ БЕСПЛОДИЕ

А. Ю. Маслова, Ю.И. Строев
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Бесплодие — вселенская медико-социальная проблема современной медицины, поскольку затрагивает не только репродуктивное здоровье отдельных пациентов, но и демографические, психологические и социальные аспекты жизни супружеской пары. Президент РФ В.В. Путин 2024 год объявил Годом семьи. Он анонсировал новый национальный проект — «Семья». Его целью является увеличение числа семей с детьми, в том числе многодетных, так как на фоне демографического кризиса в мире проблема бесплодия в РФ имеет особую значимость. Так, суммарный коэффициент рождаемости в РФ составляет около 1,4 при уровне воспроизводства — 2,1. По современным представлениям, бесплодие рассматривается не как изолированная гинекологическая или андрологическая патология, а как многофакторное состояние, в патогенезе которого могут участвовать женский, мужской, сочетанный и неясный факторы. При этом стандартное

обследование не выявляет очевидной причины нарушения фертильности, что требует более глубокого анализа эндокринных, иммунологических и нейроэндокринных механизмов [6, 10]. Актуальность изучения данной проблемы определяется тем, что бесплодие является патологией супружеской пары, а не только одной лишь женщины.

Под аутоиммунным бесплодием в узком смысле слова понимают выработку организмом антител к собственным или партнёрским половым клеткам (до 32 % у женщин и до 15 % у мужчин). Особое место среди заболеваний, ассоциированных с нарушениями фертильности, занимает аутоиммунный тироидит (АИТ) Хасимото, являющийся самой распространённой формой аутоиммунного поражения щитовидной железы (ЩЖ) со снижением её функционального резерва явного гипотиреоза, что имеет особое значение для пациентов репродуктивного возраста [3, 7, 9]. ЩЖ играет важную роль в регуляции репродуктивной функции. Тироидные гормоны, участвуя в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, влияют на секрецию гонадотропинов, синтез половых стероидов, овуляцию, функцию жёлтого тела, состояние эндометрия и имплантацию. Атитироидные аутоантитела способны связываться с плацентарными и аутоантигенами, ингибируют рецепторы лютеинезирующего гормона в жёлтом теле, снижают действия хорионического гонадотропина (ХГЧ) на жёлтое тело, связываются с рецепторами к ТТГ, к ТПО и к ТГ в эндометрии [8, 10].

При снижении функции ЩЖ практически всегда развивается гиперпролактинемия (ГПРЛ) связанной с повышением активности гипоталамического гормона тиролиберина, что может приводить к нарушению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы. Неконтролируемая ГПРЛ — причина развития гиперпролактинемического синдрома и чаще всего наблюдается при доброкачественных аденомах, пролактиномах, которые в избытке продуцируют пролактин. Каждая вторая женщина с пролактиномой (чаще с микропролактиномой) жалуется как на первичное, так и на вторичное бесплодие, что служит основным предлогом обращения к к гинекологу-эндокринологу.

Именно у молодых женщин одна из основных жалоб при этом — бесплодие. У них появляется мастодиния, падает либидо, возникает фригидность, отсутствует оргазм, нарастает сухость влагалища, описано даже отвращение к сексу. Многие женщины жалуются при этом выкидыши.

У мужчин гиперпролактинемический гипогонадизм также проявляется бесплодием в результате гипоандрогенизма [4]. Таким образом, ГПРЛ как у мужчин, так и у женщин — одна из самых частых причин бесплодия. Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием обнаружило, что 10–15 % лиц, даже без эндокринных симптомов, имеют аденомы гипофиза, у 10 % их подозревают, а у 10 % находят его неоднородную структуру. Таким образом, тироидная дисфункция может

оказывать влияние на фертильность как через прямые гормональные механизмы, так и через вторичные нейроэндокринные нарушения [2, 5].

Цель исследования. Изучить роль нейроэндокринных и аутоиммунных нарушений в развитии бесплодия у супружеских пар с АИТ.

Материал и методы исследования. Нами изучен репродуктивный катамнез 8248 лиц женского и 266 мужского пола в возрасте т 15 до 90 лет, находившихся под нашим эндокринологическим наблюдением в Санкт-Петербургской клинике семейной медицины «БалтМедГавань» с 01.12. 2008 по 1.12. 2022 гг. по поводу АИТ Хасимото. По ретроспективным данным, изучены также 52 бесплодные супружеские пары. В исследование были включены супружеские пары репродуктивного возраста. Это позволило исключить выраженное влияние возрастного фактора за пределами репродуктивного периода. Проанализированы данные ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к РТТГ, ПРЛ, тестостерона (ТС), спермограмм, также результатов УЗИ ЩЖ и МРТ гипофиза с контрастированием.

Результаты. У бесплодных женщин была выявлена высокая частота как первичного, так и вторичного бесплодия (14,2 %), в то время как в мире, по данным ВОЗ, это наблюдается всего в 5 % в общей популяции. У них имелась нередкая акушерско-гинекологическая патология, обусловленная соединительнотканной дисплазией марфаноподобного фенотипа (пролапс гениталий, удвоение чашечно-лоханочной системы, двурогая матка, поликистоз почек яичников и матки, ортостатическая протеинурия и др.) [1]. При вторичном бесплодии напряжённость антитироидного аутоиммунитета у обследованных женщин была гораздо выше, чем при первичном бесплодии. Особого внимания заслуживал пороговый анализ уровня ТТГ. Так, в группе пациенток с ТТГ не выше 2,5мМЕ/л зачатие после лечения наступало чаще, тогда как при ТТГ выше 2,5мМЕ/л случаев зачатия зарегистрировано не было.

У большинства бесплодных семей (65 %) преобладали мужские факторы бесплодия, при этом каждый 5-ый мужчина с патологической спермограммой (низкие показатели количества и подвижности сперматозоидов, высокая частота их морфологических аномалий, наблюдались случаи варикоцеле) имел ГПРЛ [4]. У мужчин с уровнем ПРЛ ниже 250мкМЕ/мл зачатие в паре наступало чаще, чем при ПРЛ выше 250мкМЕ/мл: 36,4 % против 12,5 %. Однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), что может быть связано с недостаточным числом наблюдений. Тем не менее направление различий соответствует представлению о неблагоприятном влиянии ГПРЛ и на мужскую репродуктивную функцию. Уровень ТТГ как критерий тяжести гипотиреоза был достоверно выше в группе мужчин с патологической спермограммой, что сопровождалось более выраженной ГПРЛ и более низкими цифрами ТС. У мужчин роль ПРЛ выглядела более однозначной. Из пар, где после лечения наступило зачатие уровень ПРЛ

у мужчин был ниже, а корреляционный анализ показал выраженную отрицательную связь между ПРЛ и подвижностью сперматозоидов. По данным уровней АТ к ТПО, у мужчин с АИТ, бесплодием и патологической спермограммой обнаружен более напряжённый антитироидный аутоиммунитет с более выраженными гипотирозом и ГПРЛ.

Лечение семейного бесплодия индивидуальными оптимальными дозами тироидных гормонов (левотироксин) в сочетании с агонистами дофамина (бромокриптин, каберголин, достинекс) способствовало восстановлению репродуктивности. Наилучший эффект давало лечение агонистами дофамина в срок до 24 месяцев. Это приводило к существенному улучшению показателей МРТ гипофиза, уменьшению размеров аденомы и к восстановлению спермограмм до нормальных показателей. Так, после указанной терапии бесплодия у 14 из 48 супружеских пар было зарегистрировано зачатие, что составило 29,2 %. У 34 пар, или 70,8 %, зачатие на момент проведённого анализа ещё не наступило, но семейные пары продолжают наши наблюдение и лечение.

В одном случае у молодого мужчины с необструктивной формой азооспермии и с абсолютным отсутствием сперматозоидов на фоне лечения тироидными гормонами в комбинации с агонистами дофамина обнаружились сперматозоиды, что привело к восстановлению его репродуктивности.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать бесплодие у супружеских пар с АИТ как многофакторное состояние, в формировании которого участвуют тироидные, аутоиммунные, нейроэндокринные и репродуктивные механизмы. В отличие от изолированной оценки женского или мужского фактора, анализ супружеской пары позволяет более полно оценить вклад системных нарушений, поскольку АИТ и связанные с ним гормональные изменения могут оказывать влияние на репродуктивную функцию обоих партнёров. Коррекция факторов риска бесплодия у обоих партнёров значительно повышает эффективность восстановления фертильности.

ГПРЛ в исследуемой выборке была достаточно частым нарушением и выявлялась почти у половины супружеских пар, причём хотя бы у одного партнёра. При этом патологическое повышение ПРЛ чаще наблюдалось у мужчин. Этот результат имеет важное значение, поскольку ГПРЛ традиционно чаще обсуждается в контексте женской репродуктивной функции, однако в нашем исследовании роль ГПРЛ оказалась особенно заметной и при анализе мужского фактора.

Аутоиммунные факторы присутствовали у подавляющего большинства изученных нами бесплодных семей, это подтверждает их высокую значимость в патогенезе бесплодия. Поэтому полученные результаты данные дают основания для признания термина аутоиммунного бесплодия в широком нейроиммуноэндокринном смысле.

Библиографический список

1. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., ред. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014.

2. Brown E.D.L., Obeng-Gyasi B, Hall J.E., Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (12): 9815.

3. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun. Rev. 2014; 13 (4–5): 391-397.

4. Chereshnev V.A., Pichugova S.V., Beikin Y.B., Chereshneva M.V., Iukhta A.I., Stroev Y.I., Churilov L.P. Pathogenesis of Autoimmune Male Infertility: Juxtacrine, Paracrine, and Endocrine Dysregulation. Pathophysiology. 2021; 28 (4): 471– 488.

5. Krassas G.E., Poppe K., Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr. Rev. 2010; 31(5): 702–755.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil. Steril. 2015; 104 (3): 545–553.

7. Ralli M., Angeletti D., Fiore M., D'Aguanno V., Lambiase A., Artico M., et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmun. Rev. 2020; 19 (10): 102649.

8. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(3): 378–387.

9. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J. Endocrinol. Invest. 2021; 44 (5): 883–890.

10. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil. Steril. 2017;108: 393–406.

ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ БАРБИТУРАТАМИ

Р.А. Нарзикулов [1,2], А.М. Антонова [1,2], Е.П. Заспа [2], Б.Р. Рустамов [2]

[1]Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург

[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. В настоящее время отравления барбитуратами остаются одной из актуальных проблем для клинической токсикологии. Барбитураты оказывают угнетающее влияние на центральную нервную систему. В зависимости от дозы их эффект может проявляться от состояния оглушения до глубокой комы [1]. В клинической практике на сегодняшний день барбитураты применяются в качестве противоэпилептических средств и при лекарственно-индуцированных эпилептических приступах [2].

Цель исследования. Особенности диагностики и интенсивной терапии пациентов, госпитализированных с отравлением барбитуратами в токсикологический центр стационара.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с острыми отравлениями барбитуратами разной степени тяжести, находившихся на лечении в Центре острых отравлений ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» за 2024 год. Проведен статистический, иммунохимический анализ и газовая хромато-масс-спектрометрия при поступлении пациентов в стационар, в случае смерти проводилась судебно-медицинская экспертиза. Материал для исследования: моча и кровь [3].

Результаты. По данным Центра острых отравлений ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», для оказания специализированной помощи с острым отравлением барбитуратами поступило 528 человек. Мужчин — 332 пациентов, женщин — 196 пациентов, в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст 38,2 лет). При химико-токсикологическим исследовании у пациентов были обнаружены: фенобарбитал в «чистом» виде 158 пациентов, гораздо чаще встречались смешанные формы отравлений в сочетании с производными барбитуровой кислоты — 370 случаев. Сочетания были разнообразные (до 2-4 токсикантов), но чаще всего преобладал этанол — у 250 пациентов, a-PVP — 146, ГОМК — 106, метадон — 35, амфетамин — 23 человек и др. В отделение реанимации и интенсивной терапии Центра острых отравлений госпитализировано 13 пациентов. Выписано из токсикологического отделения 515 человек, скончались 13 пациентов.

Обобщая полученные результаты химико-токсикологических исследований отравления барбитуратами встречаются во всех возрастных группах, но чаще употребляют люди среднего трудоспособного возраста (самая большая группа 112 человек была в возрасте 30-35 лет), на долю пожилых людей и лиц старческого возраста (60 лет и старше) пришлось 9,6 % (51 человек). При этом барбитуратами чаще употребляют в сочетании с другими наркотическими и психоактивными веществами.

На стационарном этапе клиническая диагностика, основывалось на данных анамнеза и изучения клинической картины заболевания, с дополнительным проведением химико-токсикологического, клинико-биохимического исследования, инструментальных методов обследования пациента

(электрокардиография, фибробронхоскопия, электроэнцефалография, спиральная компьютерная томография головного мозга, рентгенологического исследования органов грудной клетки, костей черепа, УЗИ органов брюшной полости и почек) [4, 5].

Выполняли всем пациентам клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение общего билирубина, прямого билирубина, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия). Кратность проведения этих исследований зависело от тяжести отравления и длительности пребывания пациента в стационаре [1, 5].

Определяли всем пациентам кислотно-основное состояние и газы артериальной крови, электролиты крови (натрий, калий, кальций, хлориды в сыворотке крови), а также аланинтрансферазу, аспартаттрансферазу для оценки тяжести отравления.

На этапе специализированной медицинской помощи всем пациентам лечение начинали с восстановления адекватной легочной вентиляции. При развитии аспирационных осложнений назначали антибактериальную терапию. При тяжелых гемодинамических расстройствах проводили противошоковую терапию: плазмозамещающие растворы, солевые растворы и растворы глюкозы внутривенно [6]. Коррекцию водно-электролитного баланса проводили кристаллоидными, коллоидными растворами и глюкозой под контролем показателей гомеостаза. Для коррекции метаболического ацидоза использовали 5% раствор гидрокарбоната натрия. С целью нормализации энергетического обмена применяли инъекционное введение препаратов янтарной кислоты [1, 5].

Выводы. Таким образом из проанализированного и в ходе исследования подтвержденных химико-токсикологическим анализом следует, что, отравления барбитуратами в настоящее время представляют серьёзную медико-социальную проблему. Это делает актуальным вопрос о своевременной диагностике и проведении интенсивной терапии на ранних этапах заболевания.

Библиографический список

1. Нарзикулов Р.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Антонова А.М. Острые отравления барбитуратами. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 2025. 40 с.

2. Лекарственно-индуцированные эпилептические приступы: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, Е.С. Акимова, А.И. Кочетков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — Т. 119, №11. — С. 86-97. — DOI 10.17116/jnevro201911911186. — EDN ZCMKML.

3. Отчет отделения острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за 2024 год (Приложение №6 к приказу МЗ РФ от 8 января 2002 г. №9, форма №64, утверждена приказом МЗ РФ от 8.01.2002 №9.

4. Есин, Г.В. Обследование пациентов и диагностика при отравлении барбитуратами / Г.В. Есин // Аспирант. — 2015. — №6-2(11). — С. 9-14. — EDN UHGPWT.

5. Национально руководство «Скорая медицинская помощь» под редакцией С.Ф. Багненко, С.С. Петриков, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннуллина. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2025. — 1032 с.

6. Seltzer J., Hardin J., Galust H., Friedman N., Corbett B., Clark R.F. Pharmacokinetic analysis of a phenobarbital overdose treated with urinary alkalinization alone. // Toxicol. Rep. — 2024. — Vol. 15, №12. — P. 574-577. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.05.007. PMID: 38798988; PMCID: PMC11127027.

РЕГИСТРАЦИЯ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ МЕТОТРЕКСАТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Р. Нечукин, Г.А. Батищева, Н.Н. Перова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

Метотрексат — химиотерапевтическое средство, является представителем группы антиметаболитов фолиевой кислоты, который более 70 лет показывает свою эффективность в клинической практике. Учитывая широкую распространённость назначений препарата в онкологии, ревматологии, дерматовенерологии, его применение требует регулярного контроля лабораторных показателей, а также сопутствующее назначение фолиевой кислоты, которая обеспечивает снижение токсического действия метотрексата и уменьшает риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [1]. Помимо вышеперечисленных факторов, важной особенностью терапии метотрексатом является его переносимость в зависимости фармакокинетики, так как от пути введения может зависеть биодоступность препарата [2, 3]. Дополнительную роль играют индивидуальные генетические особенности пациента, включая полиморфизм генов, ответственных за экспрессию белков, участвующих в метаболизме метотрексата.

Цель исследования: оценить структуру и клинические особенности НЛР, возникающих при терапии метотрексатом.

Материалы и методы: проведён ретроспективный анализ 12 извещений о НЛР на метотрексат, зарегистрированных в медицинских организациях Воронежа и Воронежской области в 2017–2026 гг. Оценивали возраст, пол, показания к применению, путь введения, клинические проявления, серьёзность реакций и сведения о фолатной поддержке.

Результаты: в исследование включено 12 извещения о НЛР от пациентов в возрасте от 2 до 73 лет, направленные в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств в течение 2017–2026 г. Средний возраст пациентов — 22,9 года (Me 15,5 [11,0; 26,25], Mo = 11). Детей — 8 человек (66,7 %), взрослых — 4 пациента (33,3 %). Женщин — 9 (75 %), мужчин — 3 (25 %). Все препараты назначались согласно инструкции по медицинскому применению — 6 пациентам (50 %) в амбулаторно-поликлинических условиях, 5 пациентам (41,7 %) — в стационаре и 1 случай, когда пациент применил препарат по ошибке. Наиболее часто метотрексат назначали при ювенильных артритах — в 4 случаях из 12, что составило 33,3 %. При псориазе препарат назначался в 3 случаях (25,0 %), при ревматоидном артрите — в 2 случаях (16,7 %). По одному случаю (8,3 %) приходилось на болезнь Такаясу, лимфому Беркитта. Случай применения метотрексата при лимфоме Беркитта отличался от остальных наблюдений режимом лечения, когда пациент получил высокодозовую внутривенную терапию до 3000 мг в составе комплексной полихимиотерапии.

Наиболее частый путь введения метотрексата был внутримышечный — в 5 случаях (41,7 %). Подкожное введение зарегистрировано у 3 пациентов (25,0 %), приём внутрь у 2 пациентов (16,7 %). Серьёзные НЛР были зарегистрированы в 7 случаях из 12 — 58,3 %, несерьёзные — в 5 случаях 41,7 %. Среди серьёзных реакций отмечены два летальных исхода, случаи госпитализации, реакция, представлявшая угрозу жизни, клинически значимые состояния, потребовавшие интенсивной терапии или медицинского вмешательства. У пациентки 45 лет реакция на введение метотрексатом сопровождалась некротическим поражением слизистых оболочек и кожи, панцитопенией, желудочно-кишечным кровотечением и инфекционными осложнениями с последующим прогрессированием сепсиса и летальным исходом. У пациента 46 лет на фоне высоких доз метотрексата и отсутствия назначений фолиевой кислоты развились язвенно-некротический стоматит, панцитопения, анемия, геморрагический синдром, нефропатия и полиорганная недостаточность с летальным исходом.

В структуре клинических проявлений НЛР на метотрексат наиболее часто регистрировались тошнота и слабость (33,3 %), токсическое поражение печени с увеличением АСАТ/АЛАТ, язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек и панцитопения либо агранулоцитоз — (25,0 %), рвота, головная боль, гипертермия, озноб, кожная сыпь или гиперемия. Анемия и геморрагический синдром (кровотечение) отмечались в 2 случаях (16,7 %), тогда как токсический эпидермальный некролиз, нефропатия,

инфекционные осложнения или сепсис, а также отёк лёгких и головного мозга были зарегистрированы по одному случаю (8,3 %).

Сведения о фолатной поддержке были представлены в большинстве анализируемых случаев. У 7 пациентов (58,3 %) имелись данные о назначении и приёме фолиевой кислоты на фоне терапии метотрексатом. В 3 случаях (25,0 %) сведения о назначении и применении фолиевой кислоты в извещениях отсутствовали. В одном наблюдении (8,3 %) оценка профилактической фолатной поддержки была неприменима в связи с однократным ошибочным приёмом метотрексата, а у одного пациента кальция фолинат применялся как антидот при высокодозовой терапии, а не с профилактической целью.

Заключение: анализ извещений о нежелательных реакциях на метотрексат, зарегистрированных в медицинских организациях Воронежа и Воронежской области в 2017–2026 гг. показал высокую частоту серьёзных НЛР (58,3 %), из которых два наблюдения завершились летальным исходом. Среди взрослых пациентов все 4 зарегистрированные реакции были серьёзными, среди детей — 3 из 8 (37,5 %). Наиболее часто у пациентов регистрировались тошнота и слабость — по 4 случая (33,3 %), повышение активности печеночных ферментов или токсическое поражение печени, язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек (25,0 %). Профилактическая фолатная поддержка была документирована только у части пациентов (58,3 %).

Различия клинических проявлений и тяжести зарегистрированных реакций подтверждают необходимость дальнейшего анализа НЛР на метотрексат в условиях реальной клинической практики. Актуальное значение имеет изучение индивидуальных факторов, связанных с развитием токсичности, включая генетические варианты полиморфизма ферментов, участвующих в транспорте и метаболизме метотрексата и фолатном обмене [4].

Библиографический список

1. Bedoui Y., Guillot X., Sélambarom J. [et al.] Methotrexate an old drug with new tricks // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20, no. 20. — Art. 5023. — DOI 10.3390/ijms20205023.

2. 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. — Т. 12, № 4. — С. 396–408. — DOI 10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408.

3. Ганцгорн Е. В., Маллеев И. М., Рашкова Е. В. [и др.] Метотрексат: управление рисками в аспекте эффективности и безопасности // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2025. — Т. 88, № 10. — С. 37–42. — DOI 10.30906/0869-2092-2025-88-10-37-42.

4. Асоскова А. В., Сычев Д. А., Кубанов А. А. Вопросы безопасности

применения метотрексата в терапии псориаза // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2021. — Т. 76, № 3. — С. 254–267. — DOI 10.15690/vramn1527.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА КАК ЭЛЕМЕНТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

О.Г. Ни, А.А. Горбачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются самым распространенным типом инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, их частота составляет от 1,2 % до 23,6 % в зависимости от вида операции [1]. При этом в целом хирургическая безопасность является достаточно исследованной областью, в которой по большинству вопросов достигнут консенсус, созданы различные инструменты, направленные на снижение частоты хирургических осложнений, в том числе рекомендации по взаимодействию операционной команды, чек-листы и др. [2]. Тем не менее, знания врачей в области мероприятий по хирургической безопасности и отношение их к этому вопросу остаются неоднозначными [3, 4].

Цель: определить место периоперационной антибиотикопрофилактики в общей структуре мер периоперационной хирургической безопасности.

Метод исследования: обзор литературных данных, анализ существующей практики.

Результаты. Клинический опыт показывает, что периоперационная антибиотикопрофилактика, несмотря на большое количество публикаций и однозначный консенсус, достигнутый по большинству вопросов, является областью, где реальная практика зачастую значимо отличается от существующих рекомендаций. Зачастую это связано с недостаточным уровнем знаний врачей в вопросах клинической фармакологии антимикробных препаратов [5]. Непонимание базовых принципов действия антибиотиков влечет за собой ложные представления о механизме профилактического действия антимикробных препаратов в отношении инфекций области хирургического вмешательства.

Одно из частых заблуждений состоит в том, что доктора надеются

с помощью периоперационной антибиотикопрофилактики сократить не только частоту инфекций области хирургического вмешательства, но и вообще всех инфекций в послеоперационном периоде. Еще одна ошибка — пытаться с помощью продления профилактического применения антибиотиков в послеоперационном периоде или расширения спектра применяемых антибиотиков скомпенсировать пробелы в других элементах профилактики ИОХВ, например, нарушения асептики и антисептики в ходе операции или существующие факторы риска со стороны пациента. При этом в стремлении достичь ложного идеала доктора стремятся не просто минимизировать риски инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, а непременно добиться их полного отсутствия, что невозможно, поскольку далеко не все факторы риска поддаются коррекции. Однако эта некорректная установка заставляет врачей расширять спектр действия антимикробных препаратов и продлять период их применения, подвергая пациентов другой опасности — развитию нежелательных реакций от применения самих антибиотиков.

Отдельного внимания заслуживает оптимальное время начала и оптимальное время завершения профилактического применения антибиотиков. Согласно большинству рекомендаций, «золотым часом» начала периоперационной антибиотикопрофилактики считается введение препарата за 30-60 минут до разреза. Однако в реальной практике достичь этого показателя не всегда удается по объективным причинам, например, при экстренном оперативном вмешательстве. При этом в рекомендациях редко оговариваются допустимые сроки введения препарата при невозможности сделать это в идеальный промежуток времени. Такая неопределенность приводит к тому, что врачи решают этот вопрос на свое усмотрение, зачастую отказываясь от предоперационного введения антибиотика и начиная антибиотикопрофилактику уже в послеоперационном периоде, что резко снижает её эффективность [6].

Помимо аспектов, внедрение которых в повседневную практику не всегда происходит успешно, несмотря достигнутый консенсус, появляются новые вопросы, еще не имеющие общепризнанного решения. Один из таких нерешенных вопросов является антибиотикопрофилактика у пациентов, имеющих факторы риска колонизации резистентной микрофлорой или являющихся подтвержденными носителями резистентной микрофлоры. Кажется очевидным, что для таких пациентов рутинные режимы профилактики заведомо неэффективны. В то же время расширение спектра периоперационной антибиотикопрофилактики приведет к обвальному росту резистентности, поскольку именно снижение риска ИОХВ является самым частым показанием для назначения антибиотиков в хирургических стационарах. Европейское сообщество клинических микробиологов и специалистов по инфекционным болезням (European

Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) предприняло попытку разработать рекомендации для таких клинических ситуаций, но на большинство имеющихся вопросов на текущий момент невозможно дать однозначных ответов ввиду недостаточного количества достоверных данных. Тем не менее, эксперты однозначно не рекомендуют расширять спектр применяемых для профилактики препаратов без доказанной колонизации резистентными микроорганизмами, и даже при подтвержденной колонизации прибегать к расширенной профилактике не во всех случаях, а только при определенных оперативных вмешательствах с высоким риском инфекционных осложнений, для которых подтверждена этиологическая связь колонизации и ИОХВ [7].

Выводы. Таким образом, несмотря на, казалось бы, широкую изученность, вопрос рационального профилактического применения антибиотиков до сих пор является одной из актуальных проблем здравоохранения. Следует помнить, что периоперационная антибиотикопрофилактика — это лишь один из множества элементов профилактики ИОХВ, а это, в свою очередь, значимый, но не единственный элемент хирургической безопасности пациентов, и решение этих вопросов должно рассматриваться и решаться в комплексе, при тесном взаимодействии всех заинтересованных специалистов.

Библиографический список

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное руководство по профилактике инфекций области хирургического вмешательства. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023 г.

2. Brindle, M., Burian, B., & Sotto, K. Impact of the WHO Surgical Safety Checklist Relative to Its Design and Intended Use: A Systematic Review and Meta-Meta-Analysis. Journal of the American College of Surgeons. 2021;233(6): 794-809e8. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.692

3. Teleş M, Kaya S. Staff perceptions of patient safety culture in general surgery departments in Turkey. Afr Health Sci. 2019;19(2):2208-2218. doi: 10.4314/ahs.v19i2.46.

4. Очаковская И. Н., Дурлештер В. М., Ни О. Г., Шабанова Н. Е. Результаты анкетирования врачей хирургического профиля по вопросам безопасности фармакотерапии. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-anketirovaniya-vracheyhirurgicheskogo-profilya-po-voprosam-bezopasnosti-farmakoterapii (дата обращения: 09.08.2026).

5. Аблакимова Нұргүл Еркінқызы, Мусина Айгуль Закариевна, СмагуловаГазизаАжмагиевна,НургалиеваЖансулуЖумабеккызы,Анешова Эльвира Ержановна, Ни Оксана Геннадьевна. Информированность врачей

об основах клинического применения антибактериальной терапии и проблеме антибиотикорезистентности. Вестник КазНМУ. 2023; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-ob-osnovah-klinicheskogo-primeneniya-antibakterialnoy-terapii-i-probleme-antibiotikorezistentnosti

6. de Jonge SW, Gans SL, Atema JJ, Solomkin JS, Dellinger PE, Boermeester MA. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(29):e6903. doi: 10.1097/MD.0000000000006903.

7. Righi E, Mutters NT, Guirao X, Del Toro MD, Eckmann C, Friedrich AW, Giannella M, Kluytmans J, Presterl E, Christaki E, Cross ELA, Visentin A, Sganga G, Tsioutis C, Tacconelli E. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect. 2023;29(4):463-479. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.012.

ВНЕЛЁГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА EVALI: ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДО НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

У.Н. Овчинникова, Т.А. Новицкая, Ю.И. Строев
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Табачный дым содержит огромное количество токсинов, включая никотин и тиоцианаты, оказывающих прямое негативное влияние на щитовидную железу (ЩЖ). Это способствует развитию аутоиммунных заболеваний, узлов и опухолей ЩЖ. Электронные сигареты (ЭС) имеют преимущества перед обычными: содержат меньше токсинов и представляют собой менее опасную систему доставки никотина [9]. Однако в аэрозоле ЭС также присутствуют канцерогены: полициклические ароматические углеводороды и нитрозамины, свободные радикалы, токсичные газы [4]. Потребление ЭС продолжает расти, удвоившись за период с 2017 по 2019 гг. Более половины потребителей ЭС (54.6 %) являются также и курильщиками табака. Среди студентов США всего за 8 лет зарегистрирован рост употребления ЭС с 1,5 % в 2011г. до 20,8 % в 2018 г. [6, 8].

В центре современных исследований находится синдром EVALI (от англ. E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury) — поражение лёгких, связанное с использованием ЭС или вейпинговых продуктов. EVALI — неинфекционное респираторное заболевание, имеющее клиническое и морфологическое

сходство с липоидной пневмонией и химическим пневмонитом. Это проявляется острым воспалительным процессом, коллапсом альвеол и повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к повышению проницаемости капилляров, выходу нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов в альвеолы и высвобождению провоспалительных цитокинов [3]. Повреждение лёгких, связанное с курением ЭС/вейпов, — относительно новое заболевание, сложное для дифференциальной диагностики, поскольку имитирует клинико-патологическую картину различной лёгочной патологии [1].

Поражения лёгких при EVALI не специфичны и характеризуются скоплениями макрофагов, содержащих мелкозернистый коричневый пигмент. С июля 2019 по февраль 2020 г. в США было зарегистрировано 2807 случаев EVALI, из них 68 (2,4 %) летальных. Среди заболевших 66 % составили мужчины (ср. возраст госпитализированных — 24 г., умерших — 49,5 лет). Большинство пациентов (76 %) — моложе 35 лет, 15 % — моложе 18 лет [8]. Клиническая картина EVALI почти в 80 % случаев включает в себя гастроинтестинальные симптомы (тошнота и рвота, диарея, схваткообразные боли в животе, повышение уровня АЛТ и АСТ). Нередки синусовая тахикардия (55 %), артериальная гипертензия, интенсивные головные боли, головокружение, немотивированная потеря веса, ночная потливость, быстрая утомляемость, выраженная общая слабость. Это сопровождается выраженным лейкоцитозом (> 11 000/мкл), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличением количества (> 60–80 %) нейтрофилов, ускорением СОЭ (> 30–60 мм/ч), увеличением СРБ, повышение уровня ЛДГ, респираторный алкалозом (pH ≥ 7,45; pCO_2 <35 мм рт. ст.), сатурацией SpO_2 <95 % уже на ранних этапах EVALI [5].

В эксперименте установлено, что при воздействии обычного табачного дыма функция гипофиза и ЩЖ подавлялась: снижались уровней Т3 и Т4, уменьшалось количества коллоида в фолликулах с их атрофией, уменьшались тироциты и сужался просвет фолликулов. В гипофизе снижалось количество секретирующих клеток (базофилов, которые отвечают за секрецию ТТГ, ЛГ и ФСГ, и ацидофилов, секретирующих пролактин), но увеличивалось количество покоящихся (хромофильных) клеток. При воздействии дыма от ЭС функция ЩЖ слегка стимулировалась с ростом Т3 и Т4, а функция гипофиза подавлялась. Но уровень ТТГ при дыме от обычных и от ЭС статистически значимо не отличался от контрольной группы. Однако уровни ФСГ, ЛГ, пролактина значимо снижались в обеих группах. Всё это вызывает серьёзные опасения относительно безопасности курения ЭС [7].

Собственное наблюдение. *Подросток К., 16 лет, поступил с жалобами на одышку при сдаче нормативов по бегу, повышенную утомляемость. В анамнезе нечастые бронхиты в раннем детстве, миопия, нейросенсорная тугоухость. До заболевания периодически курил ЭС. 10. 08.*

2023 госпитализирован в НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ. При осмотре: рост — 183,6 см; масса тела — 62 кг. Acne vulgaris на лице, туловище, розовы стрии на коже поясницы. Грудная клетка уплощена слева. ЧДД — 21 /мин; SPO2: 99 %. Дыхание жёсткое, равномерно проводится во все отделы, выдох не удлинён, хрипов нет; шум трения плевры отсутствует; перкуторный звук ясный. Диффузионная способность лёгких при задержке дыхания в пределах нормы (ДСЛзд = 125,3 %Д; с коррекцией по гемоглобину = 146г/л; 125,3 %Д;). Объем альвеолярной вентиляции в пределах нормы (АО = 6,88л; 104,1 % долж.). Общая ёмкость лёгких в пределах нормы (ОЁЛ = 7,20л; 111 % долж.). ЖЁЛ — 5,29л; 102,5 % долж. Остаточный объем лёгких умеренно повышен (ООЛ — 2,08 л; 156,4 % долж.). Отношение ООЛ/ОЁЛ в пределах нормы (28,83 %; 129,0 % долж.). АД 118/72 мм.рт.ст.; ЧСС 86 /мин. ЭКГ: синусовый водитель ритма. Нормосистолия, ритм умеренно нерегулярный. Преходящая неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Ан. крови: лимфоциты 54 %, СОЭ 2 мм/ч. На ФЛГ — усиление лёгочного рисунка в верхних отделах, очаги? При ретроспективной оценке рентген-архива — полисегментарные и хаотичные среднего размера очаги на фоне усиленного и деформированного лёгочного рисунка. На МСКТ: диссеминированный процесс в лёгких с множественными мягкотканными, периваскулярными, солидными очагами во всех сегментах с преобладанием в верхних отделах размером до 6 × 7 мм, наиболее крупные из них — с полицикличными контурами, частью — с округлыми центральными кальцинатами. В субсегменте S6 правого лёгкого — цилиндрические бронхоэктазы. ВГЛУ не увеличены. Данных за активный туберкулёзный процесс не получено. Расценен как пациент с диссеминированным процессом неясного генеза, рекомендована гистологическая верификация. Выполнена криобиопсия легкого. Гистологическая картина и клинические данные диффузного двустороннего поражения лёгочной ткани не позволяют исключить влияние вейпинга.

Заключение. Растущая среди молодёжи популярность ЭС/вейпов, их воздействие на организм человека, в частности, на эндокринную систему, представляет серьёзную угрозу и требует дальнейшего изучения. ВОЗ требует принять меры по ограничению использования ЭС с целью защиты здоровья населения и предупреждения возможных неблагоприятных последствий [10]. Президент РФ В.В. Путин подписал закон, предоставляющий регионам России право с 1 марта 2027 г. вводить временный запрет на их розничную продажу.

Библиографический список

1. Царькова С.А., Лещенко И.В., Иванова А.И., Липина В.Р., Царева Ж.А. Повреждение легких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI): диагноз исключения. Пульмонология. 2025; 35 (1): 110–117.

2. Чучалин А.Г. Редакционная колонка. Пульмонология. 2025; 35(1): 6.
3. Chaumont M., de Becker B., Zaher W. et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. Sci. Rep. 2018; 8: 10378.
4. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tob Control. 2014;23(2):133–139.
5. Kligerman S, Kay F, Raptis C et al. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. Chest. 2021;1 60: 1492–1511.
6. Layden J., Ghinai I., Pray I et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. N. Engl. J. Med. 2020; 382: 903–916.
7. Paulis M.G., Abbas M.F., Abbas A.H. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. Egypt J. Forensic Sci. Appli. Toxicol. 2015;15(210): 1–15.
8. Rose J.J., Krishnan-Sarin S. et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement from the American Heart Association Circulation. 2023; 148(8):703–728.
9. Valentine G.W., Hefner K., Jatlow P.I., et al. Impact of Eon Smoking and Related Outcomes in Veteran Smokers with Psychiatric Comorbidity. J. Dual. Diagn. 2018;14(1):2–13.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION: News Urgent action needed to protect children and prevent the uptake of e-cigarettes. News release. 14 December 2023.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦЕЛИАКИИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ ДИСПЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Л.С. Орешко [1], Р.К. Кантемирова [2], С.П. Саликова [3], А.Ю. Орешко [1], А.В. Синица [4]

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[4] ООО «Крафт», Санкт-Петербург

Актуальность. Целиакия у взрослых характеризуется клиническим полиморфизмом и может диагностироваться в старших возрастных группах. Ранее установлено, что у пациентов 50 лет и старше в клинической картине преобладают симптомы кишечной диспепсии и чаще выявляются астеновегетативные нарушения; при этом морфологическая выраженность хронического дуоденита имеет возрастные особенности [1]. Для гериатрической практики это особенно важно вследствие возможного сочетания мальабсорбции и нутритивных нарушений с саркопенией и синдромом старческой астении. В крупном популяционном исследовании у лиц ≥60 лет с целиакией исходная старческая астения встречалась чаще, чем в сопоставимой популяции без целиакии (54,4 против 29,7 %), а среди пациентов без исходной астении риск ее формирования в течение 5 лет был выше на 61 % [2]. Современные рекомендации подчеркивают необходимость персонализированного наблюдения взрослых с целиакией, оценки нутритивного статуса и причин сохраняющихся симптомов на фоне безглютеновой диеты [3, 4].

Цель исследования. Оценить эффективность комбинации биологически активных метаболитов и инактивированных клеток пробиотического штамма Bacillus subtilis SA49 с растворимыми короткоцепочечными фруктоолигосахаридами в коррекции симптомов кишечной диспепсии у пациентов с целиакией, длительно соблюдающих безглютеновую диету, с учетом возрастных особенностей клинического течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента с подтвержденной целиакией, длительно соблюдавшие безглютеновую диету. Пациенты получали комплекс, содержащий биологически активные метаболиты и инактивированные клетки Bacillus subtilis SA49 в сочетании с растворимыми короткоцепочечными фруктоолигосахаридами. До и после курса коррекции оценивали выраженность кишечной диспепсии, показатели копрограммы и состав микробиоты толстой кишки. При интерпретации результатов учитывали ранее установленные возрастные особенности клинических и морфологических проявлений целиакии у взрослых [1].

Результаты. После проведенной коррекции отмечено уменьшение выраженности симптомов кишечной диспепсии. В составе кишечной микробиоты увеличилось содержание Lactobacillus spp., Faecalibacterium prausnitzii и Akkermansia muciniphila, уменьшилось представительство Escherichia coli и Enterobacter spp., снизилась выраженность анаэробного дисбаланса. По данным копрологического исследования отмечены уменьшение амилореи и стеатореи, нормализация консистенции стула. Ранее проведенный анализ возрастных особенностей целиакии показал, что у пациентов 50 лет и старше преобладают симптомы кишечной диспепсии и чаще встречаются астеновегетативные нарушения; в этой возрастной группе также преобладали II-III степени выраженности хронического дуоденита

[1]. С учетом современных данных о повышенном риске старческой астении при целиакии [2] коррекция сохраняющихся диспепсических и нутритивно значимых нарушений представляет особый интерес для пациентов старшего возраста. Вместе с тем влияние исследованного комплекса непосредственно на нутритивный статус, саркопению и старческую астению в настоящем исследовании не оценивалось.

Выводы. У пациентов с целиакией, длительно соблюдающих безглютеновую диету, применение комплекса метаболитов и инактивированных клеток Bacillus subtilis SA49 с короткоцепочечными фруктоолигосахаридами сопровождалось уменьшением кишечной диспепсии, благоприятными изменениями состава кишечной микробиоты и улучшением копрологических показателей. Возрастные особенности целиакии и повышенный риск старческой астении определяют целесообразность персонализированного наблюдения пациентов старшего возраста с обязательной оценкой сохраняющихся гастроэнтерологических симптомов и нутритивного статуса. Необходимы проспективные исследования, непосредственно оценивающие влияние коррекции кишечных нарушений на саркопению, функциональный статус и синдром старческой астении.

Библиографический список

1. Орешко Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2008.

2. Zylberberg H.M., Lebwohl B., Söderling J., et al. Older Adults With Celiac Disease Are At Increased Risk of Frailty: A Nationwide Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2025;120(7):1636-1644. doi:10.14309/ajg.0000000000003217.

3. Al-Toma A., Zingone F., Branchi F., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. United European Gastroenterol J. 2025;13(10):1855-1886. doi:10.1002/ueg2.70119.

4. Al-Toma A., Branchi F., Zingone F., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 2: Management, Follow-Up, and Complex Disease Courses. United European Gastroenterol J. 2026;14(2):e70195. doi:10.1002/ueg2.70195.

ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛИНЕЗОЛИДА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Г.А.Пуцман, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, М.С. Ченкуров
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Недоношенные новорожденные — одна из крайних возрастных групп пациентов, которые всегда особенно чувствительны к любой проводимой терапии. [1] Количество таких новорожденных стабильно растет каждый год, ввиду развития медицинских технологий выхаживания и медицинской помощи в целом, а также повышения среднего возраста рожающих женщин [2]

Несмотря на все возможные технологии, летальность от инфекционно-воспалительных заболеваний в неонатальном периоде остается стабильно высокой, составляя около 55 % младенческой и 70 % ранней неонатальной смертности [3], при этом наибольшее количество таких пациентов отмечено в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Высокая инвазивность проводимых процедур обуславливает высочайший риск присоединения бактериальной нозокомиальной инфекции любых локализаций [4], в структуре которых важную роль играет грамположительная флора (Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp.). Подбор наилучшей терапии данных инфекций остается глобальной проблемой. Применение ванкомицина — наиболее известного и широко применяемого антибиотика гликопептидного ряда, ограничивает его нефротоксичность. Частой альтернативой ванкомицину является линезолид — препарат из группы оксазолидинов. Он менее токсичен, тем не менее и менее изучен — известно крайне ограниченное число фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) исследований в популяции новорожденных, а в особенности — недоношенных новорожденных.

Цель исследования. Изучение ФК и разработка ФК/ФД модели линезолида для недоношенных новорожденных по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Материалы и методы. В ФК/ФД анализ были включены данные терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) 27 недоношенных

новорожденных, с учётом повторного проведения процедуры ТЛМ — всего 27 процедур и 54 измерения концентрации линезолида. Определение концентраций линезолида в плазме крови пациентов проводилось по ранее разработанной методике определения концентрации линезолида методом ВЭЖХ-УФ на базе учебно-научной лаборатории по изучению безопасности лекарственных средств кафедры общей и клинической фармакологии РУДН в ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»

Результаты.

В ФК/ФД анализ были включены данные ТЛМ 27 недоношенных новорожденных — всего 27 процедур и 54 измерения концентрации линезолида. Демографические данные: гестационный возраст (ГВ) — 27,3 ± 3,56, из них экстремально ранние роды — 15 пациентов (55,6 %), очень ранние роды — 12 пациентов (44,4 %); постнатальный возраст (ПНВ) — 4,49 ± 3,23 недели; постконценптуальный возраст (ПКВ) — 4,75 ± 1,11; масса тела — 1,475 ± 0,38 кг; рост — 37,22 ± 3,81 см; креатинин — 58,64 ± 17,8; площадь поверхности тела, BSA — 0,116± 0,0203 м2

Для основных полученных нами ФК-параметров в популяции недоношенных новорожденных наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации был в пределах 42 — 89 %), что больше, чем в большинстве опубликованных исследований у взрослых и детей. В соответствии с результатами обзора [5] по результатам популяционных ФК/ФД исследований у детей межиндивидуальная вариабельность для клиренса (Cl) и объема распределения (Vd) была оценена как 38.7 % (37–52.5 %) и 32 % (28.1–55.8 %)

Оценка медианного значения объема распределения 0,783 л в исследовании [6] была несколько ниже нашей оценки — 1,25 л. Распределение постнатального возраста было ближе к распределению в исследовании [7] (медианы = 24 дня). Во всех исследованиях значения ПНВ были больше 7 дней. В нашем исследовании минимальное значение ПНВ = 16 дней, в остальных исследованиях минимальное значение ПНВ = 8 дней. Объем распределение линезолида в среднем больше у недоношенных новорожденных с меньшим ГВ из-за известных различий соотношения общей жидкости организма и массы тела, у экстремально и глубоко недоношенных новорожденных [6].

В ходе исследования нами были установлены следующие важные ковариаты для ФК показателей:

- Для Cl значимыми ковариатами были масса тела, BSA и ПКВ
- Для Vd — масса тела и BSA
- Для константы элиминации (Kel) — масса тела, BSA, ПНВ и ПКВ

Эти результаты согласуются с ковариационными моделями, полученным в работах [6,7].

С целью оценки индивидуальных значений ФК-параметров были также получены оценки основного ФК/ФД показателя — площади под ФК кривой

в течение суток терапии (AUC0-24), при этом в 4 (14,8 %) случаях значения AUC0-24 превышали границу, рекомендованную для безопасной терапии, что, тем не менее, не сопровождалось развитием побочных эффектов.

Чтобы определить эмпирический режим дозирования линезолида были рассчитаны индивидуальные значения ФК/ФД параметров — AUC0-24/МПК и %T>МПК для разных предполагаемых значений МПК (1, 2, 4 мг/л).

Для значения МПК = 1 мг/л практически во всех случаях полученные оценки ФК/ФД показателей находятся внутри рекомендованных диапазонов. Для МПК = 2 мг/л в 17 (63,0 %) и для МПК = 4 мг/л в 25 (92,6 %) показатель AUC0-24/МПК был ниже 100. Это совпадало с результатами симуляционного исследования Thibault и соавторов [7].

Значения остаточной концентрации были в рекомендованном диапазоне только в 13 (48,1 %) случаях, остаточные концентрации были ниже 2 мг/л в 5 (18,5 %) случаях, выше 7 мг/л — в 9 (33,3 %) случаях, что подтверждает высокую вариабельность фармакокинетических параметров препарата. Тем не менее, в нашем исследовании не было выявлено связи высоких остаточных концентраций с побочными явлениями. Однако, было выявлено 3 случая тромбоцитопении. При этом следует отметить, что они были выявлены у пациентов, Cmax линезолида которых была в диапазоне 8,25 — 8,7 мг/л, тогда как, по данным литературы, гематологические побочные эффекты обычно развивались при остаточных концентрациях выше 9 мг/л. Необходимо учитывать этот факт и отметить, что развитие тромбоцитопении может отмечаться уже при достижении Cmax — 8,25 мг/л — это может быть особенностью профиля безопасности линезолида у недоношенных новорожденных Выводы. Наблюдаемые расхождения в режимах дозирования, считающихся в разных ФК/ФД исследованиях оптимальными для недоношенных новорожденных, свидетельствуют в пользу применения стандартных режимов только для индивидуализации начального режима дозирования на основе ковариат пациента. Дальнейшие корректировки желательно проводить с использованием процедуры ТЛМ.

Библиографический список

1. Характеристика недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела : прогноз и пути решения проблемы / А. Н. Рыбалка, В. А. Заболотнов, А. А. Зиядинов, З. С. Румянцева // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2-1. — С. 200-204. — EDN TFCKET

2. Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детерминация. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз, 2020, т. 13, № 5, с. 200–217. DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12

3. Л. П. Суханова, М. С. Скляр. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Социальные аспекты здоровья населения. — 2007. — № 4.

4. М. В. Кушнарева, Г. М. Дементьева, Е. И. Шабельникова [и др.]. Инфекция мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных // Практика педиатра. — 2020. — № 4. — С. 28-32

5. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. Clin Pharmacokinet. 2022 Jun;61(6):789-817. doi: 10.1007/s40262-022-01125-2. Epub 2022 Jun 14. Erratum in: Clin Pharmacokinet. 2023 Sep;62(9):1331. doi: 10.1007/s40262-023-01295-7.

6. Duan L-f, Li J-j, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid in Chinese premature neonates: a population pharmacokinetic analysis and dosage optimization. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Nov 6;68(11):e0114824. doi:10.1128/aac.01148-24.

7. Thibault C, Kassir N, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. Pediatr Infect Dis J. 2019 Jan;38(1):82-88. doi: 10.1097/INF.0000000000002067.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ АТРОПИНА ИЛИ ИПРАТРОПИЯ БРОМИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У КРЫС

Е.В. Рагузин, А.В. Домантович

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Ипратропия бромид и атропин являются антагонистами мускариновых рецепторов ацетилхолина, однако занимают противоположные позиции в клиническом спектре антихолинергических препаратов. Так, атропин — природный алкалоид, выделяемый из красавки обыкновенной, а ипратропия бромид — синтетическое четвертичное аммониевое производное атропина, разработанное с целью сохранения бронхолитического действия на гладкую мускулатуру бронхов, устранив при этом большинство побочных эффектов, которые ограничивали применение атропина в качестве препарата для ингаляционного применения. [1, 2]

Сравнение этих препаратов показывает, как одно единственное структурное изменение, превращение третичного амина в постоянно заряженную четвертичную аммониевую группу, способно радикально изменить

клинический профиль, оставив его фундаментальную рецепторную фармакологию практически неизменной. [3] Однако данных о парентеральном введении ипратропия бромида и оценке его влияния на показатели функции внешнего дыхания в доступной литературе недостаточно, что и являлось целью настоящего исследования.

Цель исследования — оценить показатели функции внешнего дыхания у крыс при однократном внутримышечном введении атропина или ипратропия бромида.

Материалы и методы исследования.

Исследование проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г (питомник «Рапполово», Ленинградская обл.) в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н). Животных рандомно разделили на четыре группы по шесть особей в каждой: первая группа — интактная, вторая группа — контроль, остальные — опытные. Животным группы контроль в/м вводили дистиллированную воду, а крысам опытных групп — атропин или ипратропия бромид. Препараты вводили в виде водных растворов из расчёта 0,1 мл на 100 г веса животных.

Показатели функции внешнего дыхания исследовали методом плетизмографии (Emka, Франция) с регистрацией дыхательного (ДО) и минутного объёма дыхания (МОД), частоты дыхания (ЧД), интегрального показателя бронхоконстрикции (Penh), скорости (Свдох) и времени вдоха (tвдох), скорости (Свыдох), времени (tвыдох) и объёма выдоха (Овыдох), а также пауз после вдоха (Пвдох) и выдоха (Пвыдох) через 2, 15, 30, 60 и 180 мин после введения холинолитиков или дистиллированной воды. Общий срок наблюдения за животными составил 14 сут. Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 10.

Результаты исследования.

Проведённый анализ показателей внешнего дыхания не выявил значимых отличий между Свдох, Свыдох, ДО, Овыдох после в/м введения атропина или ипратропия бромида. Значения данных показателей находились в пределах физиологической нормы.

Наиболее выраженное влияние на дыхательную систему оказало в/м введение ипратропия бромида. При исследовании через 15 мин регистрировали увеличение tвыдох на 31 % относительно группы контроля. Повышение tвыдох сопровождалось значительным снижением ЧД на 21 % по сравнению с группой контроля. Через 30 и 60 мин значения ЧД оставались на низком уровне, но соответствовали диапазону фоновых значений. В группе животных после в/м введения атропина изменений в рассматриваемых показателях не отмечено.

При исследовании через 30 мин в группе животных после введения ипратропия отмечено снижение МОД на 38 % по сравнению с группой

контроля. Восстановление МОД до фоновых значений регистрировали через 180 мин после введения ипратропия бромида. Аналогичная тенденция отмечена в группе животных после введения атропина, значение показателя через 180 мин оставалось на низком уровне относительно группы контроля (44,2 %) и группы животных после в/м введения ипратропия бромида (30,4 %).

Атропин и ипратропия бромид значимо снизили значения показателя Penh. Так, через 60 мин после в/м введения ипратропия снижение показателя составило 33 %, тогда как в группе после введения атропина значимое значение показателя на 44 % зарегистрировали только через 180 мин.

Основные показатели внешнего дыхания крыс-самцов в абсолютных величинах после однократного внутримышечного введения атропина или ипратропия бромида представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Влияние однократного внутримышечного введения атропина или ипратропия бромида на показатели внешнего дыхания крыс-самцов (n=6)

Срок регистрации показателей, мин	**Время вдоха, мс**	**Время выдоха, мс**	**Дыхательный объём, мл**	**Минутный объём, мл/мин**	**Частота дыхания, ед/мин**	**Penh, ед.**
Контроль						
15	206,0±9,0	255,7±9,0	0,8±0,03	110,1±3,1	133,2±2,8	1,1±0,05
30	184,8±3,5	238,3±10,9	0,7±0,06	115,6±4,6	137,5±2,8	0,9±0,12
60	186,5±2,9	244,0±9,2	0,8±0,07	113,4±5,6	137,9±4,5	0,8±0,13
180	196,3±6,6	243,7±14,6	0,7±0,08	84,5±5,8	125,0±8,1	0,8±0,09
Атропин						
15	192,8±6,6	247,6±18,9	0,7±0,05	85,9±3,8 #	132,4±5,8	0,7±0,04 #
30	204,5±8,0	270,8±9,2	0,7±0,07	78,2±4,4	127,0±2,9	0,7±0,13
60	189,8±6,8	255,1±10,2	0,6±0,05	78,9±4,6 #	135,7±6,6	0,6±0,05
180	203,9±6,9	276,9±13,38	0,6±0,08	71,8±7,5	113,1±9,4	0,5±0,09
Ипратропия бромид						
15	204,7±8,5	334,2±19,1#	0,8±0,06	109,4±9,8	104,9±5,2 #	0,7±0,08
30	214,5±5,3#	288,8±14,5	0,7±0,02	72,2±3,4#	107,2±3,5#	0,7±0,06

Срок регистрации показателей, мин	Время вдоха, мс	Время выдоха, мс	Дыхательный объём, мл	Минутный объём, мл/мин	Частота дыхания, ед/мин	Penh, ед.
60	214,7±4,2#	293,6±5,2#	0,8±0,10	80,6±7,7	112,6±5,4	0,6±0,06
180	199,5±7,1	269,5±9,9	0,7±0,09	103,2±7,4&	123,6±3,8	0,6±0,06
Примечание: # — различия с показателями группы контроль значимы, p<0,05; & — различия с показателями группы атропин значимы, p<0,05.						

Выводы:

1. Установлено, что однократное внутримышечное введение ипратропия бромида или атропина, оказывает влияние на показатели функции внешнего дыхания в эксперименте на крысах, что обуславлено их конкурентным холинолитическим действием на М3 холинорецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей.
2. Бронходилятирующее действие ипратропия бромида наступает быстрее в сравнении с атропином при их однократном внутримышечном введении, что может быть использовано при всесторонней оценке создания рецептур для профилактики и лечения отравлений нервно-паралитическими ядами ввиду отсутствия влияния ипратропия на ЦНС.

Библиографический список

1. Тюнин М.А. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями/ М.А. Тюнин1 , Н.Г. Венгерович1 , А.М. Сарана2 и др. // Токсикологический вестник №2 (125) — 2014 — с. 16-21.

2. Ali R., Jain G.K., Iqbal Z., Talegaonkar S., Pandit P., Sule S., Bhatnagar A. Development and clinical trial of nano atropine sulfate dry powder inhaler as a novel organophosphorous poisoning antidote. Nanomedicine. 2009; 5:55–63.

3. Ensing K, de Zeeuw RA, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJ. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol. 1989;36:189–194. doi: 10.1007/BF00609193.

МОНИТОРИНГ ЗАКУПОК И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ В ДИНАМИКЕ ШЕСТИЛЕТИЯ

А. А. Разумовская, С. Г Фоминых, Т. Ф. Соколова, Л. В. Шукиль, А.А. Бойков, Л.В. Трубина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Актуальность темы. Противомикробные препараты являются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств в многопрофильном стационаре [1, 2]. Их широкое применение привело к распространению полирезистентной флоры, устойчивой к большинству препаратов антимикробной химиотерапии [3]. Поэтому выбор эффективной противомикробной терапии становится сложной задачей, особенно в условиях ограниченных государственных бюджетов [4]. Оптимизации рационального применения противомикробных средств способствует оценка клинико-экономической эффективности с использованием фармакоэкономических методов [5]. Анализ релевантных публикаций выявил, что опыт проведения фармакоэкономических исследований в области применения антибактериальных препаратов ограничен [4].

Цель. Провести мониторинг закупок и использования антибактериальных препаратов в многопрофильном стационаре в динамике последнего шестилетия методом ABC/VEN-анализа.

Материалы и методы. ABC/VEN-анализ проведен на базе многопрофильного стационара г. Омска БУЗОО ГК «БСМП №1», включающего 33 отделения, в том числе терапевтического и хирургического профиля, службы реанимации. Методами ABC и VEN-анализа проанализированы данных электронных накладных аптеки стационара за 2020–2025 гг. с определением эффективности расходов на медикаменты, объема затрат на антибактериальные препараты среди общих затрат на лекарственные средства, с изучением и оценкой структуры закупок антибактериальных препаратов, их спектра и количества. Методом ABC-анализа ретроспективно оценили материальные затраты на лекарственные средства в динамике 6-летнего периода. Данный метод позволяет распределить закупаемые препараты на 3 группы (A, B и C) по степени их вклада в общий объем затрат. Группа A включала наиболее затратные лекарственные средства, на которые приходилось до 80 % всех финансовых затрат. Умеренно затратные препараты, требующие 15 % от общего объема финансирования, вошли в группу B. Группа C включала малозатратные препараты, до 5 % затрат. Методом

VEN-анализа оценивали жизненную важность лекарственных препаратов разделив их на три категории: V — жизненно-важные (vital), E — необходимые (essential), N — неважные (non-essential).

Результаты работы. Анализ динамики закупок и применения противомикробных средств в течение 6 летнего периода (2020-2025) показал, что доля затрат на антибактериальные препараты среди общих затрат на лекарственные средства уменьшилась. Так, в течение первых 4 лет изученного 6-летнего периода с 2020г. по 2023 г. процент затрат в данном секторе в среднем составил 31,3 %, а в 2023г. достиг максимальных величин за весь период исследования — 34,1 %. Затем расходы на антибактериальные средства стали снижаться: в 2024 г. Они составили 20,2 %, в 2025г. — 17,8 %. Вероятно, высокая доля закупок химиотерапевтических средств в период с 2020 г. по 2023 г. связана с пандемией ковид и дополнительными расходами не только на противовирусные препараты, но и противомикробные препараты, необходимые для лечения осложнений ковид. Аналогичная динамика прослеживалась и при анализе количества разных наименований лекарственных средств. Так, в первой половине исследуемого 6-летнего периода (2020 г. — 2022 г.) количество закупленных наименований антибактериальных средств колебалось в пределах 23 — 28, и большинство из них, согласно АВС анализу входило в группы А и С. В 2023 г., не смотря на наибольшую за весь период наблюдения долю затрат на приобретение антибактериальных препаратов, количество наименований противомикробных лекарственных средств сократилось до 18, и оставалось на этом уровне и в 2024 г. В 2025 г. перечень закупленных антимикробных средств расширился за счет добавления еще 5 позиций. При этом, доля затрат на антибиотики и синтетические химиотерапевтические средства в 2025 г. упала до минимума (17,8 % в 2025 г. против 34,1 % в 2023 г.). Это может быть связано с оптимизацией закупок за счет наиболее эффективных противомикробных препаратов и их более-менее равномерным распределением по группам А, В и С, с преимуществом для группы А. Согласно VEN-анализу антимикробные препараты были отнесены к жизненно-важным.

В спектр шестилетних закупок входили бета-лактамные антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Из пенициллинов закупались полусинтетические пенициллины широкого спектра действия и комбинированные пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз. И те, и другие приобретались в период с 2020 г. по 2023 г. Закупки ингибиторзащищенных пенициллинов проводились за счет средств группы А и В, ингибиторнезащищенных аминопенициллинов — группы С. В 2025 г. возобновились закупки только аминопенициллинов из средств группы С.

Более масштабно производились закупки цефалоспоринов, особенно III поколения. Цефалоспорины I поколения приобретались лишь в 2020 г. и 2025

г. за счет средств группы В. Цефалоспорины II поколения в период 6-летнего наблюдения не закупались. Цефалоспорины III поколения, как без антипсевдомонадной активности, так и с антипсевдомонадной активностью, комбинированные цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз закупались ежегодно, в основном за счет средств группы А, в отдельные годы — групп В и С. Закупки цефалоспоринов IV поколения проводились в 2020-2022, 2025 гг. — группа А. Карбапенемы приобретались ежегодно в течении 6 лет, всегда на средства группы А. Монобактамы были закуплены лишь в 2025 г. на средства группы С.

Макролиды II поколения, аминогликозиды III поколения, гликопептиды закупались каждый год, первые из средств группы С, вторые — в разные годы из групп А, С, В, третьи — из групп А и В. Закупка линкозамидов I поколения осуществлялась в 2021. Тетрациклины и хлорамфеникол приобретались в 2022 г. Приобретение антибиотиков разных групп (рифампицин, фосфомицин, тигециклин) на протяжение периода наблюдения чередовалось, и оплата производилась в основном из групп В и С.

Из синтетических антибактериальных средств активно закупались фторированные хинолоны 1, II и III поколения и оксазолидиноны. Респираторные фторхинолоны (II поколение) всегда приобретались на средства группы А, фторхинолоны 1 и III поколения — из групп В и С. Оксазолидиноны почти всегда из групп А, изредка, в отдельные годы из группы С.

Выводы. Согласно ABC/VEN-анализу структура закупок и эффективность использования бюджетных средств на антибактериальные препараты в многопрофильном стационаре БСМП №1 г. Омска в течение 6 лет, даже в условиях уменьшения денежные средства на лекарственное обеспечение в последние два года, была достаточно целесообразной, рациональной и гибкой.

В динамике исследования выделялся круг противомикробных препаратов, закупаемых стабильно из года в год: цефалоспорины III поколения, карбопенемы, фторхинолоны II поколения, гликопептиды. Эти препараты приобретались за счет средств группы А. В разные годы они дополнялись другими антибактериальными препаратами, с частичной заменой наименований, оплачиваемых из средств группы В, чаще группы С.

Библиографический список

1. Барканова О. Н., Реброва Е.В., Ильченко О. В., Шепелева Ю. Б., Кобец А. В. Анализ потребления антибактериальных препаратов в хирургических отделениях стационаров г. Волгограда в 2014 г // Вестник ВолгГМУ. — 2015. — Т.56, №4. — С. 40-43.

2. Разумовская А.А., Соколова Т.Ф., Калинина И.Ю., Фоминых С.Г.,

Байков А.А., Шукиль Л.В. ABC/VEN-анализ потребления антибактериальных препаратов в многопрофильном стационаре // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2026. — Т.28. — С. 68-69.

3. Руина О.В., Жукова О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Мельниченко О.В., Новикова Р.А., Гнучина Д.С., Хорошавина Е.С. Взаимосвязь потребления антибиотиков и локальной микробиоты // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 1. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29488.

4. Савинцева Д.Д., Сычев И.Н., Лазарева Н.Б. Фармакоэкономические исследования новых антибактериальных препаратов, активных против полирезистентных возбудителей // Фармация. — 2020. — Т. 69, №4. — С. 10–17. https://doi. org/10/29296/25419218-2020-04-02.

5. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16, №8. — С. 89–97

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Родионова, О.В. Макарова, С.В. Столов
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург

Распространенность метаболического синдрома увеличивается с возрастом и у лиц старше 60 лет составляет 40-50 % [1]. Лечение метаболического синдрома у пожилых пациентов является сложной задачей из-за возрастных изменений метаболизма, мультиорганного поражения и наличия множества сопутствующих заболеваний [2].

Цель работы — изучить методы лечения метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста.

Методы исследования. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации 90 больных старше 60 лет с метаболическим синдромом, которые находились на лечении в отделениях терапевтического профиля СПб ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн — Центре лечения жителей блокадного Ленинграда. Применялись документальный, статистический, аналитический и описательный методы исследования. Наличие

метаболического синдрома определялось согласно критериям, представленным в Концепции междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому (2025) [3]. Средний возраст пациентов составил 74,8±3,6 года. Женщин было 80 (88,9 %) человек, мужчин − 10 (11,1 %).

Результаты. У всех больных определялся смешанный фенотип метаболического синдрома (метаболическая синдемия), предполагающий сочетание более трех заболеваний. Сочетание трех компонентов имели 48,1 % больных, четыре компонента определены в 37,7 % случаев, пять компонентов выявлены у 11,7 % пациентов, шесть − в 2,6 % случаев. Преобладающей была третья (осложненная) стадия заболеваний, в связи с выраженной коморбидностью при ожирении и прогрессированием поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Наиболее частым компонентом метаболического синдрома была артериальная гипертензия, которая имелась у всех больных. Пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, большинство (90,8 %) − регулярно, однако в 5,2 % случаев отмечена низкая приверженность лечению и эпизодический прием лекарственных средств «по требованию».

Из антигипертензивных препаратов наиболее часто применяли бета-адреноблокаторы (70,1 %) и диуретики (48,1 %). Около трети пациентов использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (37,7 %) и блокаторы кальциевых каналов (31,2 %). Блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 12,9 %, такое же количество пациентов использовали агонисты имидазолиновых рецепторов. Альфа-адреноблокаторы получал один человек (1,3 %). Более, чем у трети пациентов (39 %) артериальная гипертензия была неконтролируемой, средние показатели систолического артериального давления составили 153,7±6,7 мм рт. ст., диастолического − 80,1±3,4 мм рт. ст. Ожирение или избыточную массу тела имели 88,3 % больных. Средний индекс массы тела равнялся 29,4±1,12 кг/м². Медикаментозное или хирургическое лечение ожирения не было отмечено ни в одном из случаев. Периодически соблюдали гипокалорийную диету 21 % больных без значимого положительного эффекта. Нарушения углеводного обмена выявлены у 48,1 % больных, в том числе сахарный диабет 2-го типа без значимых осложнений со стороны органов-мишеней − 20,8 %, с микро- и макрососудистыми хроническими осложнениями − 9,1 %, повышение уровня глюкозы натощак ≥5,6 ммоль/л — 18,2 % больных. Регулярную гипогликемическую терапию получали 19,5 % больных, наиболее часто применялись препараты сульфонилмочевины II поколения (14,3 %). Бигуаниды получали лишь 3,9 % больных, инсулинотерапию — 2,6 %. Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности >3,0 ммоль/л отмечено у 70,1 % (средний уровень − 4,96±0,5 ммоль/л), повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л — у 36,4 % (среднее значение

− 3,08±0,6 ммоль/л). Гиполипидемические препараты (статины, фибраты) были назначены 68,8% больных. Повышение уровня мочевой кислоты >360 мкмоль/л определено у 27,7% больных (среднее значение − 425±10,1 мкмоль/л). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме >2 мг/л диагностирован в 16,6% случаях. Нарушение функции почек имело место у 48,8% пациентов, лечение чаще было симптоматическим. В целом, фармакотерапия метаболического синдрома у лиц старше 60 лет включала назначение от 5 до 10 назначений лекарственных препаратов. Физические методы лечения применялись у 63,6% пациентов, наиболее часто назначались магнитотерапия (36,4%), а также массаж спины и конечностей (33,8%). Более чем у трети пациентов имелись противопоказания к назначению физиотерапевтических методик, связанные с наличием сопутствующей патологии, в основном со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы. Лечебная физкультура была назначена 79,2% пациентов в виде индивидуальных занятий в палате или в малых группах.

Выводы. Лечение метаболического синдрома у больных пожилого и старческого возраста чаще заключается в коррекции его отдельных компонентов. Фармакотерапия метаболического синдрома у пожилых лиц требует особой осторожности из-за высокого риска полипрагмазии, непредсказуемых лекарственных взаимодействий, нарушения функции почек и печени. Назначение физических методов лечения во многих случаях невозможно из-за выраженной коморбидной патологии, что ограничивает возможности медицинской реабилитации у этой категории больных. Лечение метаболического синдрома в гериатрической практике требует комплексного подхода, направленного на сохранение функционального и когнитивного статуса пациентов, социальную поддержку, психологическое сопровождение, а также строгое соблюдение принципов лекарственной безопасности для минимизации фармакологических рисков.

Библиографический список

1. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome// Curr Hypertens Rep. — 2018. — Vol.20. − №2. — P.12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z

2. Дудинская, Е.Н., Мачехина, Л.В., Онучина, Ю.С. Метаболический синдром у пожилых лиц// Российский кардиологический журнал. — 2025. — №30(1S). — С.6542. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6542

3. Шляхто, Е.В., Недогода, С.В., Бабенко, А.Ю. и др. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому// Российский кардиологический журнал. — 2025. − №30(1S). − С.6533. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6533

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ЭСКАЛАЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМИ КОМОРБИДНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

А.А. Савищева [1], К.О. Леонидова [2], Г.С. Маль [2]

[1] ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является одним из ключевых направлений вторичной профилактики у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно при сочетании с артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2 типа или ожирением [1, 2]. Несмотря на применение статинов, у значительной части пациентов сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, что обосновывает необходимость рациональной последовательной эскалации гиполипидемической терапии с включением эзетимиба и ингибиторов PCSK9 [3, 4].

Цель работы — оценить эффективность последовательной эскалации гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией в зависимости от ведущего коморбидного фенотипа, а также определить особенности динамики провоспалительных маркеров на фоне проводимого лечения.

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование. В исследование включены 200 пациентов 40-70 лет с ИБС, артериальной гипертензией и сохраняющимся уровнем ХС ЛПНП ≥1,4 ммоль/л после 4-недельного вводного периода приема аторвастатина 40 мг/сут. Пациенты были распределены на четыре группы по 50 человек: контрольная группа без сахарного диабета, хронической болезни почек и ожирения; группа с хронической болезнью почек 2-3 стадии; группа с сахарным диабетом 2 типа; группа с ожирением II степени.

Гиполипидемическая терапия проводилась по единому протоколу: на визите 0 к аторвастатину добавляли эзетимиб 10 мг/сут; на 4-й неделе при сохранении ХС ЛПНП ≥1,4 ммоль/л назначали ингибитор PCSK9. Длительность наблюдения составила 24 недели. Оценивали липидный спектр, интерлейкин-6, интерлейкин-8, высокочувствительный С-реактивный белок, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, уровень креатинина и расчетную скорость клубочковой фильтрации. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

После добавления эзетимиба к 4-й неделе отмечено достоверное снижение ХС ЛПНП во всех группах (p<0,001), однако 56 % пациентов не достигли целевого уровня. Потребность в назначении ингибитора PCSK9 различалась в зависимости от фенотипа: контроль -44 %, хроническая болезнь почек -48 %, сахарный диабет 2 типа -52 %, ожирение II степени — 68 % (p=0,042). К 24-й неделе целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л достигли 78,5 % пациентов. Максимальная частота достижения цели наблюдалась в контрольной группе (86 %), минимальная — при ожирении II степени (70 %; p=0,049).

Полученные данные свидетельствуют, что ожирение II степени ассоциируется с менее выраженным липидснижающим ответом и большей потребностью в тройной гиполипидемической терапии. Это может быть связано с инсулинорезистентностью, хроническим низкоинтенсивным воспалением, изменением метаболизма липопротеинов и более выраженной атерогенной дислипидемией. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек также сохранялся высокий риск недостижения целевого уровня ХС ЛПНП, что соответствует современным представлениям о необходимости ранней интенсификации терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска [2, 5].

На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика воспалительных маркеров. Наиболее выраженное снижение высокочувствительного С-реактивного белка отмечено у пациентов с хронической болезнью почек (-42,3 %; p=0,011), тогда как максимальное уменьшение интерлейкина-6 наблюдалось при сахарном диабете 2 типа (-38,7 %; p=0,017). Уровень интерлейкина-8 снижался во всех группах без значимых межгрупповых различий. Эти результаты подтверждают, что эффект гиполипидемической терапии у коморбидных пациентов не ограничивается снижением ХС ЛПНП, а может сопровождаться уменьшением выраженности системного воспаления [3, 4, 5].

Клиническая значимость полученных результатов состоит в возможности выделения пациентов, которым требуется более раннее назначение комбинированной гиполипидемической терапии. При ожирении II степени отсрочка перехода к тройной схеме может увеличивать период сохранения атерогенного липидного профиля, тогда как у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек целесообразен более частый лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения. Такой подход соответствует принципам рациональной фармакотерапии: выбор лекарственной комбинации должен определяться не только исходным уровнем ХС ЛПНП, но и клиническим фенотипом пациента.

Серьезных нежелательных явлений за период наблюдения не зарегистрировано. Незначительное транзиторное повышение активности печеночных ферментов отмечено у 3 % пациентов и не потребовало отмены терапии. Случаев клинически значимого повышения креатинфосфокиназы, острого

коронарного синдрома или выраженного ухудшения функции почек не выявлено. Полученные данные подтверждают благоприятный профиль безопасности последовательной эскалации гиполипидемической терапии при тщательном лабораторном контроле.

Практическим результатом исследования является подтверждение применимости единого алгоритма эскалации у пациентов с различной коморбидностью при сохранении возможности его персонализации. Учет ведущего фенотипа позволяет заранее прогнозировать вероятность недостижения цели, своевременно планировать интенсификацию лечения и повышать приверженность пациента за счет объяснения необходимости комбинированной терапии. Это особенно важно для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, у которых длительное сохранение ХС ЛПНП выше целевого уровня связано с неблагоприятным прогнозом.

Выводы. Последовательная эскалация гиполипидемической терапии с применением аторвастатина, эзетимиба и ингибитора PCSK9 является эффективной и безопасной у пациентов с ИБС и различными коморбидными фенотипами. Коморбидный фенотип влияет на вероятность достижения целевого уровня ХС ЛПНП и выраженность противовоспалительного ответа. Наибольшая потребность в ингибиторах PCSK9 выявлена при ожирении II степени, что обосновывает необходимость персонализированного подхода к рациональной фармакотерапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Библиографический список

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Visseren F.L.J. et al. European Heart Journal. 2021. Vol. 42. № 34. P. 3227-3337.

2. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. Lloyd-Jones D.M. et al. Journal of the American College of Cardiology. 2022. Vol. 80. № 14. P. 1366-1418.

3. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. O'Donoghue M.L. et al. Circulation. 2022. Vol. 146. № 15. P. 1109-1119.

4. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. Gaba P. et al. Circulation. 2023. Vol. 147. № 16. P. 1192-1203.

5. The efficacy of PCSK9 inhibitors on major cardiovascular events and lipid profile in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Imbalzano E. et al. European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy. 2023. Vol. 9. № 4. P. 318-327.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТКИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАСЕЛОМ И ЦИКЛОФОСФАМИДОМ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАСЕЛОМ И ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

А.А. Самуилова, Е.А. Солёнова, Е.В. Барсукова
БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Введение. Химиотерапия-ассоциированные когнитивные нарушения (CRCI) являются значимой проблемой современной медицины, поскольку могут отрицательно влиять на качество жизни, социальное и профессиональное функционирование пациентов, а также на дальнейшую приверженность к химиотерапии [1]. Они могут проявляться как субъективными (жалобы на снижение скорости обработки информации, концентрации внимания, оперативной памяти), так и объективными когнитивными расстройствами, в том числе — делирием. В общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП), применяемых для химиотерапии, описаны редкие нежелательные реакции в виде психических дисфункций. Однако, малое количество научных публикаций, описывающих CRCI, трудность определения природы когнитивных расстройств у онкологических пациентов предопределяют актуальность демонстрации клинического случая развития большого когнитивного расстройства у пациентки со злокачественным новообразованием молочной железы на фоне химиотерапии доцетакселом и циклофосфамидом.

Цель работы — привлечь внимание практикующих врачей к проблеме диагностики химиотерапия-ассоциированных когнитивных нарушений и их влияния на качество жизни пациентов и приверженность к лечению.

Материалы и методы. Проведено клиническое наблюдение за пациентом женского пола 72 лет с большим когнитивным расстройством, развившегося на фоне химиотерапии доцетакселом и циклофосфамидом злокачественного новообразования молочной железы. При изложении клинического случая данные пациентки обезличены. Обработка информации производилась в соответствии с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», а также после получения добровольного информированного согласия. С целью оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и развитием большого когнитивного расстройства использовались шкала Наранжо и алгоритм Karch F.E., Lasagna L.

Описание клинического случая. Пациентка Б. обратилась на прием к неврологу 12.08.2026 г. в сопровождении дочери, жалоб активно не предъявляла в виду отсутствия критики к своему состоянию. Из анамнеза заболевания, установлено, что с апреля 2026 г. пациентка состоит на диспансерном учете с диагнозом: «С50.1 Рак левой молочной железы pT2N2aM0G2 ст. IIIA. Люминальный В подтип. ICD-O: M8520/3, Lv-Pn-. 04.05.2026 Мастэктомия слева с БСЛУ + ПЛАЭ. Адъювантаная ХТ (DC) с 25.05.2026 по 27.07.2026. Отказ от продолжения АПХТ от 05.08.2026. Клиническая группа 2». Со слов дочери, с конца июля 2026 г., после 4 курса адъювантной химиотерапии (доцетаксел + циклофосфамид), отмечены быстро прогрессирующие снижение памяти, нарушение ориентировки, утрата навыков самообслуживания и использования бытовых предметов, трудности узнавания близких родственников, обеднение речи с нарушением называния предметов и определения их назначения. После каждого курса химиотерапии наблюдались забывчивость, бессонница, снижение слуха и зрения. После 4 курса появилась подозрительность, навязчивые идеи и отказ от продолжения химиотерапии. 08.08.2026 после эпизода генерализованного тонико-клонического судорожного приступа пациентка была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в медицинскую организацию по месту жительства, где были исключены острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма, отпущена домой.

Из особенностей объективного осмотра: продуктивному контакту не доступна, на вопросы не отвечает, инструкции выполняет после повторения и изображения. Дезориентирована в пространстве и времени. Экспрессивная речь малопродуктивная, затруднено называние предметов, логопенический вариант афазии, с элементами амнестической афазии. Результат оценка когнитивных функций по шкале MoCa — 0 баллов, что соответствует большому когнитивному расстройству.

Учитывая отсутствие в первичной медицинской документации, представленной дочерью пациентки, описания исходного статуса когнитивных функций, а также отсутствие результатов нейро-психологического тестирования по шкалам MoCa, MMSE, min-cog во время и после курсов химиотерапии, более объективная оценка взаимосвязи между развитием когнитивных нарушений и проведением химиотерапии у данной пациентки на момент осмотра 12.08.2026 г. не представлялась возможной. На основании вышеизложенного выставлен диагноз: «G30. Возможная болезнь Альгеймера. Большое когнитивное расстройство (MoCa тест = 0 баллов), выраженная апраксия, логопенический вариант афазии, делирий от 08.08.2026 г.».

Обсуждение. Произведена дифференциальная диагностика причин развития больших когнитивных нарушений с эпизодом делирия.

19.08.2026 г. выполнено МРТ головного мозга, по данным которого исключены признаки аутоимунного поражения ЦНС на фоне паранеопластического синдрома. Степень тяжести МР-признаков биполушарной атрофии оценивалась как 2 балла по шкале GCA, что не коррелировало с тяжестью клинического проявления когнитивного расстройства. По данным реестров ОХЛП [2], на фоне приема циклофосфамида нарушения сознания, головокружение, судороги, энцефалопатия могут развиваться редко. В качестве потенциальных механизмов нейротоксичности циклофосфамида в научной литературе описаны такие, как окислительный стресс, высвобождение провоспалительных цитокинов с последующим подавлением холинергической передачи за счет активации ацетилхолинэстеразы и нарушением баланса дофамин и серотонина, а также нейротрофического фактора роста [3]. У доцетаксела в ОХЛП отсутствуют данные о возможном развитии когнитивных нарушений. Однако имеются опубликованные результаты доцетакскел-индуцированных когнитивных нарушений у животных [4]. В ОХЛП отсутствуют данные о потенциальном межлекарственном взаимодействии между данными препаратами, приводящем к вышеописанным нарушениям. При этом описаны результаты исследования in vivo, в котором у мышей, получавших одномоментно доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел, наблюдалось значительное ухудшение пространственной памяти [5]. При оценке причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарство» у пациентки Б. установлено, что по шкале Наранжо результат составляет 5 баллов («вероятная»), по алгоритму Karch F.E., Lasagna L. — 1 балл («условная»), что не исключает, что большое когнитивное расстройство могло быть следствием развития нежелательной реакции на циклофосфамид и доцетаксел.

Выводы. В данном клиническом случае развитие тяжёлого когнитивного расстройства с делирием и судорогами имеет вероятную причинно-следственную связь с адъювантной химиотерапией доцетакселом и циклофосфамидом (5 баллов по шкале Наранжо), однако отсутствие исходного нейропсихологического тестирования не позволяет окончательно дифференцировать токсическую энцефалопатию от паранеопластического синдрома. Полученные данные подчёркивают необходимость обязательного нейропсихологического скрининга (MoCa, MMSE) до начала, во время и после химиотерапии у онкологических пациентов для своевременного выявления когнитивных нарушений и оптимизации тактики лечения. Отсутствие в ОХЛП данных о возможных когнитивных расстройствах требуют дальнейшего анализа данных фармаконадзора.

Библиографический список

1. Oliveira M.E.C. et al. Cognitive impairments associated with chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis and meta-regression Braz J Med Biol Res. 2023; 56:e12947. doi: 10.1590/1414-431X2023e12947.

2. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.regmed.ru/ (дата обращения: 26.08.2026).

3. Ibrahim K.M. et al. Molecular mechanisms underlying cyclophosphamide-induced cognitive impairment and strategies for neuroprotection in preclinical models. Mol Cell Biochem. 2024 Aug;479(8):1873-1893. doi: 10.1007/s11010-023-04805-0.

4. Liu P. et al. Docetaxel-induced cognitive impairment in rats can be ameliorated by edaravone dexborneol: Evidence from the indicators of biological behavior and anisotropic fraction. Front Neurosci. 2023 Apr 3;17:1167425. doi: 10.3389/fnins.2023.1167425.

5. Brown T. et al. Cognitive impairment resulting from treatment with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide. Brain Res. 2021 Jun 1;1760:147397. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147397.

«ТРОЙНАЯ» ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ (БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ)

Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, А.С. Мещерякова, Е.В. Лешенкова, С.Н. Евтюшкина, И.В. Цуканова, А.А. Знахуренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель: Выявить частоту использования и терапевтические возможности «тройной» ингаляционной терапии, включающей ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС)+ длительно действующие β2-адреномиметики (ДДБА)+ антихолинергических препаратов длительного действия (ДДХА) в виде фиксированных и свободных комбинаций у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: в 2020-2026 гг. обследованы 302 амбулаторных пациента (мужчин 38 %, возраст 18-80 лет, средний возраст 52 года) с БА, 103 больных ХОБЛ (мужчин 83 %, возраст 43-81 год, средний возраст 67 лет) и 45 пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (мужчин 60 %, возраст 39-78 лет, средний возраст 58 лет).

Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph). На автоматическом гемоанализаторе определялся уровень эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) и на хемилюминесцентном газоанализаторе оценивался уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) (Logan-4100, Великобритания). Атопический статус пациентов подтверждался при положительном тесте уколом (размер волдыря ≥3 мм) либо при выявлении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) (>0,35 kU) по меньшей мере на один ингаляционный аллерген. Контроль БА оценивался при помощи русскоязычной версии теста ACQ-5. Влияние ХОБЛ на жизнь пациентов определялось согласно CAT-тесту. Оценка качества жизни производилась с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

Оценивался объем регулярно применяемой терапии: ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС), использование длительно действующих β2-адреномиметиков (ДДБА), антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ), системные глюкокортикоиды (СГКС), а также применение препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) (Омализумаб, Меполизумаб, Бенрализумаб, Дупилумаб, Тезепелумаб). При использовании «тройной» ингаляционной терапии отдельно учитывались фиксированные (ИГКС/ДДБА/ДДАХ) и свободные комбинации (ИГКС/ДДБА+ДДАХ, ДДБА/ДДАХ+ИГКС или ИГКС+ ДДБА+ДДАХ).

С помощью проведенных клинико-функциональных и лабораторных методов были уточнены степень тяжести астмы и ХОБЛ, определены фенотипы и эндотипы заболеваний. Критериями Т2-эндотипа считали ЭОЗ ≥150 кл/мкл и/или FeNO ≥20 ppb и/или наличие аллергии (GINA 2025), при отсутствии этих критериев признавался не-Т2-эндотип БА или ХОБЛ («Т2-low»).

Результаты: «Тройная» ингаляционная терапия ИГКС, ДДБА и ДДАХ применялась у 43 % больных БА, 79 % пациентов с ХОБЛ ($p<0.001$) и в 78 % случаев ($p<0.001$) при сочетании астмы и ХОБЛ. При этом фиксированная тройная комбинация (ИГКС/ДДБА/ДДАХ) чаще использовалась при ХОБЛ (47 %), чем при БА (22 %, $p<0.001$) и сочетании астмы и ХОБЛ (31 %, $p>0.05$). Свободные комбинации (ИГКС/ДДБА+ДДАХ и ДДБА/ДДАХ+ИГКС) у пациентов с БА применялись в 78 % и 0 % случаев с тройной ингаляционной терапией, при ХОБЛ — в 38 % и 15 % и при сочетании астмы и ХОБЛ — в 69 % и 0 % случаев, соответственно. Использования трех отдельных ингаляционных устройств (ИГКС+ДДБА+ДДАХ) выявлено не было.

Среди получавших «тройную» ингаляционную терапию больных изолированной БА легкой степени тяжести не было выявлено, 31 % пациентов имели среднюю степень тяжести и 69 % страдали тяжелой астмой. При сочетании БА и ХОБЛ у 6 % больных имелась среднетяжелая и у 94 % — тяжелая астма. Среди больных изолированной ХОБЛ, применявших тройную комбинированную ингаляционную терапию, у 20 % было диагностировано среднетяжелое течение заболевания и у 80 % — тяжелое и крайне тяжелое течение. Помимо «тройной» терапии, когда-либо получали ГИБТ 42 % больных БА, 14 % пациентов с ХОБЛ и 46 % обследованных с сочетанием астмы и ХОБЛ. Зависимыми от СГКС были 8 % больных БА и 9 % с одновременным наличием БА и ХОБЛ; среди пациентов с изолированной ХОБЛ постоянно применявших системные стероиды не было.

Средняя частота обострений в течение предшествующего года до назначения «тройной» ингаляционной терапии составила 1,1 (0-10) при БА, 1,9 (0-4) при ХОБЛ ($p<0.001$ относительно БА) и 2,1 обострения (0-8) при сочетании астмы и ХОБЛ ($p<0.001$ относительно БА). Неконтролируемое течение астмы (ACQ-5≥1,5 баллов) отмечено в 74 % случаев изолированной БА и 81 % при сочетании с ХОБЛ. CAT-тест более 10 баллов имелся у 92 % изолированной ХОБЛ и 94 % в сочетании с астмой. У всех пациентов, получавших тройную ингаляционную терапию, отмечено низкое качество жизни согласно общему баллу вопросника SGRQ: 44, 47 и 49 баллов при БА, ХОБЛ и сочетании астмы с ХОБЛ, соответственно.

Частота выявленной атопии составила 67 % при БА, 7 % при ХОБЛ ($p<0.001$ относительно БА) и 47 % при одновременном наличии БА и ХОБЛ ($p<0.05$ относительно БА). Доля пациентов с ЭОЗ≥150 кл/мкл была больше у больных астмой изолированной (78 %) и в сочетании с ХОБЛ (76 %), чем при изолированной ХОБЛ (56 %, ($p<0.01$). Встречаемость FeNO≥20 ppb составила 46 % при БА, 41 % при сочетании астмы и ХОБЛ и 0 % ($p<0.001$) при ХОБЛ. Как минимум один из критериев Т2-эндотипа был выявлен у 91 % больных БА, 89 % пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ и 58 % больных изолированной ХОБЛ ($p<0.001$), получающих «тройную» ингаляционную терапию. Активно курили/были бывшими курильщиками 100 % пациентов с ХОБЛ (34 %/66 %) и сочетанием астмы и ХОБЛ (60 %/40 %), 45 % больных БА (18 %/28 %).

Заключение: «тройная» ингаляционная терапия (ИГКС, ДДБА, ДДАХ) применяется у наиболее тяжелых пациентов с обструктивными заболеваниями легких (БА и ХОБЛ). В большом числе случаев у этих больных выявляется Т2-эндотип заболевания. С целью повышения приверженности лечению следует чаще применять фиксированные «тройные» комбинации ингаляционных препаратов (ИГКС/ДДБА/ДДАХ).

Библиографический список

1. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. 2024. 204 с. [Электронный ресурс]. URL: https://cr. minzdrav.gov.ru/recomend/359_3.

2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» / Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Российское респираторное общество. 2024. 91 с. [Электронный ресурс]. URL: https://cr. minzdrav.gov.ru/recomend/603_3.

3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2026. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2026/05/GINA-2026-Full-Report-2026-WMS.pdf

4. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы. Медицинский Совет. 2024;(20):52-59. https://doi.org/10.21518/ms2024-461.

5. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю., Салахова И.Н. Тройная ингаляционная терапия: от свободного сочетания к фиксированной комбинации. Практическая пульмонология. 2020; (2): 42-49. EDN LYHJME.

6. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206/

7. Rayner D.G. et al. Triple therapy vs dual inhaler therapy for moderate-to-severe asthma: an updated systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2025; 135 (3):278-286.e11. DOI: 10.1016/j.anai.2025.06.011.

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

П.А. Соболевская [1], В.А. Черешнев [2], Л.П. Чурилов [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский институт, Санкт-Петербург

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) традиционно рассматривается как органоспецифическое аутоиммунное заболевание, однако его клинические проявления не ограничиваются исключительно нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ). У пациентов с АИТ описан широкий спектр психоневрологических нарушений — от когнитивных и аффективных расстройств до редких тяжелых состояний, например, энцефалопатии Хашимото [1]. Механизмы их формирования окончательно не установлены, однако взаимодействие иммунной, эндокринной и нервной систем позволяет рассматривать психоневрологические проявления АИТ в контексте нарушения нейроиммуноэндокринной регуляции.

Цель исследования — изучить механизмы нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите на основании комплексной оценки иммунологических и эндокринных показателей и их взаимосвязей с клиническими проявлениями.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 человек в возрасте 18–75 лет, разделенных на три группы: 1) АИТ — 103 пациента с АИТ без психических расстройств; 2) АИТ+ПР — 33 пациента с АИТ в комбинации с психическими расстройствами; 3) КО — 33 человека без АИТ и психических расстройств. Проводили комплексное клиническое обследование, а также инструментальные (ультразвуковое исследование ЩЖ) и лабораторные исследования. Определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных тиреоидных гормонов (FT3 и FT4), пролактина (ПРЛ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к α-енолазе (АТ-ЕНО1), антинейрональных антител. Исследовали цитокиновый профиль, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, включая количественные и фенотипические характеристики Т-фолликулярных хелперов (Tfh),Т-хелперов 17 (Th17) и Т-регуляторных (Treg) клеток. Проводили анализ взаимосвязей иммунологических и эндокринных показателей с клинической симптоматикой.

Результаты. Все участники исследования находились в состоянии эутиреоза. Несмотря на межгрупповые различия по уровню FT4, его значения оставались в пределах референсного диапазона, что не позволяет объяснить выявленные психоневрологические и иммунологические особенности выраженным нарушением функции ЩЖ.

У пациентов с АИТ и психическими расстройствами определялись высокие концентрации антитиреоидных антител, однако их взаимосвязи с отдельными психопатологическими проявлениями не соответствовали прямой зависимости между выраженностью тиреоидной аутоиммунной реактивности и клинической симптоматикой. В то же время у пациентов с психическими расстройствами были повышены концентрации АТ-ЕНО1, рассматриваемых как потенциальные иммунологические маркеры энцефалопатии Хашимото [2]; их уровень статистически значимо был взаимосвязан с фобической симптоматикой (β=1,31; p=0,041). У отдельных пациентов

с АИТ и психическими расстройствами также выявлялись антитела к нейрональным антигенам, включая NMDAR и GABABR.

У пациентов с АИТ и психическими расстройствами выявлено увеличение общей популяции и уровня интерлейкина -21 (IL-21), а также дисбаланс субпопуляционного состава Tfh, характеризующийся снижением Tfh2 и увеличением дважды позитивных (DP) Tfh. Изменения сопровождались повышением уровней IL-21, IL-5 и IL-13, что отражает активацию гуморального иммунного ответа [3]. Кроме того, выявлено увеличение доли CXCR3-позитивных Tfh центральной памяти, положительно коррелировавшей с уровнем антител к тиреоглобулину. Полученные данные позволяют предположить возможное участие процессов направленной миграции Tfh-клеток в формировании нейроиммуноэндокринных нарушений при АИТ [4].

У пациентов с АИТ независимо от наличия психических расстройств выявлено повышение уровня хемокина CCL20 при отсутствии различий в содержании Th17 и Treg в периферической крови. Такое сочетание изменений может свидетельствовать о перераспределении CCR6-позитивных иммунных клеток в ткань ЩЖ и позволяет предполагать участие CCL20-опосредованных механизмов миграции в формировании локального воспаления при органоспецифическом аутоиммунном процессе [5].

Наряду с иммунологическими изменениями у пациентов с АИТ и психическими расстройствами выявлено повышение уровня пролактина, статистически значимо связанное с отдельными проявлениями психопатологической симптоматики, в том числе галлюцинаторными и бредовыми симптомами. Однако выявленная гиперпролактинемия не могла быть полностью объяснена приемом антипсихотических препаратов, что позволяет предполагать участие других пролактин-зависимых механизмов в формировании нейроиммуноэндокринных нарушений при АИТ [6].

Выводы. У пациентов с АИТ и психическими расстройствами выявлен комплекс взаимосвязанных иммунологических и эндокринных изменений, включающий повышение уровня аутоантител, в том числе к α-енолазе, активацию Tfh-клеточного звена, дисбаланс субпопуляций Tfh, изменение цитокинового профиля и повышение уровня пролактина. Ассоциации антител к α-енолазе и пролактина с психопатологической симптоматикой указывают на возможное участие гуморальных и нейроэндокринных механизмов в формировании психоневрологических нарушений при АИТ. Повышение CCL20 при отсутствии изменений содержания Th17- и Treg-клеток в периферической крови может отражать участие механизмов направленной миграции иммунных клеток в поддержании локального аутоиммунного воспаления. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать выявленные изменения как проявления дисфункции единой нейроиммуноэндокринной регуляторной сети при АИТ.

Библиографический список

1. Croce, L. Hashimoto's encephalopathy: an endocrinological point of view / L. Croce, M. Dal Molin, M. Teliti, M. Rotondi // Frontiers in Endocrinology. — 2024. — Vol. 15. — Hashimoto's encephalopathy. — P. 1367817.

2. Ochi, H. Proteomic analysis of human brain identifies α-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy / H. Ochi, I. Horiuchi, N. Araki [et al.] // FEBS Letters. — 2002. — Vol. 528. — № 1. — P. 197-202.

3. Choi, J. Cytokines in Follicular Helper T Cell Biology in Physiologic and Pathologic Conditions / J. Choi, S. Crotty, Y.S. Choi // Immune Network. — 2024. — V. 24, № 1. — P. e8.

4. Rubinstein, A. CXCR3-Expressing T Cells in Infections and Autoimmunity / A. Rubinstein, I. Kudryavtsev, N. Arsentieva [et al.] // Frontiers in Bioscience-Landmark. — 2024. — Vol. 29. — № 8. — P. 301.

5. Gómez-Melero, S. CCR6 as a potential target for therapeutic antibodies for the treatment of inflammatory diseases / S. Gómez-Melero, J. Caballero-Villarraso // Antibodies. — 2023. — Vol. 12. — № 2. — P. 30

6. Borba, V. Prolactin's paradox: Friend, foe, or both in immune regulation? / V. Borba, P. Carrera-Bastos, G. Zandman-Goddard [et al.] // Autoimmunity Reviews. — 2024. — Vol. 23. — № 11. — P. 103643.

ПИРАЦЕТАМ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Т. Ф. Соколова [1], Е.Ю. Соколов [2], Ю.В. Емельянов [3], С.Г.Фоминых [1], А.А.Разумовская [1]

[1] Омский государственный медицинский университет, Омск

[2] ООО «Вера в НАС», Санкт-Петербург

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Институт клинической и социальной работы, Москва

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается серьезной проблемой современного общества и здравоохранения, затрагивающая каждый год от 27 до 69 миллионов человек в мире [1, 2, 3]. Она является одной из главных причин, особенно среди населения трудоспособного возраста, приводящих к смерти или инвалидности, наиболее часто у пациентов с тяжелой формой ЧМТ [2, 4]. ЧМТ представляет собой критическую проблему и из-за долгосрочных когнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений, которые могут не только сохраняться длительный период времени после травмы, но и формироваться

в отдаленном периоде, проявляясь через месяцы и годы после происшествия [2, 3]. В лечение последствий ЧМТ часто используются лекарственные средства ноотропного типа действия, способствующие устранению психопатологических расстройств личности [6, 7]. Пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, алкогольной и опийной зависимости, дегенеративных поражений мозга и ЧМТ [8]. Однако статус эффективности пирацетама считается спорным, некоторые не находят убедительных доказательств пользы пирацетама при когнитивных нарушениях [3, 9, 10]. **Целью** настоящего исследования явилась оценка влияния пирацетама на когнитивные способности крыс в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы. Исследования выполнены в соответствии с требованиями по защите экспериментальных животных при согласовании с этическим комитетом Омского государственного медицинского университета на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 220–250 граммов. Крысы были разделены на 3 группы. В первую (контрольную) группу вошли 10 здоровых крыс, во вторую — 10 крыс, выживших после тяжелой ЧМТ, в третью крысы с ЧМТ, пролеченные пирацетамом. Исследования проводили в отдаленном периоде ЧМТ, через 30 суток после ее нанесения. Моделирование ЧМТ проводили под наркозом (тиопентал натрия) по способу Нобла-Коллипа, путем многократного падения крысы с высоты. Пирацетам крысам третьей группы вводили с 20 по 30 сутки после травмы внутрибрюшинно по 200 мг/кг/сутки.

Исследование деятельности головного мозга включало комплексное определение показателей, характеризующих состояние когнитивных, поведенческих и психоэмоциональных функций мозга крыс в тесте «открытое поле». Для теста использовали площадку (1,5×1,5 м), расчерченную на квадраты с отверстиями в местах их пересечения, имитирующими норки. Над площадкой помещалась бестеневая лампа (150 Вт), для яркой освещенность ее центральной части. Крысу помещали в центр поля, закрывали колпаком и оставляли в темноте на 3 минуты. Затем включали яркий, сфокусированный в центре поля свет и снимали колпак. Фиксировали время, проведенное животным в центральном квадрате поля (латентный период), пробежки с подсчетом числа пересеченных сторон квадратов (горизонтальная активность), количество стоек/подъемов на задние лапы (вертикальная активность), количество обследуемых отверстий (норок) в полу площадки, продолжительность груминга (реакций умывания, лизания, чесания, выкусывания). Длительность теста — 5 минут. Тесты регистрировали

на видеокамеру. Видеофайлы обрабатывали с помощью программы Noldus EthoVision XT. Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 10. Вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Статистические различия определены по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали изменения, для которых показатель $p<0,05$.

Результаты работы. Как показали результаты исследования через 1 месяц после моделирования тяжелой ЧМТ у крыс выявляются когнитивные нарушения. В отдаленном периоде травмы у животных была снижена мотивация к познавательной деятельности, а эмоциональная составляющая поведения в виде страха, тревоги превышала уровень контроля (таблица 1). Крысы были малоподвижны, заторможены. Увеличилось время латентного периода. Травмированная крыса дольше, чем ее здоровые сородичи покидала ярко освещенный пространство в центре поля, что свидетельствовало о наличии у животного страха и затруднённости в выборе действий. Через 30 суток после травмы горизонтальная и вертикальная активность была снижена на 35,4 % и на 21,3 % соответственно. Крыса реже (на 15,7 %), чем животное из контрольной группы пыталась укрыться от опасности в норке. В группе травмированных крыс доминировали негативные эмоции. Преобладающим актом поведения являлся груминг, продолжительность которого была в 3 раза выше, чем в контроле.

Лечение крыс, перенесших тяжелую травму головного мозга, проведенное пирацетамом в отдаленном периоде травмы, частично нивелировало её негативные последствия (таблица 1). Под действием пирацетама востанавились когнитивные функции мозга. Нормализовалось время латентного периода: травмированная в прошлом крыса после лечения, как и ее здоровые сородичи, не задерживалась в опасном месте. Показатели исследовательской активности: число локомоций, стоек и заглядываний в норки в результате лечения увеличились. Пролеченные крысы двигались и вставали на задние лапы для осмотра территории, а также заглядывали в норки достоверно чаще, чем крысы с последствиями травмы без лечения и не отличались по этим показателям от крыс из группы контроля. При этом, расстройства в эмоциональной сфере пролеченных пирацетамом крыс оставались, хотя наметилась тенденция к их нормализации. Показатели груминга, отражающие высокую тревожность крыс в группе животных, получавших пирацетам стали в 1,7 раз ниже, чем у крыс без лечения, однако они достоверно двукратно превышали контрольные значения.

Таблица 1. Влияние пирацетама на когнитивные функции мозга и эмоциональную сферу у крыс, в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (M±m)

Сутки после травмы	Латентный период	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Норки	Грумминг
контроль	5,5±0,1	57,9±1,5	9,4±0,2	5,1±0,1	8,0±0,3
30 суток без лечения	6,2±0,1*	37,4±0,4*	7,4±0,2*	4,3±0,2*	27,1±0,6*
30 суток +пирацетам	5,6±0,3	46,2±2,7	8,9±0,3	4,7±0,2	16,5±0,4*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ относительно контроля

Выводы. Таким образом, крысы, перенесшие тяжелую ЧМТ, по истечению 30 суток после ее получения, демонстрируют когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства. Многократное введение пирацетама в отдаленном периоде ЧМТ восстанавливает нарушенные когнитивные функции мозга, и частично улучшает показатели психоэмоциональной сферы.

Библиографический список

1. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S. et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury // J Neurosurgeon. 2018. — V.130, №4. — P. 1080-1097. https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352.

2. Бурова В.С., Денисов Н.А., Попова М.Н. Эпидемиология черепно-мозговых травм среди взрослого населения города Ижевска // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. — 2024. — Т.10,№2. — С.15-17.

3. Юршев Ю.А., Ткачук В.А., Карагяур М.Н. Существующие и перспективные подходы к терапии последствий черепно-мозговых травм // Байкальский медицинский журнал. — 2025. — Т.4, №3. — С. 63-73. https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73.

4. Левин О. С., Никитина А. Ю. Посттравматические когнитивные расстройства: возможности холинергической терапии // Клиницист. - 2024. - Т. 18 . №1. — С. 23-28.

5. Захаров В.В., Громова Д.О. Комплексное лечение умеренных когнитивных нарушений: современный взгляд на проблему // Поведенческая неврология. — 2025.- № 1. — С. 40-42.

6. Вострикова В.В. Место пирацетама в современной практической медицине // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. — Т.15, №1). — С. 14-25.

7. Сухорукова Н.А., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Ковалев Г.И. Влияние пирацетама и фенотропила на метаболизм дофамина и серотонина в мозге субпопуляций мышей CD-, различающихся по устойчивости внимания // Фармакокинетика и Фармакодинамика. — 2021. — №4. — С. 40-46.

8. Сычев Д.А., Герасимова К.В., Отделенов В.А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. — 2011. — Т.15. — С. 957.

9. Stinton C., McKeith I., Taylor J.P. et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. — Am J Psychiatry. — 2015. — V.172, №8. — P. 731-742. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14121582.

10. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Дугин Д.Н., Воробьев А.П. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин // Клиническая геронтология. — 2017. — №11-12, С.54-59.

ЭВОЛЮЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ K. PNEUMONIAE У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА В 2019-2025 ГГ.

Е.А. Солёнова, Е.В. Барсукова, Э.Г. Бабаева, А.В. Петрова, Э.В. Иванова
Бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Чебоксары

Введение. В последние годы среди трудностей при лечении нозокоминальных инфекций особое место занимает K. *pneumoniae* [1]. Полирезистентные свойства данного микроорганизма к большинству антибиотиков выбора, а также высокий уровень летальности при лечении инфекций, ассоциированных K. *pneumoniae*, обуславливает необходимость не только регулярного микробиологического мониторинга высеваемости, но и изучение трендов распространения штаммов с различными свойствами антимикробной резистентности [1, 2]. В связи с этим представляется актуальным изучение динамики показателей микробиологического профиля *K. pneumoniae*.

Цель исследования — изучение показателей микробиологического профиля клинических изолятов K. *pneumoniae*, выделенных у пациентов многопрофильного стационара до, во время и после новой коронавирусной инфекции.

Для этого было запланировано:

- исследовать долю высева K. *pneumoniae* среди всех выделенных клинически значимых микроорганизмов-возбудителей инфекций;
- изучить удельный вес выделения K. *pneumoniae*- продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз;
- определить характер и динамику носительства генов антибиотикорезистентности бактерий вида K. *pneumoniae*.

Методы исследования. Выполнена ретроспективная оценка результатов микробиологического исследования 30765 проб, полученных из биоматериала пациентов, находящихся на стационарном лечении в многопрофильной медицинской организации за период с 2019 по 2025 годы. Исследованы динамика распространенности БЛРС-продуцентов, а также продуцентов карбапенемаз среди культур 14528 выделенных клинических изолятов K. pneumonia, а также доля выделения некоторых генов антибиотикорезистентности (imp, ctx-M-1, oxa-48-like, vim, oxa-23-like, shv, oxa-51-like, tem, oxa-40-like, kpc, ndm, ges). Для определения бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз были использованы фенотипические методы детекции (метод «двойных дисков», метод инактивации карбапенемов). С целью определения генетических маркеров антибиотикорезистентности использована тест-система «Бакрезиста» отечественного производителя ООО «ДНК-технология». Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel Microsoft 365.

Результаты. При анализе динамики доли K. *pneumoniae* в структуре выделенных культур отмечено, что к 2023 г. количество изолятов K. *pneumoniae* увеличилось с 117 (2017 г). до максимального значения в 2023 г. (377 изолятов), а в последующем отмечено снижение данного показателя до 221 (2025 г.). При изучении динамики выделения БЛРС-продуцентов K. *pneumoniae* установлено, что с 2017 г. данный показатель вырос с 51 до 119 (2025 г.) с пиковым значением в 2023 (241 изолят). При изучении динамики доли продуцентов БЛРС и карбапенемаз среди выделенных культур K. *pneumoniae* в период с 2022 г. по 2025 г. выявлено, что в 2022 и 2023 гг. частота детекции БЛРС составляла 56,0 % и 63,9 % соответственно. В то же время доля продуцентов карбапенемаз оставалась на одном уровне и составляла 39,7 % и 38,5 %. В 2024 г. их количество возросло на 12,5 % (до 51 %), став сопоставимым с долей БЛРС продуцентов (48,7 %). В 2025 г. доля выделения продуцентов карбамепемаз составила 47,5 %, а БЛРС — 53,8 %.

При анализе детекции генов резистентности среди изученных полирезистентных изолятов K. *pneumoniae*, установлено, что на протяжении всего анализируемого периода с 2023 г. по 2025 г. лидерами по частоте выделения оставались shv (34,0 %, 23,5 %, 23,7 %) и ctx-M-1 (30,8 %, 21,5 % и 22,3 %). В 2023 году на 3 месте был ndm (21,6 %), которого в 2024 г. сменил tem (21,2 %),

поднявшись с 4 позиции на 3. Ген oxa-48-like, который в 2023 г. выделялся в 11,8 % случаев, в 2024 и 2025 гг. стал детектироваться у 17 % и 16,8 % изолятов соответственно.

Выводы. В 2024 году произошли изменения в частоте детекции генов резистентности с сохраняющимся в 2025 г. лидерством shv. В 2025 г. в сравнении с 2023 г., чаще стали выделяться такие гены, как oxa-48-like (+ 4,9 %), oxa-23-like (+0,8 %), kpc (+ 3,4 %), а частота выделения ctx-M-1 (-8,4 %), shv (-10,3 %), ndm (-9,3 %) снизилась. Максимальная частота детекции БЛРС продуцентов зафиксирована в 2023 г., а продуцентов карбапенемаз — в 2024 г.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности изучения динамики потребления антибактериальных препаратов, используемых для лечения инфекций, вызванных K. *pneumoniae*, в анализируемый период.

Библиографический список

1. Joshi M., Sharma S., Thakur B. el al. Combatting multidrug resistance in Klebsiella pneumoniae: mechanisms, global trends, and innovative therapeutic strategies // Future Microbiol. 2026 Pp.: 329-348.

2. Harini A.C., Sundaresan A.K., Ramakrishnan J. Klebsiella pneumoniae in the global AMR: resistance mechanisms and genomic adaptation // World J Microbiol Biotechnol. 2026. Vol. 42(5). P. 211.

ИНСТРУМЕНТ EQUAL SCORE ECMM В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ КЛИНИКЕ

Е.В. Сорокин [1,2], А.В. Власова [1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

[2] Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Цель. Оценить применимость EQUAL Score ECMM для структурированной оценки качества диагностики и лечения инвазивных микозов (ИМ) у детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ локального педиатрического алгоритма ведения пациентов с ИМ (основанного на актуальных рекомендациях ESCMID-ECMM, IDSA и российских клинических протоколах) и пунктов EQUAL Score для *Aspergillus*, *Candida* и *Mucorales*. Каждый этап реальной клинической практики (от оценки факторов риска до выбора терапии и контроля) сопоставлялся с наличием соответствующего пункта в шкалах EQUAL для оценки полноты охвата рекомендаций и выявления ключевых расхождений.

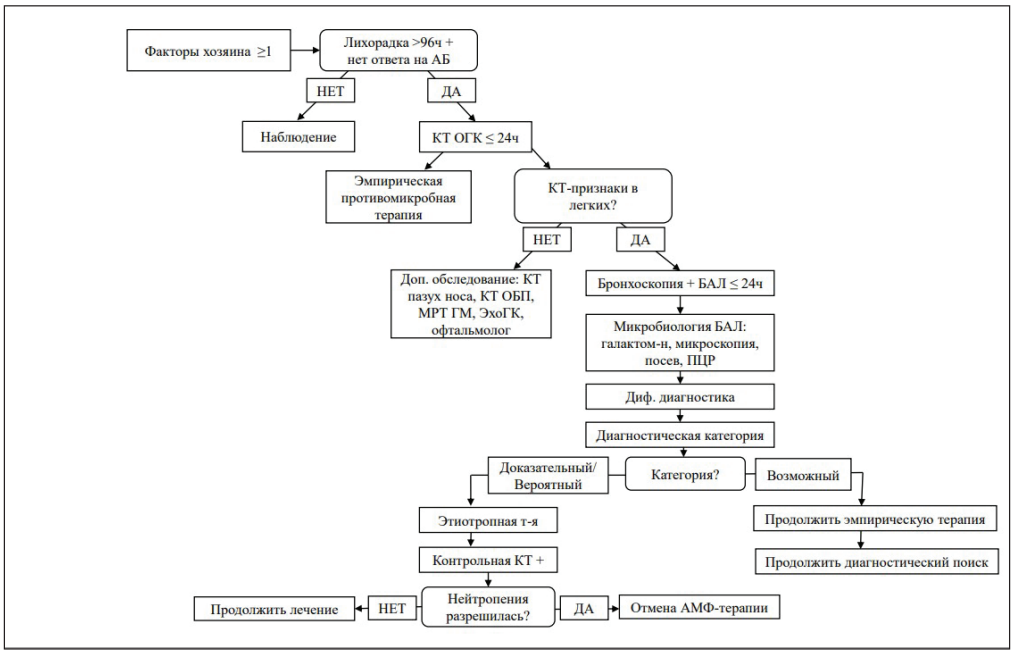


Рисунок 1. Локальный протокол

Кандидоз 2018		**оценка**	Отсутствие ЦВК	Наличие ЦВК
Диагноз	Посев крови (≥40 мл)	3	10	10
	Определение вида *Candida*	3		
	Чувствительность in vitro	2		
	Эхокардиография	1		
	Офтальмоскопия	1		
Лечение	Применение эхинокандина	3	7	10
	Переход на флуконазол при чувствительности *Candida*	2		
	Лечение ≥14 сут после отрицательного посева крови	2		
	Удаление ЦВК ≤ 24 ч после диагноза	3		
	> 24 < 72 ч после диагноза	2		
Контроль	≥ 1 посева крови в день до отрицательного результата	2	2	2
		Максимальная оценка	19	22

Рисунок 2. EQUAL Score для Candida

Результаты. EQUAL Score представляет собой взвешенную систему индикаторов качества, извлеченных из конкретных рекомендаций, а не универсальный диагностический алгоритм [1]. Сопоставление локального педиатрического алгоритма с пунктами EQUAL Score выявило следующее:

1. Совпадающие компоненты: такие ключевые действия, как проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж с определением галактоманнана, микологическое исследование (микроскопия, посев, ПЦР), определение чувствительности к антимикотикам, терапевтический лекарственный мониторинг и контрольная визуализация, находят прямое отражение в соответствующих шкалах EQUAL (*Aspergillus, Candida, Mucorales*). Это позволяет объективно оценить соблюдение данных рекомендаций [1-7].
2. Расхождения и неполный охват: важные для педиатрической практики компоненты локального алгоритма, такие как детализированная оценка «факторов хозяина» (включая наследственные иммунодефициты, тяжелую рефрактерную реакцию «трансплантат против хозяина»), а также расширенный диагностический поиск внелегочных форм ИМ (КТ околоносовых пазух, МРТ головного мозга) не выделены в EQUAL Score в качестве отдельных оцениваемых пунктов и не влияют на итоговый балл. Кроме того, формирование диагностической категории (возможный/вероятный/доказанный) по критериям EORTC/MSGERC само по себе не является пунктом EQUAL, а служит основой для принятия решений, которые уже оцениваются шкалой.
3. Специфика педиатрической популяции: ни один из существующих EQUAL Score не учитывает возрастные особенности дозирования, фармакокинетики и спектра нежелательных реакций при применении противогрибковых препаратов, а также различия в лучевой нагрузке при проведении визуализирующих исследований у детей. Это ограничивает прямое перенесение балльной оценки со взрослой популяции без предварительной адаптации и валидации [1,8-10].

Таким образом, инструмент EQUAL Score позволяет объективизировать оценку соблюдения ряда критически важных диагностических и лечебных мероприятий (в частности, своевременность визуализации, полнота микологической диагностики и адекватность выбора терапии). Однако его прямое использование как готового валидированного инструмента для контроля качества в педиатрической онкогематологии затруднено из-за неполного соответствия пунктов шкалы локальному алгоритму и отсутствия возрастной адаптации.

Выводы. EQUAL Score ECMM может рассматриваться как ценный референсный инструмент для объективизации отдельных показателей качества ведения детей и подростков с ИМ, однако его применение в педиатрической практике требует критической адаптации. Локальный клинический

алгоритм, основанный на международных и российских рекомендациях, включает более широкий спектр диагностических и лечебных действий, чем это отражено в существующих шкалах EQUAL. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку возможности модификации EQUAL Score для педиатрической популяции с учетом ее специфики, либо на разработку собственных локальных индикаторов качества на основе предложенной методологии.

Библиографический список

1. Cornely O.A., et al. EQUAL Score 2018: An ECMM Score Derived From Current Guidelines to Measure QUALity of Clinical Invasive Mycosis.

2. Warris A., Lehrnbecher T., Roilides E., et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children.

3. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline.

4. Keighley C., Cooley L., Morris A.J., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings. 2021.

5. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.

6. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the ECMM in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.

7. Cornely O.A., Sprute R., Bassetti M., et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. 2025.

8. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B., et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023.

9. Рогачева Ю.А., Синяев А.А., Николаев И.Ю., и др. Диагностика и лечение инвазивных микозов в гематологии и трансплантации костного мозга. СПб.: НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; 2024.

10. Reinhold I., Salmanton-García J., Leckler J., et al. CAMEO—a cross-sectional survey study on candidemia management in Germany. Medical Mycology. 2026;64(5):myag038.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ФОРМА АНТИОКСИДАНТОВ КАК ОСНОВА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТАМИ

Г.С. Степанов, Т.М. Устинова, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научноисследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Вещества пульмонотоксического действия (ВПД) — это химические агенты, которые при поступлении в организм приводят к развитию структурно-функциональных нарушений органов дыхания. Риски воздействия ВПД возникают при горении полимерных материалов, авариях на химических и фармацевтических производствах, нарушениях условий транспортировки, а также боевых действиях [1,2]. Наиболее тяжелая форма патологии отравления ВПД — токсический (химический) отек легких. Современные подходы к фармакологической коррекции в полной мере не учитывают особенности патогенеза и потенциальные мишени, в частности, развитие окислительного стресса и нарушение функции сурфактанта [3].

С целью воздействия на обозначенные мишени была разработана липосомальная форма антиоксиданта, и оценена её эффективность при ингаляционном применении в остром периоде отравления модельным ВПД.

Экспериментальный подбор состава липидной матрицы основывался на принципе биомиметического действия по отношению к компонентам сурфактанта. Основными структурообразующими компонентами выступали дипальмитоилфосфатидилхолин и холестерин, для уменьшения иммуногенности добавляли дипальмитоилфосфатидилэтаноламин, конъюгированный с полиэтиленгликолем средней молекулярной массы 2000 г/моль, в соотношении 9:1:1 по массе соответственно. Функциональное замещение сурфактанта проявлялось в способности водной дисперсии липосом снижать поверхностное натяжение (σ=48,15±0,32 против 72,38±0,26 мН/м у воды). В качестве антиоксиданта был выбран этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), обладающий плейотропным действием [4]. Приготовление липосом осуществляли методом обратно-фазового выпаривания, используя вспомогательные вещества, αтокоферол и полисорбат-80, в количестве 0,5 об. %. Полученные липосомы имели следующие характеристики: средний размер 422±6 нм, индекс полидисперсности 0,467±0,014, ζпотенциал 6,2±0,4 мВ, СЭМГПС 1,52±0,09 мг/мл, Слипидов 5,32±0,10 мг/мл.

Моделирование острого отравления ВПД осуществляли на нелинейных самцах крыс массой 180-220 г, полученных из питомника «Рапполово» ФГУП НИЦ «Курчатовский институт», статическим методом с использованием герметичной камеры объемом 0,2 м3, оснащенной системой воздушной рециркуляции. Диоксид азота подавали одномоментно, время воздействия составляло 15 минут, экспозиционная токсодоза — 9,03 мг×мин/л (1 LCt50). Через 15 мин после воздействия токсиканта животным методом интратрахеальной инстилляции жидкого аэрозоля через аэрозолизатор вводили липосомальную форму ЭМГПС в дозе 1,5 мг/кг. Эффективность применения оценивали путем определения динамики изменения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) методом гептанизопропанольной экстракции и гравиметрических показателей легких: легочного коэффициента (ЛК), сухого остатка легких (СОЛ), степени гидратации легких (СГЛ) через 3, 6 и 24 ч после отравления [5,6]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 18 от 16.12.2023 г. Статистически значимые различия определяли посредством Uкритерия МаннаУитни при $p<0,05$, меру центральной тенденции приводили в виде медианы, 25 и 75 процентилей.

Развитие патологического процесса приводило к превышению гравиметрических коэффициентов опытных и контрольных групп по сравнению с интактной в течение всего исследуемого периода. В контрольной группе пиковые изменения ЛК фиксировали через 24 ч. (увеличение на 244 %), СОЛ — через 6 ч. (уменьшение на 56 %), СГЛ — через 24 ч. (увеличение на 195 %) по сравнению с интактными животными. Применение липосомальной формы ЭМГПС корректировало проявление отека легких, что соответствовало уменьшению ЛК через 24 ч. на 54 %, увеличению СОЛ на 10 % через 6 ч, уменьшению СГЛ на 58 % через 24 ч по сравнению с контрольными животными.

В модели отравления ВПД в гептановой и изопропанольной фракциях регистрировали повышение содержание продуктов ПОЛ, свидетельствующее о развитии окислительного стресса. Применение липосомальной формы ЭМГПС с 3 часа после воздействия способствовало нормализации индексов окисления в обеих фракциях экстракта ткани (табл. 1).

Таблица 1 — Содержание продуктов ПОЛ в липидных экстрактах легких при различных условиях определения, Med [Q25; Q75], n=6

Группа	Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)			Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)		
	ДК	СК	ШО	ДК	СК	ШО
Интактная	0,34 [0,31; 0,36]	0,12 [0,11; 0,13]	0,05 [0,04; 0,06]	0,60 [0,57; 0,61]	0,35 [0,32; 0,36]	0,16 [0,14; 0,18]
3 ч						
Контроль отравления	0,56* [0,54; 0,60]	0,20* [0,19; 0,21]	0,12* [0,10; 0,14]	0,84* [0,82; 0,87]	0,45* [0,41; 0,50]	0,20* [0,19; 0,21]
Липосомальная форма ЭМГПС	0,63* [0,46; 0,65]	0,11# [0,08; 0,12]	0,02*# [0,02; 0,03]	0,73 [0,52; 0,79]	0,37 [0,31; 0,40]	0,16# [0,15; 0,17]
6 ч						
Контроль отравления	0,61* [0,57; 0,65]	0,25* [0,23; 0,26]	0,13* [0,12; 0,14]	0,85* [0,83; 0,87]	0,55* [0,54; 0,64]	0,20 [0,16; 0,23]
Липосомальная форма ЭМГПС	0,55*# [0,44; 0,56]	0,12# [0,10; 0,13]	0,04# [0,03; 0,04]	0,54# [0,45; 0,68]	0,39# [0,30; 0,46]	0,18# [0,13; 0,25]
24 ч						
Контроль отравления	0,68* [0,56; 0,96]	0,24* [0,22; 0,25]	0,10* [0,09; 0,12]	0,66* [0,64; 0,68]	0,49* [0,48; 0,56]	0,21* [0,20; 0,23]
Липосомальная форма ЭМГПС	0,38# [0,35; 0,38]	0,10# [0,08; 0,11]	0,04# [0,03; 0,05]	0,49# [0,43; 0,55]	0,37 [0,25; 0,53]	0,20 [0,18; 0,22]

Примечания:
1 — * — значение статистически значимо по сравнению с интактной группой при $p<0,05$;
2 — # — значение статистически значимо по сравнению с группой контроля отравления при $p<0,05$.
Обозначения:
ДК — диеновые конъюгаты, СК — кетодиены и сопряженные кетотриены, ШО — шиффовы основания.

Таким образом, раннее применение липосомальной формы антиоксиданта приводило к уменьшению выраженности проявлений ТОЛ и может быть рассмотрено в качестве патогенетически обоснованной терапии в схемах рационального лечения отравлений пульмонотоксикантами.

Библиографический список

1. Чепур С.В. и др. Спектр аналитических находок при химико-токсикологической экспертизе отравлений в зоне специальной военной операции // Токсикологический вестник. — 2025. – Т. 33. — № 2.– С.71-85.

2. Vaish A.K. et al. Accidental phosgene gas exposure: a review with background study of 10 cases // Journal of emergencies, trauma and shock. — 2013. — Т. 6. — № 4. — с. 271-275.

3. Ярошенко Д.М. и др. Фармакологические подходы к коррекции токсического отека легких: современное состояние проблемы // Военно-медицинский журнал. — 2025. — Т. 346. — № 6. – С.9-14.

4. Воронина Т. А. и др. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2025. — Т. 125. – № 5. – С. 22-33.

5. Торкунов П. А., Шабанов П. Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2008. — Т. 6. — № 2. — С. 3-54.

6. Волчегорский И.А. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. — 1989. — Т. 35. — № 1.– С. 127-131.

ПРЕДНИЗОЛОН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.И. Строев, А.Г. Довгалова
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время во всех странах мира наблюдается рост числа людей, страдающих аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), что может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, улучшением диагностики, усилением техногенных влияний, а также безосновательным применением йодированных препаратов и продуктов, аварией на ЧАЭС, подчёркнутой наследственностью, а также наличием в анамнезе аутоиммунного тироидита Хасимото (АИТ). Причиной могут быть также вирусные инфекции, в частности, КОВИД-19. На сегодня большинство аутоиммунных заболеваний ЩЖ зарегистрированы как осложнения COVID-19: болезнь Грейвса–фон Базедова, АИТ, безболезненный и послеродовой тироидиты, подострый тироидит де Кервена

(ПТДК) [5, 9]. Поводом к развитию и становлению этой патологии является весьма распространённая в популяции дисплазия соединительной ткани марфаноподобного фенотипа [2].

В мире около 0,2-0,7 % населения страдает ПТДК, который обычно возникает в осенне-зимний и весенний периоды после вирусных инфекций. Соотношение мужчин и женщин составляет при этом 1:5−1:6. ПТДК чаще регистрируется у лиц с носительством антигенов HLA-Bw35, HLA-B67, HLA-Drw8, HLA-Bw35 [10]. Гистоморфологическая картина ПТДК проявляется неспецифических воспалительных крупноклеточных инфильтратов и своеобразных дистрофических изменений в тироцитах вплоть до полного исчезновения фолликулярного строения паренхимы ЩЖ. ПТДК может начаться остро с яркой клиникой или протекать практически без симптомов. Пациенты чаще всего чувствуют недомогание, общую слабость, потливость, сердцебиение, миалгии. Возникает нейтрофильно-мононуклеарная инфильтрация ЩЖ с симптомами растяжения её капсулы: сильная боль в области шеи стреляющего или прокалывающего характера с распространением в область нижней челюсти, уха, затылка, боли в горле при глотании, почему ПТДК часто принимают за фарингит. Однако применение антибиотиков при ПТДК показало их абсолютную неэффективность.

Отмечается общая интоксикация организма с повышением функции ЩЖ (до тиротоксикоза). Интоксикация может быть обусловлена избытком в крови цитокинов острой фазы, а также тироидных гормонов [3]. Описаны случаи с лихорадкой неизвестного происхождения, когда выявлялся только ПТДК подострый тироидит [6]. В крови — лейкоцитоз и крайне выраженное ускорение СОЭ (иногда — до 100 мм/ч) при чаще неизменном уровне лейкоцитов и небольшом лимфоцитозе, что свидетельствует о значительном ответе острой фазы, управляемого интерлейкинами. Важную роль в патогенезе ПТДК занимают иммунопатологические реакции.

По мере развития ПТДК характерна смена фаз функционального состояния ЩЖ: **тиротоксическая стадия** (до 1–1.5 мес) вследствие поступления в кровь избытка Т3 и Т4 из разрушенных фолликулов ЩЖ (на УЗИ выявляется увеличение объёма ЩЖ с очаговыми «облаковидными» зонами её пониженной эхогенности без чётких контуров); **эутироидная стадия** со снижением уровня тироидных гормонов в крови до нормальных референсных значенией из-за нарушения их синтеза и истощения запасов в ЩЖ; **гипотироидная стадия** в результате гибели большого числа активных тироцитов. Весь процесс продолжается в среднем до 2-3 мес.

Клиника ПТДК с симптомами шейной боли и интоксикации заставляет проводить его дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как тонзиллит, фарингит, острый тироидит, рак ЩЖ, эзофагит, инфекционный эндокардит, бруцеллёз, лимфогранулематоз, системная красная волчанка, узелковый панартериит, синдром височно-нижнечелюстного

сустава, цервикалгия и др. Кстати, тонкоигольная аспирационная биопсия пациентам с ПТДК не рекомендована.

Применение антибиотиков при ПТДК показало их абсолютную неэффективность. При неосложнённом течении ПТДК и в отсутствие противопоказаний (язвенная болезнь в анамнезе) помогают нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, вольтарен и др.).

Однако самый быстрый «магический» эффект в лечении ПТДК вызывают супрессоры, в частности, глюкокортикоиды, что доказывает его аутоиммунный патогенез. Уже на следующий день болевой синдром обычно исчезает, быстро восстанавливается нормальное самочувствие. Глюкокортикоиды (преднизолон)оказывают выраженное противовоспалительное воздействие, регулируя состав иммунных клеток, в частности, Т-хелперов 1-го типа, Т-хелперов, Т-хелперов 17-го типа и пролиферирующих Т-клеток Mki67+. Среди всех субпопуляций иммунных клеток, обнаруженных в лимфатических узлах, наиболее сильному эффекту преднизолона подвергаются подтипы CD4+ Т-клеток (Th1, Treg, Tfh и Th17-клетки) и миелоидные клетки, что позволяет предположить, что именно эти клетки в первую очередь реагируют на лечение [7]. Поэтому быстрый лечебный эффект от преднизолона до сих пор является одним из важнейших признаков ПТДК и используется в качестве теста «ex juvantibus» в его дифференциальной диагностике: если иммунная система действительно «ошибается» и атакует собственные ткани, то подавление её чрезмерной активности, что делает преднизолон, должно дать быстрый клинический эффект.

Терапия «ex juvantibus» — крайняя мера, проводимая в целях уточнения диагностики при её значительных затруднениях, когда клиническая картина «размыта», а специфические лабораторные маркеры (антитела и т.п.) пока не найдены или их интерпретация вызывает споры, но при условии, что проведение такого лечения не противопоказано по соматическому и психическому состоянию больного. Реакция пациента на препарат помогает подтвердить или исключить предполагаемый диагноз и широко используется в венерологии при серонегативном сифилисе, фтизиатрии (при урогенитальном туберкулёзе), гастроэнтерологии (омепразоловый тест), онкологии.

Методом дополнительной диагностики ПТДК является эффект Крайла с преднизолоном, который был разработан в 1950-х годах американским эндокринологом Робертом Крайлем [8]. Этот диагностический способ помогает подтвердить или исключить ПТДК. Больному назначают преднизолон в дозе 20–30 мг в сутки (по 10 мг на 2–3 приёма). Затем дозу постепенно снижают (на 5 мг каждую неделю) под контролем состояния и анализов. Быстрое снижение может привести к усилению боли. Если диагноз верен, то в течение 24–72 часов наблюдается значительное улучшение состояния: уменьшается болезненность в области шеи и постепенно снижается показатель СОЭ

в анализе крови. Если тест Крайла подтвердил диагноз, назначают курс лечения глюкокортикоидами (преднизолон по 15–30 мг/сут. или дексаметазон по 2–4 мг/сут.) с постепенным снижением дозировки препарата во избежание рецидива (риск возврата симптомов — от 11 до 47%). Общая продолжительность лечения — от нескольких недель до 3 месяцев и более.

Собственные наблюдения. В санкт-петербургском Центре семейной медицины «БалтМед Гавань» нами проведён ретроспективный анализ болезни у 94 пациентов с ПТДК: 1) 50 пациентов, проходивших лечение в эндокринологическом отделении санкт-петербургской Мариинской больницы г. в 2001–2002 гг.; 2) 44 пациента, проходивших амбулаторное лечение с 2009–2026 гг. Явное нарастание случаев ПТДК в Санкт-Петербурге во время эпидемии COVID-19 в 2020–2023 гг. указывало на их прямую значимую взаимосвязь. При этом клинические проявления и течение ПТДК в доковидное и ковидное существенно не различались. Ведущими симптомами являлись болезненность в области передней поверхности шеи, выраженная общая слабость, высокая СОЭ. Другими симптомами в порядке их убывания по частоте встречаемости были: выраженная общая слабость, профузная потливость, сердцебиение, похудение.

Классический паттерн течения данного заболевания сохранялся: в острой фазе наблюдался гипертироз без гиперфункции ЩЖ (о чём свидетельствовал нормальный уровень АТ к рецепторам ТТГ) за счёт феномена «утечки тироидных гормонов» из поражённых тироцитов, сменялся в реабилитационном периоде гипотирозом, что подтверждалось уровнем тироидных гормонов.

Любопытно, что практически у всех пациентов с ПТДК определялся различный титр антитироидных аутоантител (АТ к ТГ и АТ к ТПО) как до, так и после заболевания, что позволяет говорить о наличии у них аутоиммунного синдрома перекрёста [1].

У всех пациентов был получен быстрый ожидаемый лечебный эффект от теста Крайла, что позволяло уточнить диагноз ПТДК. Во избежании ухудшения общего состояния у пациентов в гипотироидной фазе подострого тироидита де Кервена было рекомендовано повторно пройти обследование ЩЖ через 2-3 мес. В случаях, когда пациенты до заболевания ПТДК уже имели АИТ и получали левотироксин, потребовалась коррекция его дозы.

Заключение. Вовремя нераспознанный ПТДК может привести к серьёзным последствиям, в первую очередь — к нарушению функции ЩЖ, что в дальнейшем неизбежно может отразиться на других системах и органах. Серьёзными последствиями могут быть снижение фертильных возможностей, нарушение ритмичной работы сердца, изменение зрения, изменение голоса, расстройства пищеварительной системы, что влияет на популяционное здоровье населения и в совокупности с недостаточным обеспечением доступности медицинской помощи может привести

к ухудшению медико-демографических показателей. АИТ и ПТДК — перекрёстные коморбидные заболевания ЩЖ.

Преднизолоновый тест Крайла — один из важнейших методов в дифференциальной диагностике пёстрой аутоиммунной патологии ЩЖ. Применение преднизолона «ex juvantibus» это не правило, а один из инструментов в руках специалиста, когда нужно быстро сузить круг диагнозов. Важно отметить, что использование преднизолона может иметь побочные эффекты; повышение АД, прибавка массы тела, нарушение обмена веществ, повышение риска развития инфекционных заболеваний. Его применение должно быть осуществлено только под контролем врача с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Библиографический список

1. Генденлека Г.Ф. Аутоиммунный синдром перекрёста (overlap-синдром) при заболеваниях щитовидной железы — terra incognita тиреоидологии. Международный эндокринологический журнал, ISSN 2224-0721 № 2(74) • 2016.

2. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., ред. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014. 368.

3. Строев Ю.И., Чурилов Л. П. Под ред. А. Ш. Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 — 384 с.

4. Gelfand M.L.; Little A.S.; Hoffman K.F. The treatment of subacute non suppurative thyroiditis with cortisone. Am. J. Med Sci. 1955, 229, 69–73.

5. Inaba Hidefumi, Aizawa Toru. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid — Progress and Perspectives // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2021 Jun 24; 12:708333.

6. Karachalios GN, Amantos K, Kanakis KV, Deliousis A, Karachaliou IG, Zacharof AK. Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin. Int J Clin Pract. 2010 Jan;64(1):97–98.

7. Li H, Gao Y, Xie L, Wang R, Duan R, Li Z, Chen B, Zhu L, Wang X and Su W (2021) Prednisone Reprograms the Transcriptional Immune Cell Landscape in CNS Autoimmune Disease. Front. Immunol. 12:739605.

8. Robert K. Krayle, MD, John B. Stanbury, MD. The Treatment of Subacute Thyroiditis with Cortisone. Journal of the American Medical Association.1952.149 (9). 832–833.

9. Ruggeri, R.M., Campenni, A., Siracusa, M., Frazzetto, G. and Gullo, D. (2021) Subacute Thyroiditis in a Patient Infected with SARS-COV-2: An Endocrine Complication Linked to the COVID-19 Pandemic. Hormone, 20, 219-221.

Sweeney L.B., C. Stewart, Gaitonde D.Y., Thyroiditis: an integrated approach. Am. Fam. Physician. 2014, 90, 389–396.

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ДЕТСКОМ СТАЦИОНАРЕ

А.А. Царукян, В.А. Батурин, Н.Е. Ляхова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь

Проблема нарастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов приобрела особую остроту в постпандемийный период, что существенно затрудняет выбор этиотропной терапии как на этапе стартового лечения, так и при необходимости назначения резервных препаратов [1, 2]. Вместе с тем спектр и уровень резистентности нозокомиальных штаммов могут значительно варьировать в зависимости от региона, конкретного стационара и профиля отделения [3]. При этом следует иметь в виду, что состав и антибиотикорезистентность нозокомиальных микроорганизмов могут довольно сильно различаться в разных регионах, стационарах и даже в отделениях одного и того же стационара [4]. В связи с этим регулярный локальный мониторинг антибиотикорезистентности является неотъемлемой составляющей работы клинического фармаколога и основой для разработки эффективных схем противомикробной терапии.

Цель работы — подвести итоги оценки антибиотикорезистентности в многопрофильном детском стационаре за последние два года.

Методы исследования. Проведён ретроспективный анализ данных микробиологического исследования клинических образцов, полученных от пациентов различных отделений многопрофильного детского стационара в 2025 и 2026 годах.

Результаты. Установлено, что по происхождению выделяемые микроорганизмы могут быть разделены на три группы: внебольничные (при тяжелом течении инфекционного процесса, у больных поступивших по направлению поликлиник) с удовлетворительным уровнем чувствительности, нозокомиальные микроорганизмы (у больных, проходивших лечение в других медицинских организациях и переведенных в многопрофильный стационар) с высоким уровнем резистентности и внутрибольничные штаммы (характерные для конкретных отделений стационара, также с высоким уровнем резистентности). При этом состав выделяемых микроорганизмов и их чувствительность существенно различались в отделениях многопрофильного стационара. Наиболее напряженная ситуация зафиксирована в отделении реанимации и интенсивной терапии. В структуре выделенных грамотрицательных возбудителей

преобладают *Klebsiella pneumoniae* (47 %), *Pseudomonas aeruginosa* (33 %). Чувствительность к антибиотикам этих микроорганизмов была крайне низкой. Так чувствительность *K. pneumoniae* (дыхательные пути) к цефтазидиму/авибактаму составляла 32 %; карбапенемы и аминогликозиды были практически неэффективны. При этом доминировали штаммы, продуцирующие карбапенемазу OXA-48. Чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам составляла около 20 %, для амикацина — 32 %, для цефоперазона/сульбактама — 34 %. Среди грамположительных бактерий преобладали стафилококки (49 %) и энтерококки (преимущественно *Enterococcus faecalis* — 46 %). При этом доля MRSA составила 34 %. *E. faecalis* сохранял 100 % чувствительность к ампициллину, ванкомицину и линезолиду.

В последние годы отмечается нарастание числа больных с выделением *Candida spp.* В половине случаев регистрировались *Candida non-albicans* (преимущественно — *Candida krusei*). Прослеживается тенденция к снижению чувствительности к противогрибковым средствам *C. albicans*. Так, к флуконазолу чувствительность составляла 83 %, к амфотерицину В — 61 %. Наибольшую активность показал вориконазол — 100 %. C. krusei был устойчив к флуконазолу; чувствительность к амфотерицину В составила 52 %, к вориконазолу — 93 %. Для оптимизации противогрибковой терапии внедрён метод определения (1-3)-β-D-глюкана в сыворотке крови. По нашим данным, динамика этого маркера может служить критерием эффективности лечения: снижение уровня свидетельствует о положительном ответе на терапию, тогда как его прогрессирующее нарастание указывает на неэффективность проводимого лечения.

В отделении патологии новорожденных преобладали нозокомиальные микроорганизмы предыдущего этапа оказания медицинской помощи (перинатальные центры). Структура грамотрицательных бактерий: *K. pneumoniae* — 45 %, *E. coli* — 34 %, *P. aeruginosa* — 11 % с низкой чувствительностью к антибиотикам. Грамположительные микроорганизмы выделялись в 2 раза чаще, среди них преобладали стафилококки — 45 % и энтерококки — 44 %. Последние были в 100 % случаев чувствительны к ампициллину. *Streptococcus agalactiae* выявлен только в 4 % случаев с высокой (100 %) чувствительностью к бета-лактамам.

В инфекционном и пульмонологическом отделениях при тяжелых пневмониях из респираторного тракта выделялся *Streptococcus pneumoniae*, с высокой резистентностью к макролидам (чувствительность около 40 %). За последние 2-3 года отмечено прогрессирующее снижение чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам: в инфекционном отделении она составила 55 %, в пульмонологическом — 71 %. К ванкомицину и линезолиду сохранялась 100 % чувствительность. Чувствительность к клиндамицину составила 85 % и 64 % соответственно.

В нефрологическом и урологическом отделениях при бактериологическом обследовании из мочи выделяли преимущественно E. coli (63 %) с чувствительностью к ампициллину и амоксициллину 52 %. При этом к защищенным пенициллинам (амоксициллин/клавулановая кислота) чувствительность составляла около 80 %. Чувствительность к цефалоспоринам III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) была около 90 %, к амикацину — составляла 86 %, к карбапенемам 88 %. Чувствительность к фосфомицину в последние годы несколько снизилась, но оставалась на удовлетворительном уровне — 86 %, к нитрофурантоину — 87 %.

Заключение. Таким образом, сегодня наибольшую сложность при проведении антибиотикотерапии в ОРИТ представляют карбапенем-резистентные энтеробактерии — K. *pneumoniae*, а также грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы — P. *aeruginosa*. Изменение этиологической структуры инвазивных микозов с увеличением доли *Candida non-albicans* диктует необходимость пересмотра стратегии антимикотической профилактики и контроля эффективности терапии, особенно в отделениях реанимации и гематологии. Прогрессирующая резистентность S. *pneumoniae* также определяет возможную неэффективность стартовой антибиотикотерапии в инфекционном и пульмонологическом отделениях. Полученные результаты подчёркивают критическую важность регулярного локального мониторинга антибиотикорезистентности для своевременной коррекции закупок антимикробных препаратов, особенно группы резерва.

Библиографический список

1. Кузнецов К.О., Тукбаева Л.Р., Казакова В.В. и др. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции // Педиатрическая фармакология. — 2022. — Т. 19, № 6. — С. 503–513.

2. Саркисова В.В., Нумонова А.А., Хегай Р.О. Антибиотикорезистентность или борьба с глобальной угрозой XXI века // Science and Innovation. — 2022. — Т. 1, № D8. — С. 232–241.

3. Болатчиев А.Д. Особенности антибиотикорезистентности в Ставропольском крае // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2025. — Т. 20, № 3. — С. 286–292. DOI: 10.14300/mnnc.2025.20062

4. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И. Брико. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед-Ком-Про, 2025. — 345 с.

КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И.Д.Чижевская, Т.С.Матюшко
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) — наследственные моногенные аутовоспалительные заболевания, характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, офтальмологической патологией (конъюнктивит, увеит), широким спектром поражения суставов от артралгий до персистирующего артрита, вовлечением центральной и периферической нервной системы, в некоторых случаях развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (у 20-40 % пациентов) и почечной недостаточности. Известны 3 формы КАПС, которые представляют собой различные по степени тяжести клинические варианты одного заболевания: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейная холодовая крапивница), синдром Макла-Уэльса, хронический младенческий нервно-кожно-суставной синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание. КАПС обусловлены мутациями гена NLRP3, кодирующего белок криопирин, который опосредует воспаление и процессинг ИЛ-1β, и наследуются по аутосомно-доминантному типу, передаются одним из родителей — носителем аномальной копии гена. Риск передачи мутировавшей копии гена и болезни от родителя-носителя составляет 50 %.

Для всех КАПС характерно: раннее начало (на первом году жизни, иногда — позже); наличие рецидивирующей или постоянной лихорадки, уртикариаподобной сыпи (наиболее ранний и постоянный признак), поражения суставов различной степени, конъюнктивита, головной боли. У большинства пациентов сыпь появляется уже при рождении или вскоре после него. Макулопапулярная, напоминающая крапивницу, сыпь покрывает все тело и усиливается в периоды воспалительных атак. Пациент с подтвержденным повышением острофазовых показателей воспаления (СОЭ, или СРБ, или сывороточный амилоид А) четко коррелирующих с клиническими проявлениями заболевания при тщательном исключении возможных маскирующих болезней (онкологические, инфекционные, аутоиммунные и другие врожденные аномалии иммунного ответа), при длительности анамнеза заболевания не менее 6 мес. может расцениваться как пациент с наследственной периодической лихорадкой. В период воспалительных атак в крови повышаются уровни острофазовых показателей (лейкоциты, СОЭ, СРБ), тогда как аутоантитела (РФ, АНФ и др.) отсутствуют. Золотым стандартом является генетическое исследование, подтверждающее наличие мутаций в гене NLRP3.

Клинический случай: Пациент 04.07.2008 г.р. родился от многоплодной беременности (тройня, ЭКО), брат и сестра здоровы, родители здоровы. Основные жалобы: уртикарные высыпания по типу крапивницы, ограничение движений в коленных суставах, головные боли, нарушение слуха, повышение СОЭ и СРБ, периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Болеет с 7 месяцев (2009 г.), когда на фоне фебрильной лихорадки на туловище появилась крупнопятнистая сыпь розового цвета, исчезающая после нормализации температуры тела и вновь возобновляющаяся на пике лихорадки. При лабораторном обследовании отмечалось повышение СОЭ и СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз. В возрасте 1 года присоединился суставной синдром по типу олигоартрита. Обследовался в центре детской онкологии, гематологии и иммунологии и инфекционном стационаре — исключены лимфопролиферативные и инфекционные заболевания.

В возрасте 3 лет (2011 г.) был выставлен диагноз: Ювенильный артрит с системным началом. Был назначен метилпреднизолон, на фоне приёма которого отмечалось клиническое улучшение, однако при попытке отмены заболевание вновь рецидивировало, кроме того отмечалась выраженная задержка роста. В 2013 году к терапии был добавлен меторексат, однако достичь ремиссии заболевания не удалось, в связи с чем в 2014 году была проведена коррекция лечения с применением ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаб. Однако после первого введения препарата на кожных покровах внутренней поверхности предплечий, на шее появилась мелкоточечная сыпь розового цвета, сопровождающаяся зудом. После внутримышечной инъекции хлоропирамина сыпь исчезала. В общем анализе крови повысились эозинофилы. Решено в дальнейшем отказаться от введения тоцилизумаба. В дальнейшем пациент продолжал получать комбинированную терапию: метотрексат и метилпреднизолон, при попытках отмены которого наступило обострение заболевания. В связи с длительным приемом метилпреднизолона отмечалась задержка роста: в январе 2017 рост 107 см (ниже 3 перцентиля по центильным таблицам для данного возраста), вес 18 кг (ниже 3 перцентиля для данного возраста). 13.01.2017 инициирована терапия ингибитором ФНО-альфа адалимумаб, на фоне проведения которой эффекта достичь не удалось.

В процессе наблюдения за пациентом, в том числе в связи с задержкой роста, неоднократно обсуждалась генетическая патология, проведено генетическое обследование: исключены мукополисахаридозы I и II типа; IV типа, подтип A и IV типа, подтип B; VII типа. Селективный скрининг (пробы мочи) 25.10.2017 — в пределах нормы. Тандемная масс-спектрометрия сухих пятен крови 25.10.2017 — профиль аминокислот и ацилкарнитинов в норме. Активность лизосомальных ферментов 25.10.2017 — диагностически значимых изменений не выявлено. Исключены: болезнь Гоше, GM1-ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, бета-маннозидоз, фукозидоз,

болезнь Зандгоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шиндлера, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе, болезнь Нимана-Пика тип А и В, болезнь Вольмана, нейрональный цероидлипофусциноз I и II.

С декабря 2017 года выявлено снижение слуха. 07.04.2018 выставлен диагноз: двухсторонняя острая нейросенсорная тугоухость 1 ст., 04.12.2018 — двухсторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость 4 ст. Летом 2020 года с целью исключения аутовоспалительных заболеваний в Лаборатории молекулярной патологии Геномед (г. Москва) было проведено полное секвенирование генома GenomeUNI, методом прямого секвенирования был проведен полный анализ гена NLRP3, найдены однонуклеотидные замены, описанные в базе данных HGMD как патогенные: c.2269G>A, p.Gly757Arg NM_001079821.2 в гетерозиготном состоянии. На основании полученных данных высоковероятен диагноз: Криопирин-ассоциированный периодический синдром. В феврале 2021 была инициирована биологическая терапия ингибитором интерлейкина-1 канакинумаб (иларис) в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 8 недель, на фоне которой отмечено клинико-лабораторное улучшение: купирование сыпи и лихорадки, нормализация общеклинического и биохимического анализов крови, улучшение слуха в виде снижения степени тугоухости с 4 ст. до 1 ст., возобновился линейный рост. В настоящее время пациент продолжает получать данную терапию, благодаря которой находится в состоянии ремиссии.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики КАПС в педиатрической практике, учитывая фенотипическую схожесть с системным ювенильным идиопатическим артритом на ранних этапах заболевания. Длительный диагностический поиск, включавший исключение онкопатологии, лизосомных болезней накопления и неэффективность стандартной иммуносупрессивной терапии (включая ингибиторы ФНО-α и ИЛ-6), подтверждает необходимость своевременного проведения полногеномного секвенирования у пациентов с рефрактерным суставным синдромом, лихорадкой и уртикарной сыпью. Выявление патогенной мутации c.2269G>A в гене NLRP3 и последующая таргетная терапия канакинумабом не только привели к клинико-лабораторной ремиссии, но и продемонстрировали возможность частичного регресса нейросенсорной тугоухости, что подчеркивает критическую важность раннего назначения ингибиторов ИЛ-1 для предотвращения необратимых органных поражений и улучшения качества жизни пациентов.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие: От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию данных (включая анонимизированную историю болезни).

Библиографический список

1. Hoffman H. M., Wanderer A. A., Broide D. H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (4): 615-620.

2. Hawkins P. N., Lachmann H. J., McDermott M. F. Interleukin1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (25): 2583-2584.

3. Neven B., Callebaut I., Prieur A. M., Feldmann J., Bodemer C., Lepore L. et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. Blood. 2004; 103 (7): 2809-2815

4. Hoffman, H. M., Wright, F. A., Broide, D. H., Wanderer, A. A., Kolodner, R. D. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. Am. J. Hum. Genet. 66: 1693-1698, 2000.

5. Tanaka N., Izawa K., Saito M. K., Sakuma M., Oshima K., Ohara O. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. Arthritis Rheum. 2011; 63 (11): 3625-3632.

6. Hoffman, H. M., Mueller, J. L., Broide, D. H., Wanderer, A. A., Kolodner, R. D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nature Genet. 29: 301-305, 2001.

7. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Ann Rheum Dis 76(6):942–947, 2017.

8. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB: Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): What do we know today? J Clin Med 10(1):128, 2021.

АУТАКОИДЫ КАК ЭНДОГЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА: ВСЕГДА ЛИ АУТОФАРМАКОТЕРАПИЯ ОРГАНИЗМА РАЦИОНАЛЬНА?

Л.П. Чурилов

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Реакция организма как системы на повреждение — комплексная и многоуровневая, но остаётся в рамках запрограммированных стереотипов

реактивности. Эти стереотипы включают более древние, присущие ответу многих или всех клеток как элементов организма, а также более новые, сформированные при эволюции сложных высших животных. Первые зависят от биорегуляторов короткодистантного: юкста-, ауто-, или паракринного действия в силу эволюционной древности встроенных в реактивность практически всех клеток тела и вырабатываемых ими самими по месту воздействия. Эти сигнальные молекулы известны в патофизиологии как медиаторы воспаления, а, шире говоря, по отношению как к патологии, так и к норме, — под названием «аутакоиды», от греческого «αὐτός» (сам) и «ἄκος» (лекарство). Как эндогенные лекарства их впервые охарактеризовал еще в 1914 году автор данного термина, британский физиолог Эдвард Алберт Шарпей-Шефер (1850–1935) [1]. Их частной сборной группой являются цитокины, сюда же относятся эйкозаноиды, биогенные амины и другие короткодистантные внесинаптические биорегуляторы [2].

Эволюционно новые биорегуляторы зависят от сигнальных молекул дальнего дистантного действия, системно продуцируемых нейроэндокринным аппаратом. К ним принадлежат гормоны и нейромедиаторы, также призванные оказывать саногенные эффекты. Многие лекарства, открытые фармакологами, имеют в этой группе эндогенные прототипы: лиганды опиатных, каннабиноидных, бензодиазепиновых и иных рецепторов. По сути, саногенез болезни — это её эндогенная фармакотерапия. Для патофизиологии, однако, важен не столько механизм адаптации, сколько цена адаптации в той или иной конкретной ситуации. Любое серьёзное повреждение параллельно вызывает запрограммированный ответ: клеточно-тканевой, местный, а также системно-интегративный. Если конфликта этих защитных программ не происходит, то оба пути защиты удерживаются в рамках умеренной патогенности и достаточной защитной эффективности при её умеренной цене (правило системно-местного защитного равновесия) [3].

В обыденном мышлении и в оптимистической философии эндогенные целительные силы организма предстают, как нечто идеальное, исключительно саногенное и безошибочное, а по мнению Л.Н. Толстого, даже превосходящие все то, что открыто и создано научной медициной [4]. Но на деле патофизиология подтверждает лишь относительную целесообразность и говорит о потенциальной *патогенности* самих запрограммированных защитных механизмов. Таким образом, и эндогенные лекарства имеют свои побочные эффекты.

Воспаление — первично местный процесс, управляемый аутакоидами, производимыми в его очагах, которым присуща аутохтонность и барьерность. Но организм никогда не отвечает на повреждение или заболевание каким-то одним изолированным защитным процессом. Представлять себе ответ на инфекцию или иное повреждение ткани только как воспаление было бы упрощением реальности. Параллельно и последовательно при любом

воспалении срабатывают несколько типовых компенсаторно-приспособительных процессов разного уровня, поскольку как у отдельных клеток, так и у организма в целом имеются стереотипные запрограммированные автоматически реализуемые ответы. И они саногенны лишь в той мере, в какой соответствуют нестереотипной ситуации, а болезнетворны в меру рассогласования с ситуацией по масштабу, времени, либо месту реагирования [5]. Системная регуляция через нейроэндокринный процесс стресса, параллельно воспалению, управляет логистикой ресурсов, поддерживая барьерность последнего и защищая метаболические интересы органов и тканей, наиболее важных для обеспечения живучести при острой гипоксии. Последние все располагают инсулинонезависимыми переносчиками глюкозы. Клетки с исключительно инсулинзависимыми транспортерами глюкозы при этом энергетически и пластически депривированы [6]. Острофазный ответ, сопровождающий воспаление, обеспечивается цитокинами иммунной системы и призван оставить логистическую «калитку» для обеспечения потребностей её клеток, иначе бы любой стресс приводил к иммунодефициту, так как все элементы иммунной системы, высоко инсулинзависимые в поставке ресурсов, депривировались бы контринсулярным эффектом стресса [7]. Во время ожога системные концентрации глюкокортикоидов в крови повышены в 6–8, а катехоламинов — в 20–50 раз, но эти противовоспалительные регуляторы не мешают полноценному ходу управляемого аутакоидами местного нормергического воспаления [8].

Как в здоровом организме, так и при штатном нормергическом функционировании типовых патологических процессов управляющие программы не конфликтуют между собой, поскольку короткоживущие аутакоидные сигналы высокоэффективны на небольшом удалении от источника, а их молекулярные носители не достигают регуляторно значимых концентраций в системном кровотоке. С другой стороны, системные нервные и гормональные сигналы не унифицируют и не парализуют основанную на аутакоидной регуляции оптимальную и топически разнообразную работу местных защитных механизмов, так как доступ и эффект гормонов и нейротрансмиттеров в очагах нормергического воспаления ограничен барьерными изменениями микроциркуляции и функциональным симпатолизом [3]. Правильное взаимодействие и взаимное сдерживание стресса, ответа острой фазы и воспаления предупреждает шокоподобные состояния, шок и иммунодепрессию.

Но параллельные эффекты системно и местно действующих «эндогенных лекарств» могут при определённых условиях приходить к конфликту, парализуя оптимальное осуществление защитных программ, особенно при обширных повреждениях, высокой цене адаптации и ограниченности ресурсов компенсации. Это ведет к взаимному выхолащиванию их защитного потенциала и нарастанию цены адаптации, вплоть до преобладания вторичной патогенности самой защиты [9]. Конфликт местной

и системной регуляции связан либо с несостоятельностью барьеров воспаления и избыточным системном действием его аутакоидов, нарушающим перфузию тканей; либо с навязанной крайне сильной симпатоадреналовой реакцией централизацией кровообращения. В обоих случаях это ведет к погружению большого количества клеток в острую гипоксию, даже в тех органах и тканях, где не было первичных повреждений. Результатом будет циркуляторный шок, причем некробиоз заставит гипоксические клетки производить новые порции провоспалительных аутакоидов, усугубляя их шокогенный эффект [10]. В докладе приводятся примеры патогенного конфликта местной и системной биорегуляции как при острых (травматический шок, тяжёлое течение COVID-19), так и при хронических (дисплазия соединительной ткани и метаболический синдром) заболеваниях, основанные на данных собственных исследований [10–12]. Отдельно рассматривается феномен аутоиммунного фенокопирования, когда аутоантитела, выработанные при защите от инфекций в связи с антигенной мимикрией, или в идиотип-антиидиотипических и иных регуляторных взаимодействиях, но в избыточных количествах, нарушают белок-белковые, в том числе — лиганд-рецепторные взаимодействия в организме, обеспечивая без мутаций развитие клиники, аналогичной наследственным болезням [13]. Подобно врачебной, эндогенная фармакотерапия организма не всегда бывает рациональной, что учитель автора этих строк Альберт Михайлович Зайчик (1938-2014) выразил в своем ёмком афоризме: «В организме нет доброго дяди-всезнайки...» [14].

Библиографический список

1. Keppel Hesselink J.M. The terms ‘autacoid’, ‘hormone’ and ‘chalone’ and how they have shifted with time. Auton Autacoid Pharmacol. 2015; 35(4):51-8. doi: 10.1111/aap.12037. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27028114.

2. Bekemeier H. Inflammation — a short survey of some terms. Wiss Beitr Martin Luther Univ Halle Wittenberg. 1984; 13: 14–15.

3. Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Изд-е 5-е. СПб: Медиздат-СПб, 2020: 656 С.

4. Игнатьев, В. А. Л. Н. Толстой и И. И. Мечников: взгляды на долгую, счастливую жизнь и легкую смерть. Вестник Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина. 2012; 34, 38-53.

5. Kudlay D., Kozlov V., Savchenko A.A., Simbirtsev A., Anisimova E., Kudryavtsev I., Kulpina A., Rubinstein A., Ryabkova V.A., Churilov L.P., Sirotkina O., Vavilova T., Starshinova A.A., Borisov A. Immunopathological syndromes: state of the art. Front. Med. 2025;12:1633624. doi: 10.3389/fmed.2025.1633624

6. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Медицина, 1970: 384 с.

7. Чурилов Л.П., Утехин В.И. Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усая. Педиатр, 2015;6:104–11.

doi.org/10.17816/PED63104-111.

8. Hawker F. Endocrine changes in the critically ill. Br J Hosp Med. 1988; 39(4):278-80, 282-4, 286.

9. Строев Ю.И., Каминова О.М., Сердюк И.Ю., Ница Н.А., Чесноков О.Д., Чурилов Л.П. Иммуноэндокринные взаимодействия при острых и хронических заболеваниях как проявление типового конфликта системной и местной регуляции. Таврич. мед.-биол. вестник, 2012;15:230–232.– EDN TEGGMH.

10. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm — The common denominator and the lessons to be learned. Clin Immunol. 2021 Feb;223:108652. doi: 10.1016/j. clim.2020.108652.

11. Чесноков О.Д., Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Козинец И.А., Чурилов Л.П., Чикин А.Е., Багненко С.Ф., Корнева Е.А. Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2008; 4: 142-152. — EDN KVNIKH.

12. Калашникова А.В., Муджикова О.М., Нода М., Сесь Т.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль аутакоидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 5—16. — EDN MBVUOL.

13. Puel A., Bastard P., Bustamante J., Casanova J. L. Human autoantibodies underlying infectious diseases. Journal of Experimental Medicine 2022; 219(4), e20211387.

14. Vasiliev A.G., Churilov L.P. Albert Zaichik — Outstanding Russian Pathophisiologist: Scientist and Scholar. Russian Biomedical Research 2018; 3(1): 3—8. — EDN UZCFYY.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УЧЕНИЯ АБУ АЛИ ИБН СИНО О ДИАБЕТОГЕНЕЗЕ

М.У. Шарофова

Институт ботаники, физиологии и генетики растения Национальной академии наук Таджикистана, г. Душанбе

Вестернизация образа жизни населения большинства регионов земного шара, характер питания, этнические особенности отдельных групп людей и многие другие факторы прямо или косвенно способствуют ускоренному

распространению инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [1,2].

Нами проанализирована теория Абу Али ибн Сино — Авиценны о сущности диабетогенеза, исходя из учения о «мизадже» и особенности лечения диабета с учётом тактики терапии «подобное подобным» и «противоположное противоположным» [3-6].

Разработка новых лекарственных средств на основе результатов экспериментальных исследований состава и фармакологических свойств лекарственных растений, рекомендованных Абу Али ибн Сино для лечения диабета являлось целью исследования.

Теоретическая и практическая значимость проведенных экспериментальных исследований заключалась в применении модифицированной модельной методики, основанной на принципе «подобное подобным» и «противоположное противоположным» в соответствии учения Ибн Сины о диабетогенезе.

Для изучения концепции диабетогенеза по Авиценне были использованы первоисточники: все пять томов «Канона врачебной науки» и медицинские трактаты. Для подтверждения подходов и тактики терапии диабета по Авиценне были проведены современные исследования in vitro и in vivo для обоснования гипотез по теории «мизаджа» [3-9].

Выбор объектов исследования (растительный материал, экспериментальные животные), их количество было достаточным для научного обоснования полученных результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждены применением сертифицированного оборудования, откалиброванного согласно имеющимся руководствам по эксплуатации. Исследования были проведены на **биохимическом анализаторе “Stat Fax 1904 Plus” (США),** с использованием набора «Глюкогенотест», «Elta» и **«Витал-Диагностикс»** (Россия). П**ри выполнении исследований на базе** Циньзянского технического института физики и химии АН КНР **применялась в**ысокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC); определение антидиабетической активности исследуемых суммарных экстрактов и изолированных соединений были проведены энзимными методами in silico и in vitro при помощи процедур ингибирования PTP-1B и α-глюкозидазы; антиоксидантную активность измеряли с использованием методики анализа абсорбции DPPH; структуры чистых соединений были определены на основе 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа данных (MS масс-спектрометрия и LC-ESI-MS/MS). На базе Университета Сорбонны (Париж, Франция) при изучении лекарственных средств были использованы спектроскоп EDX (Zeiss Ultra 55 FEGSEM, со сканирующим электронным микроскопом GEMIN, S260 CAMBRIDGE).

Лекарственные растения, рекомендуемые Авиценной для терапии диабета, характеризуются низкой степенью токсичности, многогранностью

действий, отсутствием побочных эффектов при длительном и повторном применениях, что обеспечивает им высокую эффективность.

Нами впервые составлен список русско-латинских названий 84 лекарственных средств, рекомендованных Авиценной для терапии инсулинорезистентности и диабета, разработана классификация данных средств по происхождению и кислотно-основным характеристикам. Впервые установлено соответствие «холодного мизаджа» ацидному состоянию кислотно-основного состояния крови и внутренней среды организма, лежащее в основе двух фармакологических законов по Авиценне — принципов терапии «подобное-подобным» и «противоположное-противоположным».

Впервые качественный анализ элементного состава гомогената растений, используемых Авиценной для терапии диабета продемонстрировал высокое содержание в исследуемых образцах щелочных и щелочно-земельных металлов, что оказывает действие на организм по принципу «противоположное противоположным».

В элементном составе лекарственных растений, описанных в «Каноне врачебной науки» в качестве антидиабетических средств и наиболее часто применявшиеся Авиценной, преобладают щелочные и щёлочно-земельные элементы [8,10]. Проявления ощелачивающих эффектов в сочетании с противовоспалительным действием способствуют устранению оксидативного стресса и гипоксии эндоэкологической системы организма, нарушенной при инсулинорезистентности, предиабете и СД.

Включение рекомендаций Ибн Сины по лечению и профилактике СД в образовательную программу студентов медицинских ВУЗов и колледжей, практикующих семейных врачей и эндокринологов позволит применить новые подходы к выбору лекарственных растений для лечения и профилактики гипергликемии и других неинфекционных заболеваний.

Библиографический список

1. Ойноткинова О.Ш., Кураева В.М., Есин Е.В., Гусаренко С.А. Оценка роли нездорового питания и низкой физической активности в развитии сахарного диабета и кардиоваскулярных осложнений (обзор литературы). Здравоохранение Российской Федерации. 2022;66(6):478-483. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-6-478-483

2. Нимаева Д. Э., Ошорова С. Д., Маланова Д. В. Анализ частоты осложнений сахарного диабета в Республике Бурятия (2022–2024 гг.) // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2025. № 4. С. 39–45.

3. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 12. Канон врачебной науки. Книга первая. Душанбе: Дониш, 2010. — 735 С.

4. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 13. Канон врачебной науки. Книга вторая. Душанбе: Дониш, 2012. — 958 С.

5. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 14. Канон врачебной науки. Книга третья, часть первая. Душанбе: Дониш, 2014 — 1000 С.

6. Абу Али ибн Сина. Сочинения Т. пятый «аш-Шифа» — «Исцеление». Душанбе: Дониш, 2010 — С. 41-700.

7. Шарофова М.У. «О простых антидиабетических средствах по Авиценне» // Вестник Авиценны, 2019, Т. 21, №3, с. 455-466.

8. Sharofova M., Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium // Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]. 2018; 20(4):421-6. Available from: http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426.

9. Sharofova M., Nuraliev Y., Sukhrobov P., Sagdieva S., Dushenkov V. “Can Avicenna Help Manage the Diabetes Epidemic in Central Asia?” // Central Asian Journal of Medical Sciences, 2017. — 3(3): 200-220.

10. Шарофова М.У., Нуралиев Ю.Н., Сагдиева Ш.С., Сухробов П.Ш. Механизм диабетогенеза по Авиценне и диабетогенные факторы риска // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2018. — Т. 16. — № 2. — С. 74-79.

КОРРЕКЦИИ НОВЫМ ПОЛИСАХАРИДНЫМИ КОМПЛЕКСОМ ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Л.И. Шевченко [1], Т.Р. Алимов [1], Ж.Д. Хужахмедов [3], Х.Я. Каримов [1]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

[2] Клиника «ViaMed», г. Ташкент, Узбекистан

Цель работы: изучения влияния нового полисахаридного комплекса на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему организма при токсической метгемоглобинемии.

Материалы и методы исследования. На крысах самцах массой 190-220 г. проведены экспериментальные исследования. Дозировка ежедневно вводимого крысам нитрита натрия составляла: 50мг/кг в течение 30 суток [1, 2]. По критериям, предложенным Иваницкой Н.Ф. (1976 г) определяли степень тяжести состояния животных. Для оценки степени окислительного

стресса проводилось измерение уровня МДА в эритроцитах и плазме, диеновых кетонов и диеновых конъюгатов у экспериментальных животных [3] и определяли активность ферментов антиоксидантной защиты иммуноферментным методом с использованием наборов ElabScience.

Результаты. При метгемоглобинемии на 30 сутки после введения нитрита натрия сопровождалось прогрессивным повышением МДА в плазме в 1,8 раза ($p<0,05$), в эритроцитах этот показатель возрос в 1,5 раза ($p<0,05$), что свидетельствует об остром окислительном ответе на индукцию метгемоглобина, Это связано с тем, что образование MetHb активизирует образование свободных радикалов кислорода в эритроцитах, что совпадает с высоким уровнем MetHb в крови контрольной группы животных, который на 30-е сутки увеличился до 54,9 % ($p<0,05$). Такая же динамика была выявлена в плазме крови при изучении содержания диеновых кетонов и диеновых конъюгатов, которые увеличивались в 1,7 раза ($p<0,01$), в 2,0 раза ($p<0,02$), соответственно. Рост уровня показателей ПОЛ при метгемоглобинемии сопровождался истощением антиоксидантной системы организма. Характерные изменения включали уменьшение ферментативной активности каталазы — в 1,4 раза ($p<0,05$), СОД в эритроцитах — в 1,2 раза, ГПО — в 1,5 раза ($p<0,05$) и ГР — в 1,9 раза ($p<0,05$), соответственно.

Введение крысам с метгемоглобинемией нового полисахаридного комплекса в течение 5 дней способствовало снижению МДА в плазме крови в 2,3 раза ($p<0,05$), а в эритроцитах в 1,7 раза ($p<0,05$) и значения данного показателя практически восстанавливались до уровней интактной группы крыс. Сравнительный анализ уровня МДА в плазме крови и эритроцитах по сравнению с эффектом от применения препарата сравнения — реополиглюкина было установлено более эффективное снижение данного показателя при применении нового полисахаридного комплекса. При применении реополиглюкина у крыс с метгемоглобинемией высокие значения МДА в плазме и в эритроцитах снизились в 1,3 и в 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно и были на 43,1 % и на 30,0 % ниже соответственно при применении нового полисахаридного комплекса. Введение нового полисахаридного комплекса способствовало снижению диеновых кетонов в плазме крови в 1,9 раза ($p<0,05$) и диеновых коньюгатов в 2,5 раза ($p<0,05$), соответственно, достигнув исходных величин. После применения полисахаридного комплекса уровень продуктов ПОЛ был достоверно ниже значений группы, получившей реополиглюкин: МДА в плазме — на 43,1 % ($p<0,05$), МДА в эритроцитах — на 30,0 % ($p<0,05$), Дкет — на 33,3 % ($p<0,05$), а Дкон — на 41,7 % ($p<0,05$) соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности использования нового полисахаридного комплекса в коррекции окислительного стресса.

Исследование активности основных компонентов антиоксидантной

системы показало, что применение нового полисахаридного комплекса при метгемоглобинемии способствовало увеличению активности каталазы в 1,5 раза ($p<0,05$), СОДэр — в 1,4 раза ($p<0,05$), ГПО — в 1,7 раза и ГР — в 2,0 раза ($p<0,05$) соответственно, достигая исходных значений. После применения нового полисахаридного комплекса показатели АОС были выше по сравнению с применением реополиглюкина: активность каталазы на 37,8 %, СОДэр — на 36,8 %, ГПО — на 40,0 % и ГР — на 73,6 %.

Выводы

Таким образом, рост ПОЛ и истощение АОС при метгемоглобинемии свидельствуют о формирование окислительного стресса. Применение в этих условиях нового полисахаридного комплекса обладающего антиоксидантным действием стабилизирует процессы в биомембранах и увеличивает ферментативную активность антиоксидантной системы ,поскольку использование сукцинированного полисахарида улучшает метаболизм и восстанавливает дыхательную функцию митохондрий при метгемоглобинемии.

Библиографический список

1. Игбаев Р.К. Экспериментальная коррекция прооксидантно-антиоксидантного равновесия в условиях гипоксии и токсической метгемоглобинемии: дис. … канд. мед. наук — Уфа-2006, Башкирский государственный медицинский университет. С. 1-164.

2. Козаева Э.Г. Влияние экспериментальной нитритной и нитратной интоксикации на функции почек у крыс.: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владикавказ — 2011, ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Мин. Здрав. и Соц. развития РФ. — С. 1-22.

3. Титеева Г.Р., Коровина Н.Н. Перекисное окисление липидов: норма и патология. Центрально-Азиатский мед.журнал, 1996. — №4. — С. 78-84.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ (ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д.С. Шиянов, В.А. Батурин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь.

Лекарственная гиперчувствительность считается серьёзной проблемой как у взрослых, так и у детей. Согласно опросам, до 25 % взрослого населения и целых 10 % родителей считают, что у их детей есть аллергия на лекарства, причем чаще всего речь идет об аллергии на бета-лактамные антибиотики [1]. Потенциальными проблемами являются как недостаточная диагностика, так и гипердиагностика лекарственной аллергии у детского населения. От 2,9 % до 16,8 % педиатрических пациентов сообщали о реакциях хотя бы на один препарат, но лишь малая часть таких случаев подтверждается как истинная гиперчувствительность. Только 4 % предполагаемых аллергий подтверждаются после диагностики [2]. Melike Ocak и авторы за 30-летний опыт наблюдения за реакциями немедленного типа на местные анестетики у детей выяснили, что истинная аллергия подтвердилась только в 4,3 % случаев [3].

В более старших возрастных группах чаще встречаются проявления аллергии на лекарственные препараты в связи с большим количеством коморбидности и вытекающей из этого полипрагмазией. Например, при количественном анализе CD3+CD294+ клеток в различных возрастных группах у пациентов с сенсибилизацией in vitro на обследованные препараты отмечалось увеличение уровня Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа с возрастом [4]. У детей же вопросы по распространенности лекарственной сенсибилизации среди возрастных групп и половых особенностей не так сильно изучены, как у взрослых, и не являются настолько же однородными. На сегодняшний день существует мало данных относительно факторов риска развития гиперчувствительности к лекарственным препаратам у детей [5].

Цель работы. Провести ретроспективный анализ результатов лабораторной диагностики на лекарственную аллергию in vitro пациентов в возрасте до 18 лет «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя за период с 2024 года по июль 2026 года — выделить препараты и их лекарственные группы, наиболее часто вызывавшие сенсибилизацию у детского населения, и провести возрастной и половой анализ по количеству общих обращений и в случаях выявленной лекарственной сенсибилизации.

Методы исследования. Ретроспективный анализ лабораторных заключений по лекарственной гиперчувствительности пациентов в возрасте до 18 лет (на момент проведения исследования) «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя за период с начала 2024 года по июль 2026 года. Лабораторное заключение включало в себя результаты проведения теста трансформации лимфоцитов с определением маркеров активации и обнаружение циркулирующих иммунных комплексов к исследуемому препарату.

Результаты. За период с начала 2024 года по июль 2026 года всего было проведено 666 исследований in vitro для определения лекарственной гиперчувствительности пациентов мужского пола до 18 лет и 677 исследований пациентов женского пола до 18 лет. Средний возраст всех пациентов мужского пола составил 9,0 ± 4 лет, пациентов женского пола — 10,0 ± 4 лет. Количество обращений пациенток до 18 лет с выявленной лекарственной сенсибилизацией за весь изученный период — 84 (12,41 % от общего количества девочек), количество обращение пациентов — 92 (13,81 % от общего количества мальчиков). Разница в частоте положительных результатов на лекарственную сенсибилизацию между мальчиками (13,81 %) и девочками (12,41 %) статистически незначима.

Наиболее часто лабораторно обнаруживали гиперчувствительность к местным анестетикам — артикаин + эпинефрин — 71 случай. Стоит отметить, что к анестетику с международным непатентованным наименованием «артикаин + эпинефрин» относятся лекарственные препараты разных производителей — Артикаин Инибса 1:100 000, Артикаин Инибса 1:200 000, Артикаин с адреналином Бинергия, Ультракаин Д-С, Убистезин форте, Ораблок.

На втором месте по частоте встречаемости противосудорожный препарат — леветирацетам — 16 случаев; далее, мепивакаин — 11 случаев; противоэпилептический препарат — вигабатрин — 7 случаев; лидокаин — 6 случаев; амоксициллин + клавулановая кислота — 4 случая; нимесулид — 3 случая; амоксициллин — 3 случая; клобазам — 3 случая; магний + пиридоксин — 2 случая; такролимус — 2 случая; цефтриаксон — 2 случая; окскарбазепин — 2 случая; гопантеновая кислота — 2 случая; этосуксимид — 2 случая; азитромицин — 2 случая; ламотриджин — 2 случая; железа (III) гидроксид декстран — 2 случая; глатирамера ацетат — 2 случая; омега-3 — 1 случай; албендазол — 1 случай; анатоксин дифтерийно-столбнячный — 1 случай; ципрофлоксацин — 1 случай.

Выводы. Полученные данные демонстрируют, что наиболее часто у детей лабораторная сенсибилизация выявляется к местным анестетикам, используемым в стоматологии. Доминирование МНН «артикаин + эпинефрин» в структуре выявленной сенсибилизации может отражать не только истинную аллергию на артикаин, но и суммарный вклад нескольких препаратов с разным составом и вспомогательными веществами, что подчеркивает необходимость более детального аллергологического обследования с учетом конкретных торговых наименований.

Стоит обратить внимание на относительно невысокую частоту положительных тестов на бета-лактамы, что может указывать на то, что большинство реакций на антибиотики у детей не являются истинной гиперчувствительностью.

Библиографический список

1. Gomes, E. R., Brockow, K., Kuyucu, S., Saretta, F., Mori, F., Blanca-Lopez, N., Ott, H., Atanaskovic-Markovic, M., Kidon, M., Caubet, J. C., Terreehorst, I., & ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group (2016). Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy, 71(2), 149–161. https://doi.org/10.1111/all.12774

2. Park, J. S., & Suh, D. I. (2020). Drug Allergy in Children: What Should We Know?. Clinical and experimental pediatrics, 63(6), 203–210. https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00675

3.Ocak, M., Bal Çetinkaya, F., Akarsu, A., İlgün Gürel, D., Ünsal, H., Soyak Aytekin, E., Sahiner, U. M., Sekerel, B. E., & Soyer, O. (2025). Thirty years' experience with immediate-type local anesthetic hypersensitivity reactions in children. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, 36(8), e70178. https://doi.org/10.1111/pai.70178

4. Чибисова О.Н., Луговская Г.И., Хабарова О.В. Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(1):124-128. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-124-128

5. Kitsos, N., Cassimos, D., Trypsianis, G., Xinias, I., Roilides, E., Grivea, I., Mantadakis, E., & Mavroudi, A. (2022). Drug allergy evaluation in children with suspected mild antibiotic allergy. Frontiers in allergy, 3, 1050048. https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1050048

Уважаемые коллеги!
Приглашаем Вас принять участие в научно-практических мероприятиях Ассоциации клинических фармакологов Санкт-Петербурга в 2027 году:

4 марта 2027 г.	научно-практическая конференция «Модернизация системы здравоохранения в России и актуальные вопросы финансирования»
29 апреля 2027 г.	научно-практическая конференция «Передовая и инновационная терапия онкологических, гематологических и орфанных заболеваний»
27 мая 2027 г.	научно-практическая конференция «Лекарственные препараты биологического происхождения: ниши клинического применения и вопросы безопасности»
24 июня 2027 г.	научно-практическая конференция «Последние достижения науки и лекарственное обеспечение сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ожирения»
14-16 октября 2027 г.	XXII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия «Золотая Осень»
23 декабря 2027 г.	ежегодное открытое собрание Ассоциации. Научно-практическая конференция «Роль фармакоэкономики и ОМТ в развитии системы льготного лекарственного обеспечения редких заболеваний»

