

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

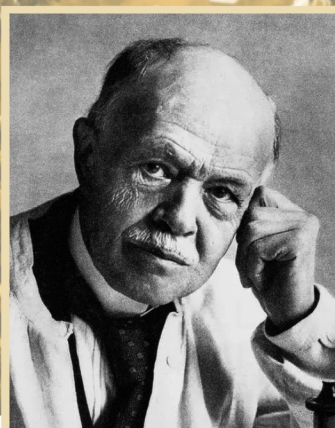
РЕЦЕПТ

2025, том 28, № 3

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2025 Volume 28 Number 3



Шарль Жюль Анри Николь
(1866—1936)



Французский врач, бактериолог и паразитолог доказал, что переносчиком самого распространенного типа сыпного тифа является вошь, что позволило создать методы профилактики эпидемии тифа и отделить более тяжелый эпидемический сыпной тиф от более легкого эндемического сыпного тифа. Сложно сказать, сколько сотен тысяч жизней спасло открытие доктора в период Первой мировой войны. Нобелевская премия 1928 года.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2025, том 28, № 3

2025 Volume 28 Number 3

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, 67,
офис 1103, п/я 5.
Тел.: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929, ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,

ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте recipe.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 23.06.2025

Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)

Печать офсетная

Тираж 1 500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founders:

UE "Professional Editions",
LLC "Iskamед", JSC "Unipharm"

Address:

67 Timiryazev str., office 1103, Minsk, 220035.
Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Commissioning editor Glushuk V.

Head of advertising and marketing department Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 74929, departmental index – 749292

In electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",

LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Sent for the press 23.06.2025

Format 70х100 1/16 (165х240 мм)

Litho

Circulation is 1 500 copies

Order №

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Главный редактор

Гавриленко Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Заместитель главного редактора

Кожанова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский институт (Минск)

Редакционная коллегия

Давидовская Е. И., кандидат медицинских наук, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Захаренко А. Г., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Карпов И. А., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Коноров М. Р., доктор медицинских наук, профессор, Витебский медицинский университет (Витебск)

Мартусевич Н. А., кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский институт (Минск)

Михайлова Е. И., доктор медицинских наук, профессор, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Мохорт Т. В., доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии, Белорусский государственный медицинский институт (Минск)

Патеук И. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент, врач-педиатр Минской областной клинической больницы, руководитель Республиканского центра детского остеопороза (Минск)

Романова О. Н., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Сачек М. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Сушинский В. Э., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Тябук Т. Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Щавелева М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Шепелькевич А. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Якубова Л. В., доктор медицинских наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Редакционный совет

Барановская Т. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Василевский И. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Гурина Н. С., доктор биологических наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Жилевич Л. А., кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом гериатрии и паллиативной медицины, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения, Белорусский государственный медицинский институт (Минск)

Кевра М. К., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Крикова А.В. доктор фармацевтических наук, доцент, Смоленский государственный медицинский университет (Смоленск)

Лукьянов А. М., доктор медицинских наук, профессор (Минск)

Мараховский Ю. Х., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Митьковская Н. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мрочек А. Г., доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси (Минск)

Пристром А. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Романова И. С., кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский институт (Минск)

Руммо О. О., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Царенков В. М., доктор фармацевтических наук (Минск)

Штонда М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2025, том 28, № 3

2025 Volume 28 Number 3

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 19 октября 2023 г. Реестровая запись ПИ № ФС77-86186

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
E-mail: recipe@recipe.by

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах recipe.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 23.06.2025

Дата выхода в свет: 30.06.2025

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 мм)

Печать офсетная

+16

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on October 19, 2023.
Registry entry ПИ No. ФС77-86186

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
E-mail: recipe@recipe.by

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Subscription

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krievity Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Sent for the press 23.06.2025

Release date 30.06.2025

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 mm)

Litho

+16

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Editor-in-chief

Larysa N. Gavrilenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Deputy Editor-in-chief

Irina N. Kozhanova, MD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical Institute (Minsk)

Editorial Board

Elena I. Davidovskaya, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor A. Karpov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina N. Kozhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marat R. Konorev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk Medical University (Vitebsk)

Natalia A. Martusevich, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical Institute (Minsk)

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

Tatyana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical Institute (Minsk)

Irina V. Pateyuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexey S. Pochkaylo, MD, PhD, Associate Professor, pediatrician at the Minsk Regional Clinical Hospital, head of the Republican Center for Children's Osteoporosis (Minsk)

Oksana, N. Romanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina M. Sachek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina V. Shchavaleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alla P. Shepelkevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vadim E. Sushinsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Tamara D. Tyabut, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Rheumatology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Liudmila Yakubova V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)

Alexander G. Zakharenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Council

Tatyana V. Baranovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia S. Gurina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail K. Kevra, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Anna V. Krikova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Smolensk State Medical University (Smolensk)

Alexander M. Lukyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)

Yuri Kh. Marakhovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the International Academy of Sciences of Eurasia, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia P. Mitkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander G. Mrochek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)

Andrey M. Pristrom, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina S. Romanova, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical Institute (Minsk)

Oleg O. Rummo, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of sciences of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Marina V. Shtonda, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Valery M. Tsarenkov V. M., Doctor of Pharmaceutical Sciences (Minsk)

Igor V. Vasilevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Lyudmila A. Zhilevich, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Medical Practice with a Course in Geriatrics and Palliative Medicine, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical Institute (Minsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Быть счастливым счастьем других –
вот настоящее счастье и земной идеал жизни
всякого, кто избирает врачебную профессию.

*Николай Иванович Пирогов
(1810–1881), русский хирург,
основатель русской школы анестезии,
основоположник русской военно-полевой
хирургии, великий гуманист и организатор,
крупнейший ученый с мировым именем*

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

В третье воскресенье июня ежегодно все медики нашей страны отмечают свой профессиональный праздник – День медицинских работников, представителей самой гуманной, самой важной и нужной на Земле профессии!

Свою историю он ведет с советских времен, когда был установлен указом Президиума Верховного Совета СССР № 3018-X от 1 октября 1980 года «О праздничных и памятных днях», с редакцией указа Президиума Верховного Совета СССР № 9724-XI от 1 ноября 1988 года «О внесении изменений в законодательство СССР о праздничных и памятных днях».

Врач – не просто профессия, которая побуждает к постоянному обучению и самосовершенствованию. Это настоящее призвание, требующее не только знаний, но и способности понимать чужую боль, давать поддержку и укреплять надежду.

А.П. Чехов писал: «Профессия врача – подвиг. Она требует самоотверженности, чистоты духа и чистоты помыслов».

15 июня 2025 года мы отмечали День медицинских работников, отдавая должное поистине самоотверженной работе ученых-медиков, практикующих врачей самых разных специальностей, а также младшего и среднего медицинского персонала, всем, кто дарит людям радость жизни, возвращая им здоровье.

Всех медицинских работников поздравляем с профессиональным праздником, искренне желаем крепкого здоровья, успехов в вашем благородном труде, новых свершений и побед, неистощимой энергии, душевного спокойствия и уверенности в том, что ваш труд так нужен людям!

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор




Оригинальные исследования

Назарчук И.И., Строгая Н.В.
Влияние длительного применения
метотрексата на состояние
гемопоеза у детей
с идиопатическим артритом276

Дедюшко Г.В., Карпицкий А.С.
Стратегия и тактика
периоперационной
антибиотикопрофилактики287

Суркова Л.К., Иванова А.Л., Будник О.А.,
Белько А.Ф., Богуш Л.С., Давидовская Е.И.
Оценка экспрессии сывороточного
биомаркера Krebs von den Lungen 6
при интерстициальных
заболеваниях легких299

Обзоры. Лекции

Ван Шаобо, Сун Цз, Ши Чжичэнь, Хэ Пин
HD5: антимикробный пептид,
формирующий кишечную
микробиоту и иммунитет309

Терапия

Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С.,
Белевцев М.В., Кожанова И.Н.,
Романова И.С., Солнцева А.В.
Применение ланаделумаба
в долгосрочной профилактике
у пациентов детского возраста
с наследственным
ангионевротическим отеком
в Республике Беларусь318

Вдовиченко В.П., Губаревич И.Е.,
Бронская Г.М., Коршак Т.А.
Ривароксабан в современной
антикоагулянтной терапии332

Фармакоэкономика

Романова И.С., Кожанова И.Н.,
Чак Т.А., Семёнов А.В.
Фармакоэкономическая оценка
применения лекарственного препарата
Церебролизин® в лечении пациентов
с острым нарушением мозгового
кровообращения по ишемическому типу
в условиях системы здравоохранения
Республики Беларусь342

Клинический случай

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.,
Абражевич Е.К.
Декомпенсированный гипотиреоз
под маской хронической
сердечной недостаточности:
клинический случай355

Реабилитация

Овсянник Ю.А., Чапко И.Я., Смычек В.Б.
Критерии комплексной оценки
реабилитационного потенциала
у пациентов с нарушениями функций
тазовых органов, обусловленными
стенозом позвоночного канала,
травмами грудного и поясничного
отделов позвоночника362

Динмухаммадиева Д.Р.,
Каримджанов И.А., Исраилова Н.А.,
Юсупова Г.А., Жумамуратова И.И.
Реабилитация при ювенильном
идиопатическом артрите:
мультидисциплинарный подход
(обзор литературы)371

По итогам работы**школы клинического фармаколога**

Чак Т.А., Мацкевич С.А., Кардаш О.Ф.
Клинико-фармакологическая
характеристика и аспекты
рационального применения
основных групп лекарственных
препаратов в лечении
сахарного диабета 2-го типа386

Романова И.С.
Антитромботические препараты:
вопросы и ответы.
Акцент на антикоагулянты396

Original Research

Nazarchuk I., Strogaya N.
Effects of the Long-Term Use
of Methotrexate on Haemopoiesis
in Children with Idiopathic Arthritis 277

Dedyushko G., Karpitski A.
Strategy and Tactics of Perioperative
Antibiotic Prophylaxis 288

*Surkova L., Ivanova A.,
Budnik O., Belko A., Bohush L.,
Davidovskaya E.*
Evaluation of Serum Biomarker
Krebs von den Lungen 6 Expression
in Interstitial Lung Diseases 300

Reviews and Lectures

*Wang Shaobo, Song Ce,
Shi Zhichen, He Ping*
HD5: The Antimicrobial Peptide
Shaping Gut Microbiota
and Immunity 308

Therapy

*Guryanova I., Zharankova Yu.,
Belevtsev M., Kozhanova I.,
Romanova I., Solntsava A.*
Use of Lanadelumab for Long-Term
Prophylaxis in Pediatric Patients
with Hereditary Angioedema
in the Republic of Belarus 319

*Vdovichenko V., Gubarevich I.,
Bronskaya G., Korshak T.*
Rivaroxaban in Modern
Anticoagulant Therapy 332

Pharmacoeconomics

*Romanova I., Kozhanova I.,
Chak T., Semenov A.*
Pharmacoeconomic Assessment
of the Use of the Drug Cerebrolysin®
in the Treatment of Patients
with Acute Ischemic Stroke
in the Healthcare System
of the Republic of Belarus 343

Clinical Case

Kalenchic T., Kabak S., Abrazhevich E.
Decompensated Hypothyroidism
Mimicking Chronic Heart Failure:
a Case Report 356

Rehabilitation

Ovsyannik Yu., Chapko I., Smychek V.
Criteria for a Comprehensive Assessment
of Rehabilitation Potential in Patients
with Pelvic Organ Dysfunction,
Caused by Spinal Stenosis,
Thoracic and Lumbar Spine Injuries 363

*Dinmukhammadieva D., Karimdzhanov I.,
Israilova N., Yusupova G., Zhumamuratova I.*
Rehabilitation for Juvenile Idiopathic Arthritis:
Multidisciplinary Approach
(Literature Review) 372

**Following the Work of the School
of a Clinical Pharmacologist**

Chak T., Matskevich S., Kardash V.
Clinical and Pharmacological Characteristics
and Aspects of Rational Use of the Main
Groups of Drugs in the Treatment
of Type II Diabetes Mellitus 387

Ramanava I.
Antithrombotic Drugs:
Questions and Answers.
Emphasis on Anticoagulants 396



Назарчук И.И.✉, Строгая Н.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние длительного применения метотрексата на состояние гемопоэза у детей с идиопатическим артритом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Назарчук И.И.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Строгая Н.В.

Подана: 05.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: enazar76@gmail.com

Резюме

Введение. В настоящее время лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) основывается прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, предусматривающей подавление системного аутоиммунного ответа. Для достижения этой цели применяется метотрексат (МТ), который является препаратом первой линии. Однако, несмотря на достоинства МТ, существует значительный риск прерывания лечения из-за непереносимости и/или развития побочных эффектов. Поскольку опубликованные ранее исследования показали противоречивые результаты и многие вопросы остаются без ответа, идентификация и оценка непереносимости МТ у детей с ЮИА, оценка потенциальных факторов риска развития побочного действия на систему кроветворения и последующая стратегия лечения заболевания являются актуальными.

Цель. Изучить влияние длительного приема метотрексата на состояние эритроцитарного звена, грануло-моноцитарный, мегакариоцитарный и лимфоцитарный ростки крови.

Материалы и методы. Исследование было проведено на протяжении 5 лет среди 32 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», принимавших МТ. Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Результаты. Выявлена взаимосвязь между дозой МТ и показателями эритроцитарного, тромбоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного рядов. При увеличении дозы МТ отмечено увеличение содержания гемоглобина ($p=0,014$), среднего объема эритроцита ($p=0,003$) и средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p=0,007$), ретикулоците ($p=0,029$) и эритроците ($p=0,033$). Выявлена зависимость между дозой МТ и тромбоцитарными показателями. При увеличении дозы МТ отмечается увеличение тромбоцитов в объеме (MPV, $p=0,003$) и увеличение содержания гигантских тромбоцитов (PLCR, $p=0,001$). Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови, что объясняется фармакокинетикой препарата: он влияет на макрофаги

и моноциты, что в дальнейшем опосредованно будет вызывать снижение ФНО- α . Так, увеличение дозы МТ вызывало уменьшение содержания лимфоцитов ($p=0,018$), моноцитов ($p=0,010$) и лейкоцитов ($p=0,004$) за счет уменьшения содержания палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,030$). При увеличении дозы МТ отмечалось снижение ФНО- α ($p=0,035$), который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами, и увеличение ИЛ-1 β ($p=0,023$) и ИЛ-4 ($p=0,043$), что свидетельствует об изменении регуляции иммунного ответа с увеличением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 Т-хелперами 2-го типа и компенсаторной продукцией ИЛ-1 β макрофагами и фибробластами в ответ на снижение синтеза либо угнетение ответа на ФНО- α .

Заключение. Применение МТ способствовало достижению ремиссии на 3-м месяце использования в виде снижения острофазовых показателей воспаления, качественного изменения эритроцитов (увеличение их объема и роста содержания гемоглобина в них) без увеличения их количества, увеличения содержания железа и зрелых форм ретикулоцитов. При этом отсутствовали побочные эффекты МТ и не отмечено увеличения содержания аминотрансфераз. Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови. Таким образом, коррекция дозы МТ может оказывать терапевтический эффект на течение анемии хронических заболеваний (АХЗ) либо сочетания АХЗ с истинным дефицитом железа.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, анемия, общий анализ крови, дети

Nazarchuk I.✉, Strogaya N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Effects of the Long-Term Use of Methotrexate on Haemopoiesis in Children with Idiopathic Arthritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, editing, processing, text writing – Nazarchuk I.; the concept and design of the study, the collection of material, the editing – Strogaya N.

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: enazar76@gmail.com

Abstract

Introduction. Currently, the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is based primarily on anti-inflammatory therapy, which includes the suppression of a systemic autoimmune response. To this end, methotrexate (MT) is used as a first-line drug. However, despite the disadvantages of MT, there is a significant risk of interrupting treatment due to obsolescence and/or development of side effects. Since earlier studies have shown contradictory results and many questions remain unanswered, the identification and evaluation of MT resistance in children with UIAs and the assessment of potential side-effect risk factors for hemorrhages and the subsequent treatment strategy are relevant.

Purpose. Study the effects of long-term methotrexate on the state of the erythrocytic link, on the granulo-monocytic, mega-cariocytic and lymphocytic blood plant.

Materials and methods. The study was carried out among 32 children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis during the five-year observation period of the MT. Diagnosis and treatment of patients with UIAs was carried out in accordance with the approved clinical protocol on diagnosis and treatment of patients (children) with immuno-inflammable rheumatic diseases (2024).

Results. There is a correlation between the MT dose and the indicators of the erythrocytic, thrombocytic and granulocytic-monocytic series. An increase in the MT dose showed an increase in hemoglobin ($p=0,27$; $p=0,014$), an average amount of erythrocyte ($p=0,32$; $p=0,003$) and an average concentration of hemoglobin in erythrocyte ($p=0,30$; $p=0,007$), reticulocyte ($p=0,25$; $p=0,029$) and erythrocyte ($p=0,24$; $p=0,033$) and a dose of MT. There is a correlation between the MT dose and the thrombocytic indicators. With an increase in the MT dose, there is an increase in thrombocytes (MPV, $p=0,32$; $p=0,003$) and an increase in giant thrombocytes (PLCR, $p=0,36$; $p=0,001$). The increased dose of MT has had a negative impact, mainly on the lymphocytic and monocytic series of blood cells, due to the pharmacokinetics of the drug – the effect on macrophages and monocytes, which in the future will indirectly cause a decrease in TNF- α . For example, the increase in MT dose resulted in a decrease in lymphocytes ($p= -0,26$; $p=0,018$), monocytes ($p= -0,28$; $p=0,010$) and leukocytes ($p= -0,31$; $p=0,004$) by a decrease in stick nuclei ($p= -0,24$; $p=0,030$). At the increase in the dose of methotrexate, there was a decrease in TNF- α ($p= -0,33$; $p=0,035$), which is synthesized mainly by monocytes and macrophages, and an increase in IL-1 β ($p=0,35$; $p=0,023$) and IL-4 ($p=0,31$; $p=0,043$), which showed a change in the regulation of the immune response, with an increase in the synthesis of IL-4 T-helpers, type 2, and compensation products IL-1 β macrophages and fibroblasts in response to a decrease in synthesis or oppression of the response to TNF- α .

Conclusion. The use of methotrexate has contributed to the remission of 3 months in the form of reduced acute inflammation rates, qualitative changes in erythrocytes (increased volume and increased hemoglobin content) without increasing the number of hemoglobins, increased iron content and mature forms of reticulocytes. There were no side effects of MPs and no increase in aminotransphras. The increased dose of MT has had a negative impact, mainly on the lymphocytic and monocytic blood cells. Thus, dose correction of methotrexate can have a therapeutic effect on chronic anemia or a combination of chronic anemia and true iron deficiency.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, anemia, general blood test, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Медицинская профилактика и лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) основывается прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, предусматривающей подавление системного аутоиммунного ответа. В настоящее время для этой цели применяется метотрексат (MT), который является базисным препаратом и используется на протяжении длительного времени. Отмена препарата возможна не ранее двухлетнего периода стабильной ремиссии заболевания [1].

МТ является цитостатиком, относящимся к группе антиметаболитов фолиевой кислоты. Механизм его действия обусловлен подавлением активности фермента дигидрофолатредуктазы, что препятствует восстановлению дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую и таким образом блокирует перенос углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов, в особенности синтез и репарацию ДНК, и тормозит клеточный митоз. В основном МТ метаболизируется в печени и выводится через почки, в которых может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев. Доказано, что МТ обладает значительной эффективностью при лечении ЮИА, поэтому считается предпочтительным противоревматическим препаратом первой линии, модифицирующим течение заболевания, и назначается в качестве монотерапии или в сочетании с биологическими препаратами. Однако, несмотря на достоинства данного препарата, существует значительный риск прерывания лечения из-за высокой распространенности его непереносимости, развития побочных эффектов. Наиболее частым побочным действием у детей с ЮИА со стороны системы кроветворения является развитие анемии (в том числе апластической), тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении, агранулоцитоза, эозинофилии, панцитопении [2]. В литературе обсуждается влияние на развитие данного побочного действия таких факторов, как пол, возраст, активность заболевания, продолжительность лечения, дозировка и способ введения лекарства, а также генетические и психологические аспекты [3]. Поскольку опубликованные ранее исследования показали противоречивые результаты и многие вопросы остаются без ответа, идентификация и оценка непереносимости МТ у детей с ЮИА, оценка потенциальных факторов риска развития побочного действия на систему кроветворения и последующая стратегия лечения заболевания являются актуальными.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния длительного приема метотрексата на состояние эритроцитарного звена, грануло-моноцитарный, мегакариоцитарный и лимфоцитарный ростки крови.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на протяжении 5 лет среди 32 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», принимавших данный препарат. Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному в стране клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Средний возраст пациентов составил $10,1 \pm 0,4$ года. Это были дети с суставной формой заболевания, которая характеризовалась отсутствием ревматоидного фактора в крови (серонегативный вариант), наличием не более 5 пораженных суставов (олигоарткулярный вариант согласно классификации EULAR/ACR либо олигоарткулярный персистирующий артрит согласно классификации ILAR). Всем пациентам проводились общий анализ крови, биохимическое исследование крови, исследование цитокинового профиля перед началом применения препарата и на момент достижения ремиссии. Терапевтическая доза МТ назначалась из расчета $10\text{--}15 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю в фиксированный день, стартовая доза составляла $2,5\text{--}5 \text{ мг}$ в неделю с постепенным увеличением дозы на $2,5 \text{ мг}$ 1 раз в неделю до достижения целевой

дозы. При применении МТ назначали фолиевую кислоту ежедневно вне дня приема МТ (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки. Эффективность лечения МТ оценивалась через 3 месяца непрерывного применения препарата по достижению/недостижению клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания. Доза МТ у пациентов с ЮИА составила 15,0 (10,0; 15,0) мг/м² в неделю и рассчитывалась по площади поверхности тела по номограмме для определения площади поверхности тела, исходя из массы и длины тела (Grawford J.D., Terry M.E., 1970). Средняя длительность приема МТ составила 6,1±0,4 года. Достижение ремиссии заболевания на фоне терапии МТ происходило на 3,2±0,5 месяца.

У пациентов преобладало поражение коленных суставов (установлено у 75% пациентов), реже отмечалось поражение плечевого и локтевого суставов. Клиническая характеристика состояния пораженного сустава включала в себя выявление ограничения подвижности сустава и определение активности заболевания с использованием шкалы активности JADAS-27, оценки функциональной активности по CHAQ. Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) используется для оценки степени активности заболевания и, в зависимости от числа оцениваемых суставов, существует в трех версиях – 10, 27 и 71 [4]. Во всех трех версиях индекса определяется число активных суставов, СОЭ, общая оценка заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) пациентом или законными представителями и лечащим врачом. Оценка функциональной недостаточности проводилась с применением специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), в котором минимальное значение – 0, максимальное – 3 [4]. В табл. 1 указана характеристика суставного синдрома.

Среди исследуемых лабораторных показателей оценивались показатели общего анализа крови с определением ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов [5], показатели обмена железа и цитокинов: сывороточное железо, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, общая и латентная (ненасыщенная) железосвязывающая способность сыворотки, насыщение железом трансферрина, гепсидин, интерлейкины (1β, 4, 6, 10), интерферон-γ, фактор некроза опухолей-α. Исследования выполнены на иммуноферментном анализаторе Multiskan (Финляндия) с использованием реагентов «Вектор-Бест» (РФ), «Арвитмедикл» (Республика Беларусь) и FineTest (КНР) на базе лаборатории биохимических методов исследования НИЧ НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «БГМУ».

Таблица 1
Характеристика суставного синдрома у одного пациента, n=32
Table 1

Characteristics of joint syndrome in one patient, n=32

Показатель	Значение
Продолжительность утренней скованности, мин, Ме (Q25; Q75)	20 (10; 40)
Число болезненных суставов, абс., Ме (Q25; Q75)	1 (0; 4)
Число припухших суставов, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 6)
Число суставов с ограничением движений, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 4)
Число суставов с активным артритом, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 5)
CHAQ, баллы, M±m	2 (1; 3)
JADAS-27, баллы, M±m	3 (2; 4)



Статистический анализ проводился при помощи программ Excel 2010 (разработчик Microsoft), Statistica 13.0 (разработчик StatSoft) и MedCalc (разработчик MedCalc Software Ltd., версия 20.104).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами установлено влияние приема МТ как препарата базисной терапии на ряд показателей общего анализа крови. В табл. 2 указана характеристика ОАК у пациентов до начала базисной терапии и при достижении ремиссии.

Клиническая эффективность базисной терапии МТ выражалась в уменьшении количества припухших и болезненных суставов, отсутствии либо уменьшении длительности утренней скованности.

Применение МТ способствовало нормализации острофазовых показателей воспаления в виде не только снижения СОЭ ($U=239,0$; $p<0,001$), но и уменьшения содержания С-реактивного белка до нормальных значений – $1,4 (1,1; 3,0)$ г/л ($U=379,5$;

Таблица 2
Сравнение ОАК у пациентов до начала базисной терапии и при достижении ремиссии (Me (Q25; Q75))
Table 2
Comparison of UAC in patients before baseline therapy and after remission (Me (Q25; Q75))

Показатели	Обследованные пациенты, n=32		Статистическая значимость различий (U; p)
	до начала базисной терапии	при достижении ремиссии на фоне базисной терапии и после проведения профилактики	
WBC, $10^9/\text{л}$	7,9 (6,7; 9,7)	7,1 (6,3; 8,4)	540,5; 0,035
RBC, $10^{12}/\text{л}$	4,5 (4,3; 4,8)	4,4 (4,3; 4,7)	702,0; 0,621
Hb, г/л	115,5 (111,0; 121,0)	122,0 (119,0; 129,0)	380,5; <0,001
Hct, %	34,5 (32,9; 36,0)	36,9 (35,1; 38,7)	343,0; <0,001
MCV, фл	75,7 (73,5; 79,7)	82,8 (79,7; 85,9)	224,0; <0,001
MCH, пг	26,3 (24,6; 26,9)	27,0 (26,2; 28,8)	407,0; <0,001
MCHC, г/дл	33,5 (32,9; 34,4)	33,0 (32,2; 34,3)	605,5; 0,145
PLT, $10^9/\text{л}$	328,0 (282,5; 431,0)	312,0 (273,0; 391,0)	597,0; 0,123
RDW-SD, фл	35,0 (33,9; 38,4)	40,9 (37,0; 44,5)	216,0; <0,001
RDW-CV, %	13,0 (12,3; 13,9)	13,6 (12,7; 14,9)	489,0; 0,081
PDW, фл	8,7 (8,2; 9,6)	10,3 (9,2; 11,5)	251,0; 0,001
MPV, фл	9,2 (8,6; 9,9)	9,8 (9,1; 10,4)	344,0; 0,056
PLCR, %	16,6 (12,7; 22,1)	22,6 (16,5; 26,9)	319,5; 0,024
PCT, %	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	383,0; 0,174
Нейтрофилы п/ядерные, $10^9/\text{л}$	0,1 (0,08; 0,2)	0,08 (0,07; 0,1)	481,5; 0,019
Нейтрофилы с/ядерные, $10^9/\text{л}$	3,3 (2,8; 4,6)	3,3 (2,3; 3,9)	627,5; 0,216
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,1 (2,6; 4,3)	3,2 (2,5; 3,8)	691,0; 0,546
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,7 (0,5; 0,8)	0,6 (0,4; 0,8)	626,5; 0,212
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	519,0; 0,020
Базофилы, $10^9/\text{л}$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,03)	572,5; 0,074
СОЭ, мм/ч	28,5 (16,5; 38,5)	8,0 (5,0; 13,0)	239,0; <0,001

$p<0,001$), а также уменьшения количества лейкоцитов ($U=540,5$; $p=0,035$), палочко-ядерных нейтрофилов ($U=481,5$; $p=0,019$), увеличения содержания эозинофильных гранулоцитов ($U=519,0$; $p=0,020$). Улучшение общего состояния сопровождалось увеличением содержания гемоглобина ($U=380,5$; $p<0,001$) и содержания гемоглобина в эритроците ($U=407,0$; $p<0,001$) на фоне увеличения объема эритроцитов ($U=224,0$; $p<0,001$). При этом увеличения количества эритроцитов не было отмечено. Купирование воспаления сопровождалось увеличением размерных параметров тромбоцитов (PLCR, $U=319,5$; $p=0,024$; PDW, $U=251,0$; $p=0,001$).

Известно побочное гепатотоксическое воздействие МТ, сопровождаемое увеличением значений печеночных трансаминаз. В нашем исследовании на фоне проведения базисной терапии МТ не было отмечено достоверного увеличения значений печеночных трансаминаз. На фоне проведения терапии МТ отмечено увеличение содержания сывороточного железа с 6,9 (4,5; 15,3) до 15,9 (10,6; 19,7) мкмоль/л ($U=192,5$;

Таблица 3

Сравнение ОАК у пациентов в зависимости от длительности базисной терапии МТ, Ме (Q25; Q75), $n=32$

Table 3

Comparison of UAC in patients depending on the duration of basic therapy MT (Me (Q25; Q75)), $n=32$

Показатели	Длительность приема препарата			Влияние показателя (Н; р)	Статистическая значимость различий
	до 1 года	1–5 лет	свыше 5 лет		
WBC, 10^9 /л	8,9 (7,6; 10,2)	6,9 (6,1; 8,5)	5,7 (4,9; 6,9)	24,0; <0,001	$U_{1-2}=178,0$; $p_{1-2}<0,001$ $U_{1-3}=56,5$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=258,0$; $p_{2-3}=0,002$
RBC, 10^{12} /л	4,6 (4,4; 5,0)	4,7 (4,3; 4,9)	4,6 (4,4; 4,8)	0,3; 0,857	$U_{1-2}=318,5$; $p_{1-2}=0,941$ $U_{1-3}=249,0$; $p_{1-3}=0,721$ $U_{2-3}=437,0$; $p_{2-3}=0,586$
Hb, г/л	122,0 (115,0; 128,0)	124,0 (115,0; 136,0)	126,0 (113,5; 138,0)	0,9; 0,627	$U_{1-2}=277,5$; $p_{1-2}=0,404$ $U_{1-3}=225,0$; $p_{1-3}=0,379$ $U_{2-3}=473,0$; $p_{2-3}=0,972$
PLT, 10^9 /л	293,0 (262,0; 359,0)	299,0 (267,0; 349,0)	269,5 (226,5; 314,0)	4,6; 0,099	$U_{1-2}=318,5$; $p_{1-2}=0,941$ $U_{1-3}=190,5$; $p_{1-3}=0,104$ $U_{2-3}=335,5$; $p_{2-3}=0,048$
RBC-Нв (содержание гемоглобина в эритроците), пг	26,6 (24,2; 28,1)	27,5 (26,2; 28,3)	28,4 (26,9; 30,0)	6,9; 0,031	$U_{1-2}=218,5$; $p_{1-2}=0,073$ $U_{1-3}=147,5$; $p_{1-3}=0,023$ $U_{2-3}=327,0$; $p_{2-3}=0,121$
Нейтрофилы п/ядерные, 10^9 /л	0,1 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,1)	0,06 (0,05; 0,09)	12,6; 0,002	$U_{1-2}=207,5$; $p_{1-2}=0,033$ $U_{1-3}=117,5$; $p_{1-3}=0,001$ $U_{2-3}=326,5$; $p_{2-3}=0,035$
Нейтрофилы с/ядерные, 10^9 /л	3,6 (2,8; 5,6)	2,9 (2,3; 4,3)	2,1 (1,9; 2,8)	13,6; 0,001	$U_{1-2}=228,5$; $p_{1-2}=0,081$ $U_{1-3}=112,5$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=292,5$; $p_{2-3}=0,009$
Лимфоциты, 10^9 /л	2,7 (2,2; 4,3)	2,9 (2,4; 3,4)	2,5 (2,1; 2,7)	4,1; 0,128	$U_{1-2}=303,5$; $p_{1-2}=0,725$ $U_{1-3}=214,0$; $p_{1-3}=0,264$ $U_{2-3}=329,5$; $p_{2-3}=0,039$
Моноциты, 10^9 /л	0,8 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	15,6; <0,001	$U_{1-2}=225,0$; $p_{1-2}=0,071$ $U_{1-3}=108,0$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=267,0$; $p_{2-3}=0,003$
СОЭ, мм/ч	11,0 (6,0; 21,0)	8,5 (6,0; 12,0)	10,5 (8,0; 17,5)	3,4; 0,184	$U_{1-2}=266,0$; $p_{1-2}=0,295$ $U_{1-3}=251,5$; $p_{1-3}=0,762$ $U_{2-3}=346,0$; $p_{2-3}=0,067$



$p=0,002$), что может быть связано с достоверным снижением воспалительных показателей СОЭ и СРБ ($U=379,5$; $p<0,001$).

В дальнейшем нами проведено сравнение показателей ОАК у пациентов, в зависимости от длительности базисной терапии МТ на протяжении 5 лет применения препарата. В табл. 3 указана сравнительная характеристика ОАК у пациентов, в зависимости от длительности базисной терапии МТ. Как видно из приведенных данных, длительность приема МТ также не оказывала влияния на количество эритроцитов и гемоглобина, но значимо влияла на средний объем эритроцита (MCV, $H=9,9$; $p=0,007$), содержание гемоглобина в эритроците (MCH, $H=10,8$; $p=0,005$) и увеличение содержания зрелых форм (LFR, $H=6,8$; $p=0,034$). Отмечено уменьшение количества лейкоцитов ($H=24,0$; $p<0,001$) за счет палочкоядерных ($H=12,6$; $p=0,002$) и сегментоядерных ($H=13,6$; $p=0,001$) форм, моноцитов ($H=15,6$; $p<0,001$) и эозинофильных гранулоцитов ($H=6,7$; $p=0,035$). Не влияя на количество тромбоцитов, прием МТ воздействовал на их объем (MPV, $H=8,1$; $p=0,017$), распределение по объему (PDW, $H=9,9$; $p=0,007$) с увеличением доли крупных форм тромбоцитов (PLCR, $H=8,3$; $p=0,015$).

Длительность приема МТ не оказывала влияния на метаболизм железа. Показатели концентрации железа в сыворотке крови, транспортные соединения железа (трансферрин), железосвязывающие свойства сыворотки крови, показатели депонированного железа (гепсидин, ферритин), а также содержание эритропоэтина достоверно не изменялись на протяжении указанного периода. Также не установлено

Таблица 4
Сравнение содержания цитокинов у пациентов в зависимости от длительности базисной терапии МТ, Ме (Q25; Q75), $n=32$
Table 4
Comparison of cytokines in patients depending on the duration of basic MT therapy, Me (Q25; Q75), $n=32$

Показатели	Длительность приема препарата			Влияние показателя (H; p)	Статистическая значимость различий
	до 1 года	1–5 лет	свыше 5 лет		
ИЛ-6, пг/мл	11,7 (3,8; 31,1)	3,7 (2,3; 11,8)	1,7 (1,1; 5,8)	5,8; 0,056	$U_{1-2}=61,0$; $p_{1-2}=0,152$ $U_{1-3}=50,5$; $p_{1-3}=0,032$ $U_{2-3}=73,5$; $p_{2-3}=0,176$
ИЛ-10, пг/мл	5,6 (3,8; 9,5)	5,1 (2,6; 16,1)	2,9 (1,3; 7,3)	1,7; 0,419	$U_{1-2}=89,5$; $p_{1-2}=0,961$ $U_{1-3}=71,5$; $p_{1-3}=0,240$ $U_{2-3}=81,0$; $p_{2-3}=0,305$
ФНО- α , пг/мл	0,7 (0,1; 1,5)	0,6 (0,0; 1,7)	0,3 (0,0; 0,8)	1,9; 0,377	$U_{1-2}=88,0$; $p_{1-2}=0,903$ $U_{1-3}=70,0$; $p_{1-3}=0,214$ $U_{2-3}=80,5$; $p_{2-3}=0,294$
ИЛ-4, пг/мл	1106,6 (226,0; 4340,0)	1019,9 (72,4; 5460,0)	4460,0 (1035,8; 5908,0)	3,8; 0,152	$U_{1-2}=91,0$; $p_{1-2}=0,981$ $U_{1-3}=61,5$; $p_{1-3}=0,102$ $U_{2-3}=67,0$; $p_{2-3}=0,102$
ИЛ-1 β , пг/мл	110,3 (19,6; 452,2)	95,6 (7,2; 484,0)	419,0 (96,1; 670,0)	4,5; 0,103	$U_{1-2}=88,0$; $p_{1-2}=0,903$ $U_{1-3}=64,5$; $p_{1-3}=0,134$ $U_{2-3}=57,5$; $p_{2-3}=0,040$
ИНФ- γ , пг/мл	990,6 (101,8; 2380,0)	108,2 (33,2; 1178,8)	535,0 (65,1; 1393,4)	2,5; 0,293	$U_{1-2}=56,0$; $p_{1-2}=0,094$ $U_{1-3}=79,0$; $p_{1-3}=0,407$ $U_{2-3}=95,0$; $p_{2-3}=0,678$

статистически значимого влияния длительности приема МТ на синтез как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 4).

Однако отмечено снижение синтеза ИЛ-6 при длительности приема МТ более 5 лет по сравнению с длительностью приема до 1 года ($U=50,5$; $p=0,032$). В ответ на уменьшение количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда и угнетение синтеза ФНО- α на фоне приема МТ более 5 лет отмечено увеличение синтеза ИЛ-1 β ($U=57,5$; $p=0,040$).

Выявлены корреляционные связи между длительностью приема МТ и ретикулоцитарными показателями. Так, установлена прямая средней силы статистически достоверная корреляционная связь между уровнем зрелых ретикулоцитов (LFR) и длительностью приема МТ ($p=0,28$; $p=0,014$). Обратная средней силы достоверная корреляционная связь имеется между полужрелыми формами ретикулоцитов (MFR) и длительностью приема ($p=-0,33$; $p=0,003$). Выявлены корреляционные связи между длительностью приема МТ и количеством гемоглобина (HGB, $p=0,25$; $p=0,026$), средним объемом эритроцита (MCV, $p=0,31$; $p=0,005$) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCH, $p=0,32$; $p=0,003$), которые имели средней силы прямую связь. Также выявлена взаимосвязь между дозой МТ и показателями эритроцитарного, тромбоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного рядов. При увеличении дозы МТ отмечено увеличение содержания гемоглобина ($p=0,27$; $p=0,014$), среднего объема эритроцита ($p=0,32$; $p=0,003$) и средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p=0,30$; $p=0,007$). Данные изменения характеризовались прямой средней силы статистически достоверной корреляционной связью. Отмечена статистически значимая прямая средней силы корреляционная связь между содержанием гемоглобина в ретикулоците ($p=0,25$; $p=0,029$) и эритроците ($p=0,24$; $p=0,033$) и дозой МТ. Между MAF и дозой МТ также выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь ($p=0,39$; $p<0,001$). Установлена зависимость между дозой МТ и тромбоцитарными показателями. При увеличении дозы МТ отмечается увеличение тромбоцитов в объеме (MPV, $p=0,32$; $p=0,003$) и увеличение содержания гигантских тромбоцитов (PLCR, $p=0,36$; $p=0,001$).

Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови, что объясняется фармакокинетикой препарата: он влияет на макрофаги и моноциты, что в дальнейшем опосредованно будет вызывать снижение ФНО- α . Так, увеличение дозы МТ вызывало снижение содержания лимфоцитов ($U=0,26$; $p=0,018$), моноцитов ($U=0,28$; $p=0,010$) и лейкоцитов ($U=0,31$; $p=0,004$) за счет уменьшения содержания палочкоядерных нейтрофилов ($U=0,24$; $p=0,030$). При увеличении дозы МТ отмечалось снижение ФНО- α ($U=0,33$; $p=0,035$), который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами, и увеличение ИЛ-1 β ($U=0,35$; $p=0,023$) и ИЛ-4 ($U=0,31$; $p=0,043$), что свидетельствует об изменении регуляции иммунного ответа с увеличением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 Т-хелперами 2-го типа и компенсаторной продукцией ИЛ-1 β макрофагами и фибробластами в ответ на снижение синтеза либо угнетение ответа на ФНО- α .

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе лечения АХЗ у пациентов с ЮИА лежит контроль за активностью воспалительного процесса, что предполагает проведение адекватной иммуносупрессивной

базисной терапии. Лечение основного заболевания предусматривает длительное применение базисной терапии – метотрексата, в некоторых случаях – генно-инженерных биологических препаратов [5]. МТ впервые был использован при лечении детской лейкемии в 1940-х годах. Применяя малые дозы препарата, Губнер и коллеги в 1953 году начали успешно его использовать в лечении ревматоидного артрита, но их работа была забыта, поскольку в те годы приоритет в лечении был отдан глюкокортикоидам. Развитие побочных эффектов от терапии стероидами снова возродило интерес к открытию «стероидсберегающих» препаратов. Проведенные в 1984–1985 годах клинические испытания установили эффективность и безопасность малых доз МТ при лечении ревматоидного артрита, что получило одобрение FDA в 1988 г. Использование у взрослых МТ в дозах $<25\text{--}30$ мг в неделю в виде мини-пульсов в настоящее время является стандартом лечения ревматоидного артрита [6]. Его токсичность и побочные эффекты редко, если вообще когда-либо, представляют угрозу для жизни. Это контрастирует с МТ, применяемым для лечения злокачественных новообразований в больших дозах, которые имеют серьезную токсичность, повреждают почки, печень, нервную систему, легкие [6]. Установлено, что малые дозы МТ действуют в основном как противовоспалительное средство, а большие дозы оказывают антипролиферативное цитотоксическое влияние с различным профилем токсичности и побочными эффектами [7]. Таким образом, данный препарат обладает двумя разными терапевтическими свойствами.

Одним из негативных качеств данного препарата является развитие фолиеводефицитной мегалобластной анемии, но применение препарата с фолиевой кислотой не приводит к развитию такой анемии. В нашем исследовании не установлены признаки этого заболевания, не было выявлено и гепатотоксического действия препарата. Однако гематологические изменения часто наблюдаются при ревматических заболеваниях. При этом проявления могут быть от анемии различной степени тяжести до риска развития тяжелых инфекций в результате лейкопении [8]. Первые сообщения о развитии анемии у пациентов с ЮИА были сделаны в 1978 году Koerper M.A. et al. По данным Kirel B. et al. (1996), развитие анемии у пациентов с ЮИА отмечалось в 42% и 78% случаев олигоартрита и полиартрита суставной формы, при этом были выявлены низкие уровни сывороточного железа и насыщения трансферрина, в то время как общая железосвязывающая способность сыворотки оставалась в пределах нормы. При ЮИА анемический синдром многогранен и представлен тремя основными патогенетическими группами: дефицитными анемиями, анемиями хронического заболевания и анемиями, развивающимися на фоне приема МТ [9]. Медицинская профилактика и лечение анемии и железодефицитных состояний у детей с идиопатическим артритом основываются прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, направленной на подавление аутоиммунного ответа. В настоящее время она предусматривает применение МТ как базисного препарата на протяжении длительного времени. Как демонстрируют полученные нами данные, применение МТ на протяжении длительного периода является безопасным, способствует адекватному подавлению аутоиммунного воспалительного ответа.

Несмотря на длительную историю применения МТ, остается нерешенной проблема токсичности и эффективной дозы препарата, что сильно отличается у разных людей. Развитие этих эффектов можно предсказать по фармакокинетике препарата [10].

В настоящее время в мире разработано несколько популяционных фармакокинетических моделей для характеристики факторов, влияющих на изменчивость, и улучшения индивидуализации режимов дозирования МТ [11]. Было обнаружено, что размер тела и функция почек значительно влияют на клиренс МТ у детей и что в меньшей степени он зависит от полиморфизма генов и применяемых сопутствующих препаратов. Одним из побочных эффектов данного препарата является развитие гепатотоксичности. В нашем исследовании на протяжении 5 лет наблюдения не было выявлено повышения уровня трансаминаз, что обусловлено малыми дозами лечения ЮИА, нормальным функционированием почек у детей [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метотрексата способствовало достижению ремиссии на 3-м месяце использования в виде снижения острофазовых показателей воспаления, качественного изменения эритроцитов (увеличения их объема и роста содержания гемоглобина в них) без увеличения их количества, увеличения содержания железа и зрелых форм ретикулоцитов. При этом отсутствовали побочные эффекты метотрексата и не отмечено увеличения содержания аминотрансфераз. Увеличение применяемой дозы метотрексата оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови. Таким образом, коррекция дозы метотрексата может оказывать терапевтический эффект на течение АХЗ либо сочетания АХЗ с истинным дефицитом железа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wibrand C., Kyvsgaard N., Herlin T. Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis: Definition, Risks, and Management. *Paediatr Drugs*. 2024 Sep;26(5):479–498. doi: 10.1007/s40272-024-00643-9
2. Holzinger D., Frosch M., Föll D. Methotrexate in the therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010 Aug;69(6):496–504. doi: 10.1007/s00393-010-0633-1
3. van Dijkhuizen P., Wulffraat N.M. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Dec 11;12:51. doi: 10.1186/1546-0096-12-51
4. Malaviya N. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658–66. doi: 10.1002/art.24516. Malaviya N. Low-Dose Methotrexate (LD-MTX) in Rheumatology Practice – A Most Widely Misunderstood Drug. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(3):168–176.
5. Sakhin V.T., et al. (2020) Anemia of chronic diseases. Moscow: GEOTAR-Media.
6. Hamed Kh.M., Dighriri I.M., Baomar A.F. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 23;14(9).
7. Bielack S., Fox Ch.P., Khê Hoang-Xuan. A Delphi study to determine the epidemiology and clinical management of patients treated with HDMTX who develop methotrexate (MTX) delayed elimination in France, Germany, Italy, and the UK. *Health Sci Rep*. 2024 Jan 5;7(1).
8. Krasselt M. Methotrexate – Safe Backbone for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2025;21(2):169–181. doi: 10.2174/0115733971317122240626053727
9. Yu Cheng, Yujia Zhang, Ying Zhang, et al. Population pharmacokinetic analyses of methotrexate in pediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Jul;80(7):965–982. doi: 10.1007/s00228-024-03665-x
10. Yiming Zhang, Liyu Sun, Xinwei Chen. A Systematic Review of Population Pharmacokinetic Models of Methotrexate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022 Mar;47(2):143–164. doi: 10.1007/s13318-021-00737-6
11. Fráňová J., et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2016;14(1):14–36.
12. Wibrand C., Kyvsgaard N., Christensen A.E., et al. The role of liver transaminase levels in methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis-a cross-sectional study. *Rheumatol. Int*. 2023;43(5):875–80. <https://doi.org/10.1007/s00296023-05297-3>

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.3.006>



Дедюшко Г.В.✉, Карпицкий А.С.

Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

Стратегия и тактика периоперационной антибиотикопрофилактики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дедюшко Г.В. – идея исследования, сбор, анализ и обобщение данных, анализ литературы, написание текста; Карпицкий А.С. – организация сбора и анализа данных, план написания статьи, редактирование текста.

Подана: 09.04.2025

Принята: 20.05.2025

Контакты: vn.clinicpharm@bokb.by

Резюме

Периоперационная антибиотикопрофилактика (ПОАБП) представляет собой сложную многофакторную междисциплинарную медицинскую технологию по обоснованному применению антимикробных препаратов (АМП) в периоперационном периоде. В статье представлено обоснование базовых методологических аспектов проведения ПОАБП, основанное на нормативных документах, литературных источниках и собственном исследовании. В Республике Беларусь ПОАБП регламентируется базовым приказом Министерства здравоохранения «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» № 1301 от 29.12.2015, который по истечении времени требует доработки в соответствии с запросами практических врачей в их реальной клинической практике.

Диалектика исполнения рекомендаций должна основываться на четком понимании базовой концепции. Представленная технология ПОАБП имеет высокую значимость для практического здравоохранения вследствие ее доказанной эффективности и предоставляемой возможности управления рисками послеоперационных инфекционных и прочих осложнений.

Ключевые слова: периоперационная антибиотикопрофилактика, антимикробный препарат, периоперационный период, риск инфекционных осложнений

Dedyushko G. ✉, Karpitski A.
Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

Strategy and Tactics of Perioperative Antibiotic Prophylaxis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dedyushko G. – research idea, collection, analysis, generalization and systematization of data, analysis and systematization of literature data, writing text; Karpitski A. – the organization of data collection and analysis, the plan of writing the article, the purpose of the article, editing the article.

Submitted: 09.04.2025

Accepted: 20.05.2025

Contacts: vn.clinicpharm@bokb.by

Abstract

Perioperative antibiotic prophylaxis (POAP) is a complex multifactorial interdisciplinary medical technology for the justified use of antimicrobial drugs (AMP) in the perioperative period. The article presents the rationale for the basic methodological aspects of conducting POAP, based on regulatory documents, literary sources and our own research. In the Republic of Belarus, the ABP is regulated by the basic order of the Ministry of Health "On measures to reduce the antibacterial resistance of microorganisms" No. 1301 dated December 29, 2015, which after the expiration of time requires revision in accordance with the requests of practitioners in their actual clinical practice.

The dialectic of implementing recommendations should be based on a clear understanding of the basic concept. The presented technology of POAP is of great importance for practical healthcare due to its proven effectiveness and the opportunity it provides to manage the risks of postoperative infectious and other complications.

Keywords: perioperative antibiotic prophylaxis, antimicrobial drug, perioperative period, risk of infectious complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Периоперационная антибиотикопрофилактика – введение антибактериальных лекарственных средств перед началом операции с целью снижения частоты развития послеоперационных и раневых инфекций [1].

ПОАБП – это «блиц-криг» антимикробных препаратов по отношению к вероятному «бактериальному шторму» из конкретного резервуара условно-патогенной микрофлоры в соответствии с локализацией оперативного вмешательства и иммунным статусом пациента, определяемым факторами риска инфекционных осложнений.

Использование АМП до и после 24 часов по отношению к периоду оперативного вмешательства следует считать антимикробной терапией, а не ПОАБП.

Хирургическая раневая инфекция является одной из разновидностей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Американский Центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention – CDC) определяет хирургическую раневую инфекцию как инфекцию, связанную с оперативным вмешательством, возникшую в области хирургического разреза в течение

30 дней после операции или в течение 90 дней при имплантации протезного материала [2].

Стратегические задачи рациональной ПОАБП:

- 1) вылечивание пациента;
- 2) глобальное снижение потребления АМП;
- 3) экономическая эффективность терапии;
- 4) сдерживание роста резистентности бактериальной флоры к АМП;
- 5) сохранение нормальной микрофлоры пациента.

Целью антимикробной профилактики является предотвращение хирургической раневой инфекции путем снижения микробного числа в области вмешательства в течение всей операции [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация методологии проведения ПОАБП и обоснование ее ключевых стратегических и тактических принципов для глобального снижения потребления антибиотиков и предотвращения быстрого развития устойчивости к антимикробным препаратам.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность антибиотикопрофилактики для снижения частоты хирургических раневых инфекций доказана. Предоперационное введение антибиотиков показано при высоком риске инфекции или в случаях, когда инфекция в области вмешательства может иметь серьезные последствия, например у пациентов с иммунодефицитом, после кардиохирургических вмешательств и/или имплантации чужеродных материалов. Антимикробная профилактика показана для большинства условно чистых вмешательств. Использование АМП при грязных процедурах, при наличии контаминированных ран или установленной инфекции является терапией предполагаемой инфекции, а не профилактикой [3] и требует, как правило, курсового назначения АМП.

Стратегия проведения ПОАБП основывается на классификации ран по степени предполагаемой микробной контаминации во время оперативного вмешательства, а тактика – на рисках инфекционных послеоперационных осложнений, а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках конкретного АМП.

Нами использовалась общепринятая классификация ран, основанная на степени предполагаемой микробной контаминации во время операции [4], согласно которой раны подразделяются на чистые, условно чистые, контаминированные и грязные (табл. 1).

В качестве рисков послеоперационных инфекционных осложнений учитывались и анализировались:

- длительность оперативного вмешательства;
- травматичность оперативного вмешательства;
- кровопотеря, в том числе интраоперационная;
- перфорация полого органа;
- квалификация оперирующего врача (степень повреждения тканей, чрезмерное использование электрокоагуляции, качество гемостаза и др.);
- коморбидность или полиморбидность (сахарный диабет в стадии декомпенсации, в том числе с повреждением органов-мишеней, морбидное ожирение,

Таблица 1

Классификация ран по степени предполагаемой микробной контаминации во время оперативного вмешательства

Table 1

Classification of wounds by the degree of expected microbial contamination during surgery

Типы ран	Виды ран и операций	Тактика
Чистые (асептические)	Неинфицированные хирургические раны без признаков воспаления, закрытые первично. Во время чистых процедур не происходит вскрытие полого органа (дыхательная система, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты)	Антибиотикопрофилактика не показана у пациентов низкого риска
	Неинфицированные хирургические раны без признаков воспаления, закрытые первично у пациентов высокого риска, в том числе с имплантацией чужеродного материала	Показана антибиотикопрофилактика
Условно чистые	Хирургические раны, при которых происходит вскрытие полого органа в контролируемых условиях без массивной контаминации	Показана антибиотикопрофилактика
Контаминированные, или загрязненные	Открытые, «свежие» (не более 4 часов) травматические раны с острым негнойным воспалением с серьезными техническими нарушениями	Показана антибиотикопрофилактика
	При операциях с грубыми нарушениями стерильности медицинских изделий, медицинской техники или массивной контаминацией (перфорации) содержимым полых органов, при выявлении острого гнойного воспаления во время операции	Показана антибиотикотерапия
Грязные, или инфицированные	Старые (более 4 часов) травматические раны, содержащие некротизированные ткани, инородные тела или фекально-контаминированные, а также раны, распространяющиеся на существующие очаги инфекций или с перфорацией полого органа	Показана антибиотикотерапия

кахексия, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, кишечная непроходимость, злокачественные новообразования, пациенты с постоянным катетером, полное парентеральное питание, длительный прием глюкокортикоидов и иммуносупрессантов, а также другие иммуносупрессивные состояния, прогрессирующее фоновое заболевание);

- колонизация микроорганизмами и/или генами устойчивости к АМП;
- возраст старше 70 лет;
- уровень инфекционного контроля в учреждении здравоохранения, в том числе длительность пребывания пациента в стационаре до операции.

Использование АМП по отношению к периоду проведения оперативного вмешательства классифицировалось: 1) как раннее – 2–24 часа до разреза; 2) предоперационное – 0–2 часа до разреза; 3) периоперационное – в течение 3 часов после разреза; 4) послеоперационное – позднее 3 часов после разреза. У пациентов, получивших профилактически антибиотики за 1–2 часа до разреза, риск хирургической

раневой инфекции ниже, чем у тех, кто получил антибиотики раньше или позже [5]. В период исследования добавлено понятие интраоперационного введения АМП – во время оперативного вмешательства с учетом высокой значимости в особых клинических случаях.

Время разреза кожи или слизистой считается временем начала оперативного вмешательства.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная и эффективная антимикробная профилактика должна предотвращать раневую хирургическую инфекцию, связанную с ней заболеваемость и летальность, снижать длительность и стоимость терапии, не вызывать побочных эффектов, не оказывать негативного влияния на микрофлору пациента и стационара. Для достижения этих целей АМП должен быть активен в отношении основных клинически значимых в хирургии патогенов, назначаться в правильной дозе в нужный момент времени для обеспечения адекватных концентраций в плазме и тканях на протяжении всего периода потенциальной контаминации и применяться в течение минимально возможного эффективного периода времени для минимизации побочных эффектов, снижения резистентности и стоимости терапии.

Общие принципы ПОАБП (тактические аспекты)

Выбор АМП основывается:

- 1) на принципах доказательной медицины, т. е. подтвержденных рандомизированными контролируемыми исследованиями (табл. 2) [3];
- 2) стоимости, т. е. доступности для пациента и общества;
- 3) профиле безопасности;
- 4) фармакокинетическом профиле;
- 5) бактерицидной активности в отношении предполагаемого (предполагаемых) активизирующегося условно-патогенного микроорганизма (микроорганизмов) из конкретного резервуара, т. е. локуса инфекции (табл. 3);
- 6) свойствах возбудителя (возбудителей) при конкретной локализации оперативного вмешательства;

Таблица 2

Интервал повторного введения антибиотика для ПОАБП [1, 3]

Table 2

The interval of repeated antibiotic administration for PAP [1, 3]

Антимикробный препарат	Период полувыведения	Интервал повторного введения
Цефазолин	2 часа	4 часа
Цефуроским	1,5 часа	3 часа
Амоксициллин/клавуланат	1 час	2 часа
Ампициллин/сульбактам	1 час	2 часа
Метронидазол	6 часов	12 часов
Ванкомицин	6 часов	12 часов
Клиндамицин	2–4 часа	6 часов
Гентамицин	2–3 часа	Не показано
Ципрофлоксацин	5 часов	10 часов

Таблица 3

Резервуары «дикий» условно-патогенной микрофлоры человека

Table 3

Reservoirs of "wild" opportunistic microflora of humans

Резервуары «дикий» условно-патогенной микрофлоры человека	Микроорганизмы
Кишечник	Эшерихии, анаэробы, стрептококк группы А, В, синегнойная палочка, клебсиелла
Кожный покров	Золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк, стрептококк, эшерихии
Дыхательные пути и околоносовые пазухи	Золотистый стафилококк, стрептококк, эпидермальный стафилококк, анаэробы
Мочеполовая система	Эшерихии, стрептококки групп А и В, клебсиелла, протей, синегнойная палочка

7) стратификации пациентов по риску наличия резистентных возбудителей, в том числе антибиотикоанамнеза в течение 90 дней.

Типы оперативных вмешательств, указанные выше, а также факторы риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде персонализированно определяют показания к проведению ПОАБП при чистых оперативных вмешательствах и оправданность продолжения антимикробной терапии в послеоперационном периоде. Более того, совокупность факторов риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде персонализированно определяет схемы назначения АМП после оперативного вмешательства: длительность ПОАБП либо курс антимикробной терапии в послеоперационном периоде при всех указанных выше типах оперативных вмешательств. В связи с этим в организациях здравоохранения оправдана разработка локальных протоколов по длительности использования АМП в послеоперационном периоде для конкретных нозологий, если это не определено национальными клиническими протоколами или рекомендациями. Более того, тактику отказа от проведения ПОАБП при условно чистых оперативных вмешательствах отдельных категорий пациентов и нозологий, например аппендэктомия у детей, имплантация стент-графтов, стентирование артерий и др., следует считать оправданной и рациональной при условии неиспользования АМП в послеоперационном периоде.

Перечень АМП для проведения ПОАБП определен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» № 1301 от 29.12.2015 [1], основан на рандомизированных контролируемых исследованиях [3].

Высокий уровень резистентности микроорганизмов к АМП в современной клинической практике оказывает влияние на эффективность ПОАБП. При этом следует отметить сомнительность рутинного выбора фторхинолона ципрофлоксацин для ПОАБП при инфекциях нижних отделов мочевых путей, который не рекомендован Европейским медицинским агентством (ЕМА) как стартовый АМП I линии. Вместе с тем как возможная терапевтическая альтернатива допустим пероральный фосфомицин трометамол 3 г, рекомендованный многочисленными клиническими исследованиями для ПОАБП в урологии [7–9], но не имеющий на сегодняшний день законодательной основы.

Дополнительное включение в утвержденный перечень АМП для ПОАБП парентерального фосфомицина натрия 2 г в соответствии с рекомендованной ВОЗ DDD дозой 8 г, как препарата последнего резерва, может быть оправдано в особых случаях при сложных оперативных вмешательствах в соответствии со стратификацией по риску наличия резистентных возбудителей и/или доказанным носительством генов устойчивости карбапенемаз (при репротезировании и др.).

Однако высокая цена является весомым сдерживающим фактором его использования.

Помимо этого, для ПОАБП актуально пероральное или парентеральное использование защищенного пенициллина с антианаэробной активностью амоксициллина/клавулановой кислоты в челюстно-лицевой хирургии, а также парентеральное – в оториноларингологии.

В настоящее время крайне мало данных, свидетельствующих о том, что антимикробные препараты широкого спектра снижают риск хирургической раневой инфекции в большей степени, нежели антибиотики узкого спектра.

Для профилактики не должны применяться антибиотики с очень широким спектром действия. Использование таких препаратов будет способствовать более быстрому формированию резистентности микроорганизмов и уменьшать количество антибиотиков, эффективных и, соответственно, показанных для лечения [10]. В связи с этим использование карбапенемов, цефалоспоринов III–IV поколений для ПОАБП в трансплантации и кардиохирургии, определенных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинических протоколов» № 31 от 13.02.2023, на сегодняшний день дискуссионно с учетом использования их рутинно в общей популяции и в соответствии с принципами стратификации пациентов по риску наличия полирезистентных микроорганизмов. Подобная тактика оправдана в дооперационном периоде только в рамках накануне назначенной антимикробной терапии при признаках инфекции и/или верификации микроорганизмов и в соответствии со стратификацией пациента по риску наличия полирезистентных возбудителей.

Исследование показало, что при оценке факта предшествующей АМТ следует помнить о риске бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL), который в большей степени возрастает при назначении цефалоспоринов III–IV поколения, тогда как риск карбапенем-резистентности зависит от предшествующего использования карбапенемов и фторхинолонов [11].

При проведении ПОАБП, как и перед назначением эмпирической антимикробной терапии, пациент должен быть стратифицирован по риску наличия полирезистентных микроорганизмов, по факторам риска инфекций, которые необходимо отражать в медицинской документации:

- факторы риска инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL): прием антибиотиков (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- факторы риска инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями: предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенем-резистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;

- колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями;
- факторы риска инфекций, вызванных MRSA: антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) [11].

Цефазолин является препаратом выбора для многих оперативных вмешательств и наиболее изученным препаратом с доказанной эффективностью в отношении антимикробной профилактики [3]. Данный препарат обладает оптимальной длительностью действия, спектром активности в отношении наиболее значимых в хирургии микроорганизмов, хорошим профилем безопасности и низкой стоимостью. Он активен в отношении стрептококков, метициллин-чувствительных стафилококков (MSSA и MSSE), а также некоторых грамотрицательных микроорганизмов, хотя клиническое значение данного факта невелико.

Второе поколение цефалоспоринов (цефуроксим) имеет более широкий спектр в отношении грамотрицательных микроорганизмов по сравнению с цефазолином [3].

Рутинный выбор цефазолина для ПОАБП нацелен и оправдан в отношении «диких» штаммов микроорганизмов из активируемого локуса хирургического разреза и в подавляющем большинстве клинических случаев, с учетом отсутствия вышеуказанных факторов риска, наличия полирезистентных микроорганизмов, а также должного инфекционного контроля в стационаре, не должен коррелировать с результатами локального или национального мониторинга WHONET.

Рекомендации по повторному введению антибиотиков для периоперационной профилактики представлены в табл. 2 [1, 3], основаны на международных рекомендациях по интраоперационному введению, с конкретными интервалами, которые идентичны приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» № 1301 от 29.12.2015. Данным списком АМП необходимо руководствоваться при проведении стратификации пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и назначению с учетом антибиотикоанамнеза в течение 90 дней. При этом АМП ванкомицин и ампициллин/сульбактам, определенные национальным законодательством как АМП резерва, не должны использоваться рутинно и требуют назначения врачебным консилиумом.

У пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе, проявляющейся в виде кожной сыпи без других тяжелых осложнений (анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек), допустимо применение цефалоспоринов I или II поколений. Перекрестные аллергические реакции у них редки, за исключением пациентов с тяжелыми IgE-опосредованными реакциями на пенициллин, которым цефалоспорины (бета-лактамы) противопоказаны. Альтернативой цефалоспорином в данном случае может быть внутривенный ванкомицин (15–20 мг/кг) или клиндамицин (600–900 мг для взрослых). В некоторых случаях может быть добавлен препарат, активный в отношении грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от вида оперативного вмешательства:

- клиндамицин 900 мг в/в + гентамицин 5 мг/кг в/в;
- или клиндамицин 900 мг в/в + ципрофлоксацин 400 мг в/в;
- или метронидазол 500 мг в/в + гентамицин 5 мг/кг в/в;
- или метронидазол 500 мг в/в + ципрофлоксацин 400 мг в/в [1].

Вместе с тем следует отметить, что, к сожалению, в Республике Беларусь парентеральные формы клиндамицина, лекарственного препарата с антианаэробной активностью, не зарегистрированы.

Комбинированное назначение АМП для ПОАБП метронидазола с АМП без антианаэробной активности оправдано только пациентам с риском в том числе анаэробных инфекционных осложнений.

Выбор дозы АМП

Анализ литературных источников и настоящее исследование свидетельствуют о том, что антибиотикопрофилактика должна проводиться в дозах, достаточных для достижения адекватной концентрации препарата в плазме и тканях, на протяжении всего времени, пока хирургическое поле остается открытым. В большинстве случаев допустимо применение стандартных доз в целях безопасности, эффективности и удобства. Схемы и дозы определены приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» № 1301 от 29.12.2015 [1].

Клинически значимо неукоснительное соблюдение временных особенностей [5, 6] и пути введения АМП в периоперационном периоде. Так, время введения антибиотика является важным фактором при проведении ПОАБП. Концентрация антибиотика в тканях сопоставима с концентрацией в сыворотке крови и достигается через 60 минут после внутривенного введения большинства препаратов. Для подавляющего большинства плановых и экстренных оперативных вмешательств оптимальным принято считать введение антибиотика за 60 минут до операции, а для ванкомицина и ципрофлоксацина – за 120 минут с 60-минутной инфузией.

Введение антимикробного препарата должно начинаться за 60 минут до разреза с целью оптимизации концентрации препарата в тканях на момент разреза. Введение ванкомицина или фторхинолонов следует начинать за 120 минут до разреза из-за длительного времени инфузии этих препаратов. Если 60-минутное «окно» для профилактики пропущено, введение антибиотика за 30–60 минут до разреза более эффективно, чем непосредственно перед разрезом [12, 13].

Тайминг ПОАБП косвенно отвечает на вопросы: «Кто проводит и где проводится?» Ответ простой: «Где находится пациент за 1 час или 2 часа до оперативного вмешательства в зависимости от назначенного АМП, там и проводится ПОАБП: в отделении хирургии – хирургом, в операционном блоке или отделении реанимации – врачом-анестезиологом».

Для обеспечения адекватной концентрации препарата в плазме и тканях повторное введение антибиотика показано при процедурах, длительностью превышающих 2 периода полувыведения препарата, и при процедурах, сопровождающихся значительной кровопотерей (более 30% ОЦК: около 1500 мл у взрослых или 25 мл/кг у детей) [3]. Также повторное введение может быть показано при наличии факторов, укорачивающих период полувыведения препарата, например обширных ожогах. Интервал дозирования следует отсчитывать от предоперационного введения, а не от начала операции. Повторное введение может быть не показано у пациентов с удлинённым периодом полувыведения, например при почечной недостаточности.

Первое введение антибактериального препарата при необходимости в послеоперационном периоде не должно превышать 2 периодов полувыведения препарата ($T_{1/2}$) с учетом его использования в до- или интраоперационном периоде как в хирургических отделениях, так и в реанимационных. Например, для цефазолина это 4 часа от первой предоперационной или повторной интраоперационной дозы. Как пример, при необходимости дополнительных доз для хирургической профилактики в ортопедии следует использовать соответствующую терапевтическую дозу в течение не более 24 часов [14].

Продолжительность ПОАБП

Как правило, повторное введение противомикробных препаратов после закрытия раны не требуется и может причинить вред пациенту из-за увеличения риска развития резистентности к противомикробным препаратам и инфекции *Clostridioides difficile* (CDI).

В систематическом обзоре рандомизированных исследований не было выявлено различий в частоте ИОХВ (инфекций области хирургического вмешательства) при применении однократной дозы по сравнению со схемами с многократным введением в течение менее или более 24 часов (комбинированное отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,86–1,25).

Если профилактика продолжается после операции, то ее длительность не должна превышать 24 часов. В исследовании, включавшем более 11 000 хирургических госпитализаций, риск инфекции *Clostridioides difficile* (ИКД) был значительно выше среди пациентов с антибиотикопрофилактикой более 24 часов после операции (отношение шансов 3,74). Помимо повышенного риска ИКД длительный послеоперационный прием антибиотиков может увеличить риск острого повреждения почек (ОПП). В исследовании с более чем 79 000 пациентов продолжительность антибиотикопрофилактики была независимо связана с увеличением вероятности заражения как ОПП, так и ИКД. Этот риск увеличивался с каждым дополнительным днем приема антибиотиков [14].

Длительность ПОАБП

Повторное введение антибиотика после закрытия операционной раны не показано и может увеличивать риск развития антимикробной резистентности [3, 15]. В систематическом обзоре рандомизированных исследований не было обнаружено различий в частоте развития хирургической раневой инфекции при применении однократной дозы по сравнению с многократным введением на протяжении менее 24 часов (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,86–1,25) [16]. В случаях, при которых показана послеоперационная профилактика, ее длительность не должна, как правило, превышать 24 часа, так как каждый день приема АМП – дополнительный фактор риска антибиотикорезистентности.

В послеоперационном периоде врачи-специалисты должны руководствоваться принципом: чем короче курс антимикробной терапии с учетом рисков послеоперационных инфекционных осложнений, тем лучше. При этом каждый оперирующий врач обязан понимать, что проведенная в послеоперационном периоде антимикробная терапия в отношении послеоперационных раневых инфекционных

осложнений без проведения накануне ПОАБП считается дефектом и нерациональным использованием ресурсов.

Внедрение технологий по проведению периоперационной антибиотикопрофилактики в стационарах позволяет без дополнительных затрат уменьшить потребление антибиотиков практически на 10%, снизить антибиотикорезистентность и количество инфекционных осложнений.

Опыт учреждений здравоохранения Брестской области

При проведении мониторинга ПОАБП в учреждениях здравоохранения Брестской области за последние 10 лет, особенно часто в допандемийный период инфекции SARS-CoV-2, установлены случаи неадекватного использования в качестве базовых антибиотиков цефтриаксона, цефотаксима, цефепима и цефоперазона, которые не имеют должной доказательной базы и поэтому не включены для ее проведения в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2015 № 1301 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов».

Требования по времени первого введения антибактериального препарата при необходимости в послеоперационном периоде в течение не более 2 периодов его полувыведения ($T_{1/2}$) с учетом использования в до- или интраоперационном периоде, а также проведение ПОАБП в соответствии со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности, в том числе с учетом антибиотикоанамнеза в течение 90 дней, утверждены приказом главного управления по здравоохранению Брестского облисполкома «О мерах по снижению скорости антибиотикорезистентности» № 742а от 09.10.2023.

С целью активизации работы по вопросам профилактики антибактериальной резистентности микроорганизмов, рациональной антибиотикотерапии, снижения «антибиотиконагрузки» и в соответствии с требованием приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» № 1301 от 29.12.2015 в УЗ проводится анализ (аудит) периоперационной антибиотикопрофилактики 1 раз в полугодие.

Сравнительный анализ ПОАБП за I и II полугодия 2024 года в УЗ «Брестская областная клиническая больница» показал положительную тенденцию в рациональном использовании АМП в периоперационном периоде во второй половине года. Так, снижение доли операций на фоне назначенной накануне АМТ, увеличение доли чистых и условно чистых оперативных вмешательств без проведения периоперационной антибиотикопрофилактики, увеличение доли периоперационной антибиотикопрофилактики и уменьшение количеств ее невыполнения, в том числе и по другим причинам, следует считать положительной тенденцией в сдерживании антибиотикорезистентности.

Незначительное увеличение доли назначения АМП интраоперационно статистически значимо не изменилось в связи со статистически неизменным количеством сложных и длительных оперативных вмешательств [18].

Более того, по результатам ABC/VEN-анализа потребления лекарственных средств в Брестской областной клинической больнице за 2024 год, цефазолин стал доминирующим антимикробным препаратом среди базовых антибиотиков [19].

В связи с указанными выше базовыми принципами проведения ПОАБП в стационарах, где проходят оперативные вмешательства, рационально создание локальных нормативных документов, определяющих особенности технологии ПОАБП в соответствии со структурой и профилем оказываемой помощи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология ПОАБП – это возможность управления рисками по обоснованному применению АМП в управлении антимикробной терапией.

Неукоснительное соблюдение технологии ПОАБП является не просто красной нитью, а одним из магистральных направлений на современном этапе оптимизации антимикробной терапии в глобальном снижении потребления антибиотиков.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus "On measures to reduce antibacterial resistance of microorganisms" № 1301 dated 29.12.2015.
2. April 2013 CDC/NHSN Protocol Corrections, Clarification, and Additions. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSScurrent.pdf>.
3. Bratzler DW, Dellinger EP, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Feb; 14(1):73–156.
4. Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. *Manual on Control of Infection in Surgical Patients*. Lippincott, Philadelphia; 1984.
5. Classen DC, Evans RS, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992;326(5):281.
6. van Kasteren ME, Manniën J, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):921.
7. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321–347.
8. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G., et al. *Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug Resistant GramNegative Prostatitis?* Clinical Infections Diseases Advance Access published November 11, 2013.
9. Wagenlehner F.M.E., Thomas P.M., Naber K.G., Fosfomycin Trometamol (3,000 mg) in Perioperative Antibiotic Prophylaxis of Healthcare Associated Infections after Endourological Interventions: A Narrative Review. *Urol Int/* 2014;92:125–130.
10. Fahmy A.M., et al. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for ultrasoundguided biopsy of the prostate: A prospective randomized study. *Arab Journal of Urology*. 2016;14:228–233.
11. Sivets N.F. Basic principles and tactics of antibiotic prophylaxis in surgical practice. *Medical news*. 2005;12. Minsk
12. Methodological recommendations "Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms" (cmac-journal.ru) of the Russian Federation. 11.10.2019
13. Weber WP, Marti WR, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg*. 2008;247(6):918.
14. Garey KW, Dao T, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(3):645.
15. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review.
16. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000; 101(25):2916.
17. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg*. 1998;68(6):388.
18. Comparative audit of perioperative antibiotic prophylaxis of the Brest Regional Clinical Hospital for the 1st and 2nd half of 2024.
19. ABC/VEN-analysis of the consumption of medicines of the Brest Regional Clinical Hospital in 2024.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.3.011>



Суркова Л.К., Иванова А.Л., Будник О.А., Белько А.Ф., Богуш Л.С., Давыдовская Е.И.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Оценка экспрессии сывороточного биомаркера Krebs von den Lungen 6 при интерстициальных заболеваниях легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Иванова А.Л., Будник О.А., Белько А.Ф.; написание текста – Суркова Л.К., Иванова А.Л.; редактирование – Богуш Л.С., Давыдовская Е.И.

Подана: 14.04.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: strinovich96@gmail.com

Резюме

Диагностическое и прогностическое значение экспрессии биомаркера Krebs von den Lungen 6 (KL-6) в сыворотке крови изучено у 46 пациентов с различными заболеваниями органов дыхания (26 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), 9 – с саркоидозом и 11 – с хроническими неспецифическими воспалительными болезнями легких). Контрольную группу составили 7 здоровых лиц.

Установлено повышение уровня экспрессии KL-6 в сыворотке крови при ИЗЛ – $1954,28 \pm 206,09$ U/mL, по сравнению с пациентами с не-ИЗЛ – $946,07 \pm 306,26$ U/mL ($p=0,01$) и здоровыми контрольными лицами – $620,73 \pm 113,62$ U/mL ($p=0,000004$). С помощью ROC-анализа установлена диагностическая эффективность экспрессии KL-6 при ИЗЛ с чувствительностью 80,8% и специфичностью 85,7%.

Выявлена взаимосвязь высокого уровня концентрации KL-6 с прогрессирующим фиброзным фенотипом ИЗЛ и выраженными перфузионно-диффузионными нарушениями легочной ткани.

ИЗЛ с высоким уровнем сывороточного маркера KL-6 наиболее часто отмечались при идиопатическом легочном фиброзе (у 50% пациентов), значительно реже – при ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани (у 22,2% пациентов) и еще реже – при саркоидозе (у 11,1% пациентов). Повышение уровня KL-6 в сыворотке крови при различных ИЗЛ указывает на важность данного биомаркера по всему спектру заболеваний с поражением интерстиция легких.

Оценка сывороточного биомаркера KL-6 в комплексе с данными КТВР органов грудной клетки, функциональными показателями легких может быть использована для оценки прогрессирования фиброза и прогноза течения ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий фиброзный фенотип, биомаркер KL-6

Surkova L., Ivanova A., Budnik O., Belko A., Bohush L., Davidovskaya E.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Evaluation of Serum Biomarker Krebs von den Lungen 6 Expression in Interstitial Lung Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Ivanova A., Budnik O., Belko A.; writing the text – Surkova L., Ivanova A.; editing – Bohush L., Davidovskaya E.

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: strinovich96@gmail.com

Abstract

Diagnostic and prognostic value of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) biomarker expression in serum was studied in 46 patients with various respiratory diseases (26 patients with interstitial lung diseases (ILD), 9 – with sarcoidosis and 11 – with chronic non-specific inflammatory lung diseases). The control group consisted of 7 healthy individuals.

The serum KL-6 expression level was found to be elevated in ILD, 1954.28 ± 206.09 U/mL, compared to patients with non-ILD, 946.07 ± 306.26 U/mL ($p=0,01$) and healthy control subjects, 620.73 ± 113.62 U/mL ($p=0.000004$). ROC analysis was used to establish the diagnostic efficiency of KL-6 expression in ILD with a sensitivity of 80.8% and specificity of 85.7%.

The correlation of high KL-6 concentration level with progressive fibrotic phenotype of ILD and marked perfusion-diffusion disorders of lung tissue was revealed.

ILD with high level of serum KL-6 marker was most often observed in idiopathic pulmonary fibrosis (in 50% of patients), much less frequently – in ILD associated with systemic connective tissue diseases (in 22.2% of patients) and even less frequently - in sarcoidosis (in 11.1% of patients). The elevation of serum KL-6 levels in various ILDs indicates the importance of this biomarker across the spectrum of diseases with lung interstitial lesions. Assessment of serum biomarker KL-6 in combination with chest CTVR data and lung function parameters can be used to assess fibrosis progression and prognosis of ILD course.

Keywords: interstitial lung diseases, progressive fibrotic phenotype, KL-6 biomarker

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) составляют гетерогенную группу заболеваний, поражающих интерстиций и паренхиму легких и приводящих к воспалению, фиброзу и нарушению дыхательной функции. Фиброз представляет собой конечный общий исход для многих ИЗЛ с различными патофизиологическими механизмами развития, включая аутоиммунные, гранулематозные заболевания, воздействие органических и неорганических веществ, неблагоприятных факторов окружающей среды и другие повреждения [1].

При большинстве ИЗЛ, несмотря на адекватное лечение, на определенной стадии развития может наблюдаться прогрессирование с развитием фиброзных изменений, от типа формирования которых зависит дальнейшее течение заболевания и прогноз.

В настоящее время выделяют особую форму ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ИЗЛ-ПФФ), которая характеризуется быстрым нарастанием в легочной ткани фиброза, снижением легочной функции, увеличением выраженности клинических симптомов и неблагоприятным исходом [2, 3].

Разнообразие клинического течения ИЗЛ, от постепенного, медленного прогрессирования до быстрого прогрессирующего течения заболевания с ранним смертельным исходом, обуславливает необходимость поиска маркеров прогрессирующего фиброзирующего фенотипа ИЗЛ.

Реальная распространенность и характеристика прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких остаются до сих пор неопределенными. По данным N. Hambly et al. [4], самые высокие показатели прогрессирующего фиброза наблюдались у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) – у 59% – и гиперчувствительным пневмонитом – в 58% случаев, за которыми следовали неклассифицируемые ИЗЛ – у 51% – и ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), – у 45% пациентов. По мнению ряда исследователей, прогрессирующий фиброз при ИЗЛ наблюдается у 14–32% пациентов с неидиопатическим легочным фиброзом [5]. По данным M. Nasser et al. [6], распространенность прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких в популяции неидиопатического легочного фиброза составляет 27,2%.

При ИЗЛ критерии, основанные на клинической картине, оценке в динамике функциональных показателей и результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), недостаточно эффективны для прогноза прогрессирующего фиброза в связи с длительностью сроков наблюдения (от 12 до 24 месяцев), что не позволяет прогнозировать течение и прогрессирование заболевания на ранних сроках проведения лечения [7, 8].

В последнее время в научном сообществе наблюдается рост интереса к сывороточным биомаркерам как неинвазивному средству раннего выявления и наблюдения за пациентами с ИЗЛ.

В публикациях последних лет представлены данные о диагностической значимости применения таких биомаркеров, как поверхностно-активный сурфактантный белок А (SP-A), сурфактантный белок D (SP-D), матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7), хитиназа-3-подобный белок (YKL-40), однако механизм их действия пока не очень понятен и они не нашли применения в клинике. Наиболее изученным в качестве прогностического критерия является биомаркер Krebs von den Lungen 6 (KL-6), который используется как прогностический биомаркер при ИЗЛ во многих странах [9, 10]. В недавно проведенном проспективном исследовании показана диагностическая ценность KL-6 с высокой чувствительностью и специфичностью при ИЗЛ в европейской когорте пациентов [11].

Многочисленные исследования и метаанализы подтверждают диагностическое и прогностическое значение сывороточного биомаркера KL-6 при разных типах ИЗЛ [12, 13].

Большинство исследователей рассматривают KL-6 в качестве биомаркера прогрессирующего легочного фиброза у лиц с ИЗЛ, особенно при ИЛФ [14, 15].

В проведенных в последние годы исследованиях было предложено использовать KL-6 в качестве маркера тяжелой формы COVID-19 [16] и прогнозирования развития легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме [17–19].

Сывороточный биомаркер KL-6 является основным маркером повреждения и регенерации клеток альвеолярного эпителия и представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, присутствующий в человеческом муцине (MUCI), экспрессируемый на альвеолоцитах II типа и бронхиальных эпителиальных клетках.

KL-6 имеет различные патофизиологические функции, такие как ингибирование межклеточной адгезии эпителиальных клеток и индукция миграции и выживания фибробластов, участвующих в патофизиологических процессах фиброзирования легочной ткани [3, 20].

По современным представлениям в основе патогенеза фиброзирования паренхимы легких лежит повреждение альвеолоцитов II типа с последующей активацией воспалительных клеток с развитием фиброза. Независимо от первоначальной причины генетическая предрасположенность и биохимические механизмы, связанные с старением, по-видимому, влияют на фиброгенную реакцию в легких [3, 21].

Разработка и поиск надежных молекулярных биомаркеров, которые могли бы предсказать развитие ИЗЛ-ПФФ, являются актуальными и востребованными клиникой.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение диагностического и прогностического значения экспрессии KL-6 в сыворотке крови при ИЗЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 53 участника: из них 46 – с заболеваниями органов дыхания в возрасте $58,9 \pm 2,1$ года (от 28 до 77 лет), мужчины – 20, женщины – 26. Контрольную группу составили 7 здоровых лиц.

С различными типами ИЗЛ было 26 пациентов, 9 – с саркоидозом органов дыхания и 11 пациентов с не-ИЗЛ, в т. ч. 8 – с хроническими воспалительными неспецифическими заболеваниями органов дыхания и 3 пациента – с поствоспалительным легочным фиброзом.

Основная группа из 26 пациентов с ИЗЛ включала 12 пациентов с ИЛФ, 4 – с ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ, 5 – с неклассифицированными ИЗЛ, 3 пациента были с неспецифической идиопатической интерстициальной пневмонией и 2 – с хроническим гиперчувствительным пневмонитом.

Пациенты находились на обследовании и стационарном лечении в клинике РНПЦ ПиФ в период 2023–2024 гг. Диагноз основывался на клинических, рентгенологических, компьютерно-томографических данных, функциональных легочных тестах и, при необходимости, результатах гистологического исследования биопсийного материала, полученного при видеоторакоскопии легкого. По показаниям проводились УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и анализ крови на маркеры аутоиммунных заболеваний (ANA, ANCA, Anti-CCP, Anti-ds DNA, Jg-MPO).

Диагноз различных типов ИЗЛ определяли в соответствии с рекомендациями ATS/ERS/JRS/ALAT (2018).

Диагнозы ИЛФ, неспецифической интерстициальной пневмонии и саркоидоза были подтверждены результатами хирургической биопсии легких у 39,1% (18/46) пациентов.

У всех пациентов и у здоровых контрольных лиц измеряли концентрацию KL-6 в сыворотке крови с использованием набора реагентов KL-6 (Boditech, Korea) методом флуоресцентного иммуноанализа в соответствии с протоколом производителя. Результаты определяли с использованием автоматизированного прибора ichroma в U/mL.

С учетом клинических данных, динамики КТВР и функциональных показателей легких из группы пациентов с ИЗЛ и саркоидозом органов дыхания (n=35) выделены две подгруппы: с прогрессирующим фиброзным фенотипом (18 пациентов – 51,4%) и с непрогрессирующим фиброзом (17 пациентов – 48,5%).

В подгруппу пациентов с прогрессирующим фиброзным фенотипом ИЗЛ (n=18) включены пациенты, страдающие ИЛФ (9 пациентов) и идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) (3 пациента), ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ (4 пациента) и саркоидозом органов дыхания (2 пациента).

Наиболее часто прогрессирующий фиброзный фенотип ИЗЛ наблюдался у пациентов с ИЛФ (у 50% (9/18)). При ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ, фиброзирующий прогрессирующий фенотип обнаружен у 22,2% (4/18), при НСИП – у 16,6% (3/18) пациентов. При саркоидозе прогрессирующий фиброзный фенотип был выявлен только у 11,1% (2/18) пациентов.

В подгруппу пациентов с непрогрессирующим легочным фиброзом (n=17) включены пациенты с хроническим гиперчувствительным пневмонитом (2 пациента), неклассифицированными ИЗЛ (5 пациентов), саркоидозом (7 пациентов) и с идиопатическим легочным фиброзом (3 пациента).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали 95% ДИ, критерий χ^2 Пирсона и t-критерий Стьюдента.

Оптимальное пороговое значение KL-6 при ИЗЛ оценивали с помощью ROC-анализа. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены статистически значимые различия в уровне экспрессии KL-6 в сыворотке крови между группами пациентов с ИЗЛ ($1954,28 \pm 206,09$ U/mL) по сравнению с пациентами с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания ($946,07 \pm 306,26$ U/mL, $p = 0,0103$) и здоровыми контрольными лицами ($620,73 \pm 113,62$ U/mL, $p = 0,000004$) (табл. 1).

Уровень сывороточного KL-6 был значительно выше в группе пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ($2172,12 \pm 273,19$ U/mL) по сравнению с группой с не-ИЗЛ (хронические неспецифические воспалительные заболевания органов дыхания) и здоровыми контрольными лицами, соответственно $946,07 \pm 306,26$ U/mL, $p = 0,00827$ и $620,73 \pm 113,63$ U/mL, $p = 0,000080$.

Концентрация KL-6 была выше у пациентов с прогрессирующим фиброзным фенотипом ИЗЛ ($2556,26 \pm 208,36$ U/mL), по сравнению с пациентами без прогрессирующего фиброза ($851,26 \pm 131,73$ U/mL, $p = 0,000001$) (табл. 2).

Таблица 1
Концентрация сывороточного биомаркера KL-6 у пациентов с различными болезнями органов дыхания
Table 1
Serum biomarker KL-6 concentration in patients with various respiratory diseases

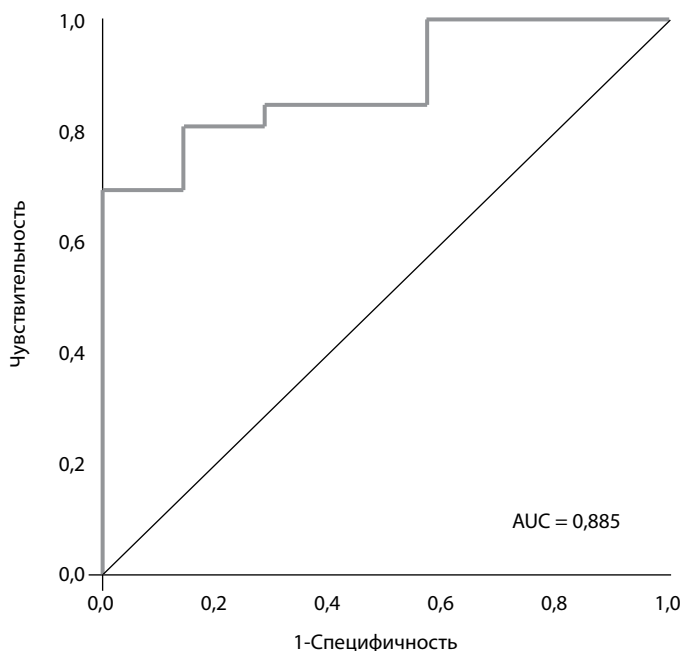
Группа пациентов	Число пациентов	Концентрация KL-6, U/mL, M±m	Р
1) ИЗЛ, в т. ч.	26	1954,28±206,09	1–3 (0,0103), 1–4 (0,00012), 1–А (0,528), 1–5 (0,000004)
а) ИЛФ	12	2172,12±273,19	А–3 (0,0083), А–5 (0,00008)
б) ИЗЛ, ассоциированные с СЗСТ	4	1977,77±600,22	Б–А (0,772), Б–3 (0,160), Б–5 (0,0571)
с) ИЗЛ неклассифицированные	5	1649,0±563,21	В–А (0,417), В–3 (0,298), В–5 (0,107)
д) неспецифическая идиопатическая интерстициальная пневмония (НСИП)	3	1473,61±779,56	Г–А (0,414), Г–3 (0,546), Г–5 (0,315)
е) хронический гиперчувствительный пневмонит	2	2084,42±915,59	Д–А (0,928), Д–3 (0,277), Д–5 (0,164)
2) Саркоидоз	9	1123,29±376,13	2–3 (0,720), 2–5 (0,223)
3) Хронические воспалительные неспецифические заболевания легких	8	946,07±306,26	3–5 (0,339)
4) Поствоспалительный фиброз	3	648,0±202,27	4–5 (0,909)
5) Контрольная группа (здоровые лица)	7	620,73±113,62	
Всего	53		

Таблица 2
Концентрация сывороточного биомаркера KL-6 у пациентов с ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом и непрогрессирующим фиброзом (n=35)
Table 2
Serum KL-6 biomarker concentration in ILD patients with progressive fibrotic phenotype and non-progressive fibrosis (n=35)

Фенотип ИЗЛ	Число пациентов	Концентрация KL-6, U/mL, M±m	Р 1–2
1. Прогрессирующий фиброзный	18	2556,26±208,36	0,000001
2. Непрогрессирующий фиброзный	17	851,26±131,73	

Пороговый уровень, чувствительность и специфичность KL-6 при ИЗЛ оценивались с помощью ROC-анализа с построением кривой (см. рисунок). ROC-анализ показал высокую специфичность (85,7%) и чувствительность (80,8%) для сывороточного биомаркера KL-6. Пороговое значение KL-6 в сыворотке крови составило 911,98 U/mL для диагностики ИЗЛ. Площадь под кривой ROC (AUC=0,885) соответствует по экспертной шкале AUC «очень хорошему» качеству порогового уровня маркера.

Повышение уровня KL-6 в сыворотке крови у пациентов регистрировалось независимо от типа ИЗЛ и наблюдалось при саркоидозе (1123,29±376,13 U/mL) и хронических неспецифических воспалительных заболеваниях легких (946,07±306,26 U/mL).



ROC-кривая экспрессии KL-6 в сыворотке крови и площадь под кривой
ROC curve of KL-6 expression in serum and area under the curve

Умеренное повышение уровня KL-6 отмечалось у одного пациента с поствоспалительным фиброзом (952,77 U/mL), однако связь повышения уровня KL-6 с развитием поствоспалительного легочного фиброза требует дальнейшего изучения.

У 83,3% (10/12) пациентов с ИЗЛ-ПФФ значения ЖЕЛ были значительно снижены (<70% к ДВ) против 25,0% (2/8) пациентов в группе с непрогрессирующим фиброзом ($p=0,01$; $\chi^2=6,806$), чаще определялось более выраженное снижение показателя ОФВ1 (<55% к ДВ) – у 81,82% (9/11) пациентов с ИЗЛ-ПФФ по сравнению с 33,33% (2/6) – в группе с непрогрессирующим фиброзом ($p=0,046$; $\chi^2=3,996$). У пациентов с ИЗЛ-ПФФ наблюдалась разная степень снижения диффузионной способности легких (ДСЛ). Тяжелая степень снижения ДСЛ выявлялась у 73,33% пациентов при ИЗЛ-ПФФ по сравнению с 10,0% у пациентов с непрогрессирующим фиброзом ($p<0,002$; $\chi^2=9,642$).

В табл. 3 представлены степень изменения ДСЛ при ИЗЛ-ПФФ и ИЗЛ с непрогрессирующим фиброзом.

Снижение сатурации кислорода в крови при ИЗЛ-ПФФ наблюдалось у 83,3% (15/18) пациентов по сравнению с 31,25% (5/16) пациентов при ИЗЛ без прогрессирующего фиброза ($p=0,003$; $\chi^2=9,487$).

Выявлена связь высокого уровня биомаркера KL-6 в сыворотке крови с формированием выраженных перфузионно-диффузионных нарушений с развитием дыхательной недостаточности, что косвенно подтверждает значение KL-6 как маркера прогрессирующего интерстициального фиброза легких.

Таблица 3
Диффузионная способность легких при прогрессирующем фиброзном фенотипе ИЗЛ и ИЗЛ с непрогрессирующим фиброзом (n=25)
Table 3
Diffusing capacity of the lungs in progressive fibrotic phenotype ILD and ILD with non-progressive fibrosis (n=25)

Фенотип ИЗЛ	ДСЛ (% от должной величины, 95% ДИ)				
	норма 81–140	снижение			
		пограничное 76–80	легкое 61–75	среднее 41–60	тяжелое <40
1) прогрессирующий фиброз (n=15)	0	0	1	3	11
	–	–	6,67	20,0	73,33
			–5,9–19,3	–0,2–40,2	–5,8–20,5
2) непрогрессирующий фиброз (n=10)	0	0	3	6	1
	–	–	30,0	60,0	10,0
			1,6–58,4	29,6–90,4	–8,6–28,6
P 1–2	–	–	0,119	0,042	0,002
χ²	–	–	2,431	4,167	9,642

Результаты многих ранее проведенных исследований показали, что KL-6 является многофункциональным маркером для прогнозирования прогрессирования и мониторинга ИЗЛ [10, 22]. Полученные нами результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку есть некоторые ограничения, которые необходимо учитывать, а именно: наше исследование было ретроспективным, анализ в группах пациентов с различными ИЗЛ был затруднен из-за отсутствия достаточной информации о связи между уровнем KL-6 и исходом заболевания, что требует более длительного наблюдения с увеличением выборки пациентов. Необходимо провести дальнейшие проспективные исследования на большей выборке пациентов для подтверждения связи между уровнями KL-6 и неблагоприятным исходом ИЗЛ.

Биомаркер KL-6 как вспомогательный параметр оценки поражения легких может быть недорогим быстрым инструментом скрининга тяжести ИЗЛ, и одновременное его исследование, наряду с другими потенциальными маркерами, может эффективно улучшить ведение пациентов и профилактику серьезных осложнений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают диагностическое и прогностическое значение сывороточного маркера KL-6 при ИЗЛ. Более высокие концентрации сывороточного KL-6 наблюдались при ИЗЛ-ПФФ по сравнению с ИЗЛ с непрогрессирующим фиброзом. Биомаркер KL-6 может рассматриваться как перспективный биомаркер прогрессирующего фиброзирующего фенотипа ИЗЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med.* 2020;383:958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230
2. Avdeev S., Chikina S., Tyurin I. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya.* 2021;31(4):505–510. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian)
3. Selman M., Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021;58:2004507. doi: 10.1183/13993003.04507-2020



4. Hambly N., Farooqi M.M., Dvorkin-Gheva A. et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102571. doi: 10.1183/13993003.02571-2021
5. Simpson T., Barratt S.L., Beirne P. et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J.* 2021;58:2100221. doi: 10.1183/13993003.00221-2021
6. Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S., et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J.* 2021;57:2002718. doi: 10.1183/13993003.02718-2020
7. Speranskaya A., Novikova L., Baranova O. Computed tomography in evaluating the development of different types of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2015;4:5–11. doi: 10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11 (in Russian)
8. Bolotova E., Yurkova Yu. Biomarkers of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Innovacionnaya medicina Kubani.* 2023;4:126–133. doi: 10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133 (in Russian)
9. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108(7):1031–39. doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.009
10. Wang Ch., Wang Q., Liu T. et al. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a diagnostic marker for pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2023;114:30–38. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2023.01.010
11. Millan-Billi P., Castellvi I., Martinez-Martinez L. et al. Diagnostic Value of Krebs von den Lungen (KL-6) for Interstitial Lung Disease: A European Prospective Cohort. *Arch Bronconeumol.* 2024;60(6):350–355. doi: 10.1016/j.arbres.2024.03.028
12. He J., Zhang J., Ren X. Krebs von den lungen-6 as a clinical marker for hypersensitivity pneumonitis: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front Immunol.* 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1041098
13. Jiang D., Xiao H., Dong R. et al. Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* 2022;16(3):234–243. doi: 10.1111/crj.13475
14. Lederer C., Mayer K., Somogyi V. et al. Krebs von den Lungen-6 as a Potential Predictive Biomarker in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2023;102(8):591–600. doi: 10.1159/000531945
15. Balci A., Düz M.E., Vurmaz A. et al. Comprehensive biomarker analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease with healthy individuals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(12):5468–5479. doi: 10.26355/eurrev_202306_32783
16. Naderi N., Rahimzadeh M. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analyses. *Virology.* 2022;566:106–13. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.006
17. Aguilar P.M., Escudero D.L., Qasem Moreno A.L. Relationship between Krebs von den Lungen-6 (KL-6) levels and the severity of patients of a post-Covid multidisciplinary unit. *European Respiratory Journal.* 2022;60. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1203
18. Arnold D.T., Donald Ch., Lyon M. et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249607. doi: 10.1371/journal.pone.0249607
19. Kurbanaliev M., Pocelueva T., Lyah E. Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and post-Covid syndrome. *Lechashchiy Vrach.* 2022;10(25):16–20. doi: 10.51793/OS.2022.25.10.003 (in Russian)
20. Hambly N., Shimbori C., Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology.* 2015;20:1010–1022. doi: 10.1111/resp.12569
21. Matson S., Lee J., Eickelberg O. Two sides of the same coin? A review of the similarities and differences between idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;57:2002533. doi: 10.1183/13993003.02533-2020
22. Choi M.G., Choi S.M., Lee J.H. et al. Blood Krebs von den Lungen-6 levels predict treatment response to antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2022;23(1). doi: 10.1186/s12931-022-02273-6



Wang Shaobo^{1,2}, Song Ce¹, Shi Zhichen¹, He Ping¹

¹ International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus

² Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease of Chongqing, Chongqing Clinical Research Center of Kidney and Urology Diseases, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing, China

HD5: The Antimicrobial Peptide Shaping Gut Microbiota and Immunity

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors made equal contributions to the preparation of the article.

Submitted: 05.03.2025

Accepted: 20.05.2025

Contacts: wangsb0715@163.com

Abstract

Human defensin 5 (HD5), an antimicrobial peptide with a positive charge produced by Paneth cells, is crucial for gut homeostasis due to its roles in fighting microbes and modulating the immune system. HD5 has a two-way interaction with gut microbiota, influencing its makeup and maintaining its equilibrium, while intestinal bacteria adjust its expression through signaling pathways like NOD2. Dysregulation of HD5 expression is associated with intestinal diseases, including inflammatory bowel disease (IBD), infectious enteritis, and irritable bowel syndrome (IBS). In IBD, reduced HD5 levels correlate with disease activity and microbial dysbiosis, whereas in infectious enteritis, HD5's antibacterial properties help control pathogen-induced inflammation. In IBS, HD5's expression may be altered due to microbiota imbalance, affecting intestinal immune responses. HD5's β -sheet frame, held together by sulfur bonds, lets it break down bacterial walls and adjust immune actions by working with TLR4/MD2 parts. For treatment, HD5 looks good for handling gut problems through making new proteins, designing similar ones, and changing the microbiome ways. This review combines shape, function, and medical insights into HD5's part in gut health highlighting its chance as a specific treatment goal for bowel illnesses.

Keywords: HD5, gut microbiome, paneth cells, inflammatory bowel disease, host-microbe interactions, antimicrobial peptides

Ван Шаобо^{1,2}, Сун Цз¹, Ши Чжичэнь¹, Хэ Пин¹

¹ Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

² Ключевая лаборатория по профилактике и лечению хронических заболеваний почек Чунцина, Чунцинский клинический исследовательский центр по заболеваниям почек и урологии, Больница Синьцяо, Медицинский университет Народной армии, Чунцин, КНР

HD5: антимикробный пептид, формирующий кишечную микробиоту и иммунитет

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 05.03.2025

Принята: 20.05.2025

Контакты: wangsb0715@163.com

Резюме

Человеческий дефензин 5 (HD5), катионный антимикробный пептид, секретируемый клетками Панета, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника благодаря своим антимикробным и иммуномодулирующим функциям. HD5 осуществляет двунаправленное взаимодействие с кишечной микробиотой, формируя ее состав и регулируя баланс, тогда как его экспрессия модулируется кишечными бактериями через сигнальные пути, такие как NOD2. Дисрегуляция экспрессии HD5 ассоциирована с кишечными патологиями, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), инфекционные энтериты и синдром раздраженного кишечника (СРК). При ВЗК снижение уровня HD5 коррелирует с активностью заболевания и микробным дисбиозом, тогда как при инфекционных энтеритах антибактериальные свойства HD5 способствуют контролю патоген-индуцированного воспаления. При СРК экспрессия HD5 может изменяться вследствие дисбаланса микробиоты, влияя на кишечные иммунные реакции. Структурно β-складчатый каркас HD5, стабилизированный дисульфидными связями, позволяет ему нарушать целостность бактериальных мембран и модулировать иммунный ответ через взаимодействие с рецепторами TLR4/MD2. В терапевтическом аспекте HD5 представляет перспективную мишень для лечения кишечных расстройств посредством разработки рекомбинантных белков, дизайна аналогов и стратегий модуляции микробиома. Данный обзор интегрирует структурные, функциональные и клинические аспекты роли HD5 в кишечном гомеостазе, подчеркивая его потенциал в качестве прецизионной терапевтической мишени при кишечных заболеваниях.

Ключевые слова: HD5, микробиом кишечника, клетки Панета, воспалительные заболевания кишечника, взаимодействие «хозяин – микроорганизмы», антимикробные пептиды

■ INTRODUCTION

Gut microbiota, comprising approximately 10^{13} – 10^{14} microbial cells, plays a crucial role in human health [1–3]. These microorganisms are involved in various physiological processes, such as digestion, absorption, immune regulation, and metabolism. The complex ecosystem of the gut is in a dynamic balance with the host, and any disruption of this balance can lead to the development of various intestinal diseases [4–6]. In recent years, antimicrobial peptides derived from the host (HDPs) have become crucial in maintaining gut homeostasis. Among these, HD5, a cationic antimicrobial peptide secreted specifically by Paneth cells, has drawn growing attention [7]. HD5 belongs to the α -defensin family and is expressed in the small intestine, especially in the crypts of Lieberkühn [8, 9]. Its distinctive charge distribution and spatial structure allow it to perform antimicrobial and immune-modulating functions [10].

Research has indicated that HD5 has a two-way interaction with the gut microbiota. Gut microbiota can regulate the expression of HD5 through multiple mechanisms. For example, they can activate signaling pathways within Paneth cells, such as the NOD2 pathway [11]. Conversely, HD5 can reshape the gut microbiota by selectively targeting and eliminating specific bacteria [12–14]. It has been discovered that HD5 can decrease the ratio of Bacteroidetes to Firmicutes and promote the colonization of beneficial bacteria like *Akkermansia muciniphila* [15]. This reciprocal interaction is vital for maintaining gut homeostasis and defending against pathogens.

The interaction between HD5 and the gut microbiota is of particular significance in the context of intestinal diseases. In inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), the expression of HD5 is reduced, and this is linked to gut microbiota dysbiosis. Normally, HD5 secreted by Paneth cells helps maintain gut homeostasis by exerting antimicrobial and immunomodulatory effects [16]. However, in IBD, the abnormal expression of HD5 contributes to intestinal inflammation and microbial imbalance [17, 18]. Understanding the molecular mechanisms of the interaction between HD5 and the gut microbiota in these diseases may offer new perspectives on their pathogenesis and potential treatment strategies.

Molecular Structure-Activity Relationship

Biological function of HD5 (Fig. 1A): HD5 is primarily produced (Fig. 1B–D) in the intestine and has diverse biological functions, mainly including antibacterial activity, immune regulation, and maintaining the integrity of the intestinal barrier. Thanks to its unique molecular structure, HD5 can precisely bind to bacterial cell membranes and cause membrane perforations [19–21]. This leads to the leakage of bacterial intracellular contents and ultimately kills the bacteria, effectively resisting exogenous pathogen invasion and maintaining a relatively sterile intestinal environment [22]. In terms of immune regulation, HD5 can precisely control the intestinal mucosal immune response and promote the activation of immune cells. Activated immune cells can more effectively recognize and clear pathogens and abnormal cells [13]. It also stimulates cytokine secretion, which plays a key regulatory role in immune processes like immune signal transmission, cell proliferation, and differentiation, thus maintaining local intestinal immune homeostasis and preventing excessive or insufficient immune responses [23–25]. Moreover, HD5 helps strengthen the integrity of the intestinal mucosa, making the tight junctions between intestinal epithelial cells stronger [26]. This reduces the permeability

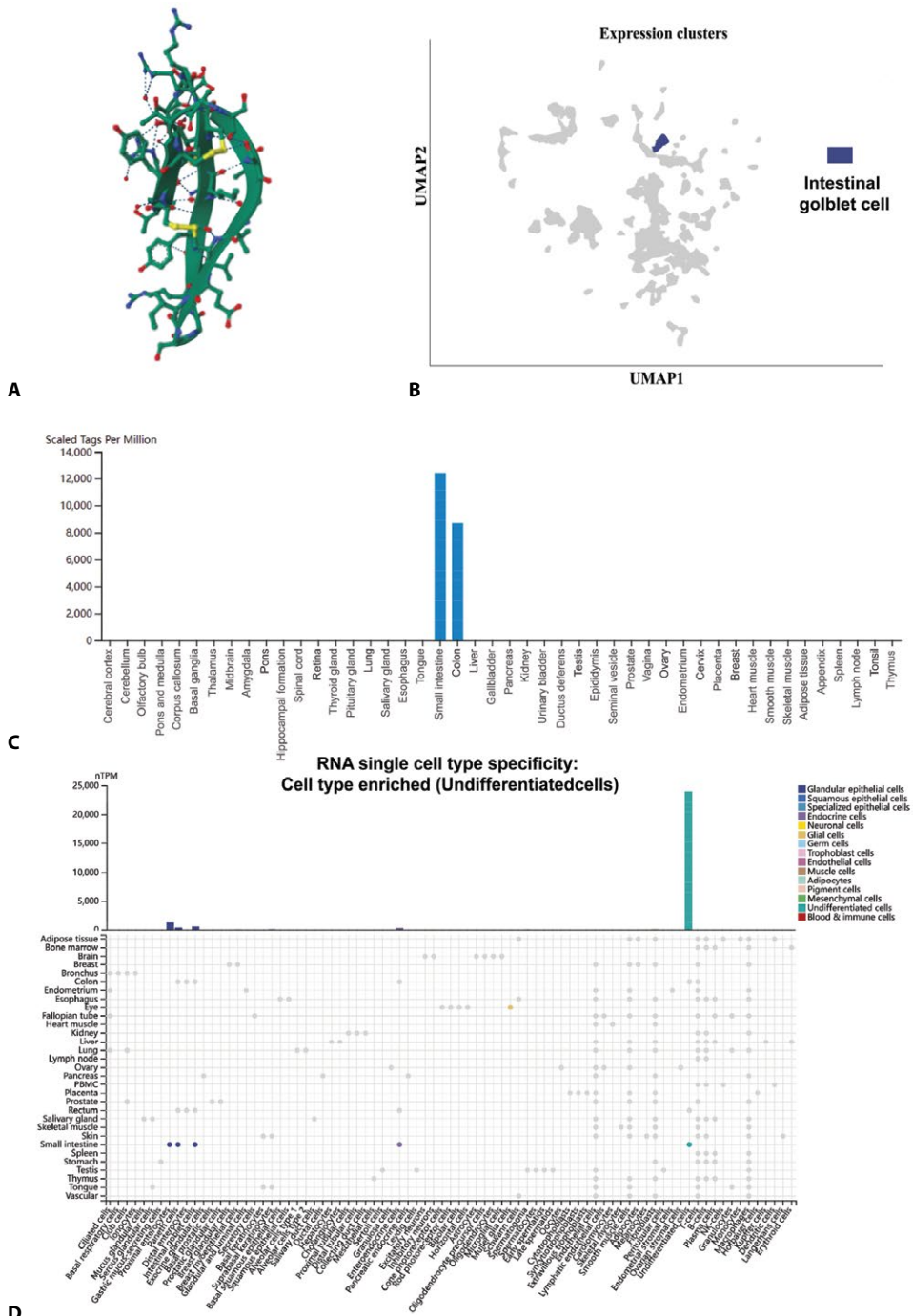


Fig. 1. HD5 Structure Prediction and Gene Expression Analysis: A – Structure prediction of DEFA5-201 from Alphafold v2.3.2. B, C – HD5 is primarily produced in the intestine (<https://www.proteinatlas.org/>). D – RNA single cell type specificity: Cell type enriched (<https://www.proteinatlas.org/>)

of harmful substances such as pathogens and toxins through the intestinal wall into the bloodstream, preventing systemic inflammatory responses and ensuring the normal physiological function of the intestine and overall body health.

Interaction of HD5 with intestinal bacteria

Regulation of HD5 expression by intestinal bacteria: The interaction between intestinal bacteria and HD5 is two – way. Intestinal bacteria can regulate the expression level of HD5 through various complex mechanisms [27–29]. Symbiotic bacteria are actively involved in this regulatory process [30]. They can activate a series of signaling pathways in Paneth cells, and the NOD2 signaling pathway is a typical example. For example, in germ – free mice (GF), a special experimental model, the expression level of HD5 in Paneth cells is significantly lower than that in mice with normal intestinal flora raised under conventional conditions [31–35]. This stark contrast strongly indicates that intestinal bacteria play a crucial role in regulating HD5 expression. Normally, symbiotic bacteria in the intestine interact with Paneth cells to activate relevant signaling pathways, promote the transcription and translation of the HD5 gene, and ensure that HD5 maintains a certain expression level in the intestine to deal with potential pathogen threats and maintain the dynamic balance of the intestinal micro-ecology.

Effects of HD5 on intestinal bacteria: HD5 affects intestinal bacteria mainly through its direct antibacterial properties and its role in regulating the balance of the intestinal micro-ecology [36]. As a small cationic antimicrobial peptide, HD5 can directly bind to the cell membranes of intestinal bacteria. It disrupts the integrity of bacterial cell membranes, causing membrane perforation and intracellular content leakage, which ultimately leads to bacterial death and effectively inhibits the

growth and reproduction of pathogenic bacteria [19]. HD5 has a certain bactericidal effect on both Gram-positive and Gram-negative bacteria. For instance, when facing common pathogenic bacteria like *Escherichia coli*, it can show strong antibacterial activity, quickly killing these harmful bacteria and reducing their damage to the intestine [37]. Besides its direct antibacterial effect, HD5 can also indirectly affect the distribution and number of intestinal bacteria by regulating the balance of the intestinal micro-ecology. It can inhibit the over – proliferation of harmful bacteria, create a favorable environment for beneficial bacteria to grow, and promote the growth of beneficial bacteria, thus maintaining the dynamic balance between beneficial and harmful bacteria in the intestine and ensuring the stability of the intestinal micro-ecology. Notably, HD5 can reduce the ratio of Bacteroidetes to Firmicutes and promote the colonization of beneficial bacteria such as *Akkermansia muciniphila* [38].

Synergistic effect of HD5 with intestinal flora

There is a complex and delicate synergistic relationship between HD5 and the gut microbiota. They are interdependent and influence each other to jointly protect intestinal health. On one hand, HD5, with its strong antibacterial activity, can quickly eliminate pathogenic bacteria and abnormally proliferating harmful bacteria in the intestine, maintaining the balance of the intestinal micro-ecology and preventing problems such as excessive growth of harmful bacteria triggering inflammatory responses and intestinal dysfunction [39]. On the other hand, intestinal bacteria enhance the host's immune defense ability by regulating the expression of HD5, enabling the body to better cope with

the invasion of exogenous pathogens and helping to maintain the normal physiological function of the intestinal mucosa and immune homeostasis. This synergistic effect is like a precise regulatory network. Any problem in any link may disrupt the balance in the intestine and trigger a series of intestinal diseases. Therefore, in-depth exploration of the synergistic mechanism between HD5 and the gut microbiota is of great significance for understanding the pathogenesis of intestinal diseases and finding effective prevention and treatment strategies.

HD5 and intestinal diseases (IBD and IBS)

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a group of intestinal diseases characterized by chronic and recurrent inflammation, mainly including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [18, 34, 36, 40]. In the bodies of IBD patients, the expression of HD5 has changed significantly [11]. In-depth studies have found that its expression level is closely related to the disease activity. Taking Crohn's disease (CD) patients as an example, the expression level of HD5 is often negatively correlated with disease activity. That is, when the disease is in an active phase and the inflammatory response is more intense, the expression level of HD5 is relatively low [41]. The possible mechanism is that HD5 can enhance the intestinal barrier function, making the tight junctions between intestinal epithelial cells stronger, reducing the permeability of pathogens and their metabolic products through the intestinal wall into the submucosa, thus reducing the likelihood of inflammatory responses. At the same time, it can also regulate immune responses to effectively inhibit excessive inflammatory responses and avoid further damage to intestinal tissue caused by the over-release of inflammatory factors. In addition, intestinal dysbiosis is one of the important mechanisms of IBD onset, and HD5 plays a key role in regulating the balance of the intestinal micro-ecology. It can inhibit the over-growth of harmful bacteria, such as some Enterobacteriaceae bacteria that often over-grow in the intestines of IBD patients. HD5 can effectively inhibit them and promote the proliferation of beneficial bacteria like Bifidobacterium. By reshaping the intestinal micro-ecology, it alleviates the symptoms of IBD and reduces the pain of patients.

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder with a complex pathogenesis [42, 43]. It is currently believed to be closely related to various factors such as gut microbiota imbalance and mucosal immune abnormalities [44]. Due to the imbalance of intestinal flora, the number of harmful bacteria relatively increases while the number of beneficial bacteria decreases. In such a situation, the expression of HD5 may be suppressed or its function may be affected. HD5, by regulating the composition and quantity of intestinal flora and modulating mucosal immune responses, may potentially play a positive role in alleviating the symptoms of IBS. It can promote the growth of beneficial bacteria, inhibit the proliferation of harmful bacteria, improve the intestinal micro-environment, and at the same time, regulate the activity of mucosal immune cells, reduce abnormal immune responses, and lower the sensitivity of the intestine [45].

Mechanism of action of HD5 in intestinal diseases

Antimicrobial mechanism: The antibacterial mechanism of HD5 mainly relies on its unique cationic properties, which allow it to strongly interact with the negatively charged bacterial cell membrane [46]. Once HD5 binds to the bacterial cell membrane, it disrupts the normal structure and function of the membrane, causing it to perforate. As a result,

important biomolecules in the bacteria, such as nucleic acids and proteins, will leak out of the cell in large amounts, eventually leading to bacterial death and achieving the goal of antibacterial activity.

Immune regulatory mechanism: In terms of immune regulation, HD5 can precisely modulate the intestinal mucosal immune response. It can promote the activation of immune cells, enabling immune cells like T lymphocytes and B lymphocytes to change from a resting state to an active state, enhancing their immune functions and improving the body's ability to recognize and clear pathogens [47, 48]. Meanwhile, HD5 can also stimulate cytokine secretion [26]. As important signaling molecules in the immune system, cytokines can transmit immune signals and regulate the proliferation, differentiation, and function of immune cells. They can promote the release of inflammatory factors, enhance the inflammatory response, or inhibit the production of certain excessive inflammatory factors to reduce inflammatory damage. In addition, HD5 can interact with receptors like TLR. TLR, as a key receptor for the immune system to recognize pathogen-associated molecular patterns, can have its inflammatory response intensity regulated after binding with HD5 [49]. This helps keep the immune response at a relatively moderate state. It averts severe damage to intestinal tissue resulting from excessive inflammatory reactions, thereby maintaining the overall local immune balance in the intestine.

The potential of HD5 as a therapeutic target

Since HD5 plays a crucial part in the occurrence and development of intestinal diseases, its potential as a therapeutic target has drawn significant attention from researchers and clinicians. Currently, the main research directions center around developing recombinant HD5 protein for local treatment, designing HD5 analogs to boost its antibacterial and immune-regulatory functions, and restoring normal HD5 expression by regulating the gut microbiota [50–52]. The recombinant HD5 protein, produced via bioengineering methods, can be locally applied to the intestine. It directly acts on the affected areas and exerts its antibacterial, immune-regulatory, and intestinal barrier-protecting functions. This method holds promise as a new and effective treatment strategy for intestinal diseases like IBD, infectious enteritis, and IBS. By modifying and optimizing the molecular structure of HD5, the designed HD5 analogs can have stronger activities. They can surpass the original HD5 in antibacterial ability and immune-regulatory effects. This may lead to better treatment results, reduced drug dosages, and fewer potential side effects. Normal HD5 expression can be restored by using probiotics and other means to regulate the gut microbiota.

■ CONCLUSION

In conclusion, HD5 plays an extremely important role in intestinal diseases, including antibacterial activity, immune regulation, and intestinal barrier protection (Fig. 2). It has a complex and close interaction with intestinal bacteria, which is crucial for maintaining the balance of the intestinal micro-ecology and immune homeostasis. In various common intestinal diseases such as inflammatory bowel disease, infectious enteritis, and irritable bowel syndrome, the changes in HD5 expression and its unique mechanisms of action have provided a new perspective for studying the pathogenesis of intestinal diseases and also new ideas for formulating subsequent treatment strategies. Future research needs

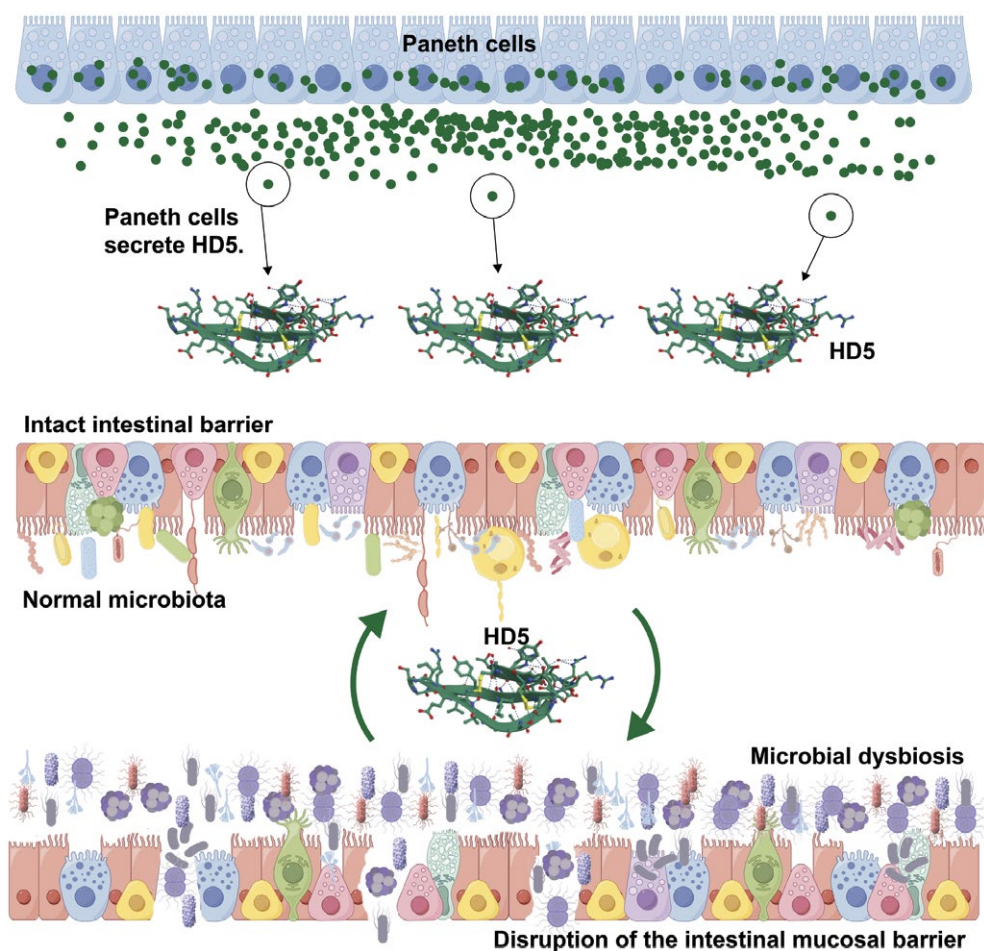


Fig. 2. HD5 plays an extremely important role in intestinal diseases, including antibacterial activity, immune regulation, and intestinal barrier protection. It has a complex and close interactive relationship with intestinal bacteria, which is crucial for maintaining the balance of the intestinal micro-ecology and immune homeostasis

to further explore the molecular mechanisms of HD5, including its specific signaling pathways in different intestinal diseases, the details of its interactions with other immune molecules and intestinal bacteria, and actively develop new therapeutic methods based on HD5, such as recombinant protein drugs, analog design, and micro-ecological modulation strategies. This is expected to be better applied in clinical practice, improve the treatment of intestinal diseases, provide more effective treatment options for a large number of intestinal disease patients, enhance their quality of life, and promote further development in the field of intestinal health.

REFERENCES

- Siddiqui R., Akbar N., Khan N.A. Gut microbiome and human health under the space environment. *J Appl Microbiol*, 2021;130(1):14–24. doi: 10.1111/jam.14789
- Xue M., et al. Structure elucidation of colibactin and its DNA cross-links. *Science*, 2019;365(6457). doi: 10.1126/science.aax2685
- Toribio-Mateas M. Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions. *Microorganisms*, 2018;6(2). doi: 10.3390/microorganisms6020035
- Giambò F., et al. Role-Playing Between Environmental Pollutants and Human Gut Microbiota: A Complex Bidirectional Interaction. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:810397. doi: 10.3389/fmed.2022.810397
- Wu T., et al. Impact of N-Acetylcysteine on the Gut Microbiota in the Piglets Infected With Porcine Epidemic Diarrhea Virus. *Front Vet Sci*, 2020;7:582338. doi: 10.3389/fvets.2020.582338
- Szyk A., et al. Crystal structures of human alpha-defensins HNP4, HD5, and HD6. *Protein Sci*, 2006;15(12):2749–60. doi: 10.1110/ps.062336606
- Baldanzi G., et al. Circulating Peptidome Is Strongly Altered in COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*, 2023;20(2). doi: 10.3390/ijerph20021564
- Nakamura K., et al. Expression and Localization of Paneth Cells and Their α -Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse. *Front Immunol*, 2020;11:570296. doi: 10.3389/fimmu.2020.570296
- Skeate J.G., et al. Theta-Defensins Inhibit High-Risk Human Papillomavirus Infection Through Charge-Driven Capsid Clustering. *Front Immunol*, 2020;11:561843. doi: 10.3389/fimmu.2020.561843
- Gulati N.M., et al. α -Defensin HD5 Stabilizes Human Papillomavirus 16 Capsid/Core Interactions. *Pathog Immun*, 2019;4(2):196–234. doi: 10.20411/pai.v4i2.314
- Zilbauer M., et al. Intestinal alpha-defensin expression in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17(10):2076–86. doi: 10.1002/ibd.21577
- Chairatana P., Nolan E.M. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2017;52(1):45–56. doi: 10.1080/10409238.2016.1243654
- Lei R., et al. Self-Assembling Myristoylated Human α -Defensin 5 as a Next-Generation Nanobiotics Potentiates Therapeutic Efficacy in Bacterial Infection. *ACS Nano*, 2018;12(6):5284–5296. doi: 10.1021/acsnano.7b09109
- Sankaran-Walters S., Hart R., Dills C. Guardians of the Gut: Enteric Defensins. *Front Microbiol*, 2017;8:647. doi: 10.3389/fmicb.2017.00647
- Zhong W., et al. Paneth Cell Dysfunction Mediates Alcohol-related Steatohepatitis Through Promoting Bacterial Translocation in Mice: Role of Zinc Deficiency. *Hepatology*, 2020;71(5):1575–1591. doi: 10.1002/hep.30945
- Xu D., et al. Shigella infection is facilitated by interaction of human enteric α -defensin 5 with colonic epithelial receptor P2Y11. *Nat Microbiol*, 2025;10(2):509–526. doi: 10.1038/s41564-024-01901-9
- Williams A.D., et al. Human alpha defensin 5 is a candidate biomarker to delineate inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 2017;12(8):e0179710. doi: 10.1371/journal.pone.0179710
- Wehkamp J., et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005;102(50):18129–34. doi: 10.1073/pnas.0505256102
- Awang T., Chairatana P., Pongprayoon P. Molecular dynamics simulations of human α -defensin 5 (HD5) crossing gram-negative bacterial membrane. *PLoS One*, 2023;18(11):e0294041. doi: 10.1371/journal.pone.0294041
- Gutishvili G., Yang L., Gumbart J.C. Seeing is believing: Illuminating the Gram-negative outer membrane with molecular dynamics simulations. *Curr Opin Struct Biol*, 2024;87:102828. doi: 10.1016/j.sbi.2024.102828
- Jung S.W., Lee J., Cho A.E. Elucidating the Bacterial Membrane Disruption Mechanism of Human α -Defensin 5: A Theoretical Study. *J Phys Chem B*, 2017;121(4):741–748. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b11806
- Awang T., Pongprayoon P. The penetration of human defensin 5 (HD5) through bacterial outer membrane: simulation studies. *J Mol Model*, 2021;27(10):291. doi: 10.1007/s00894-021-04915-w
- Xu D., et al. Human Enteric α -Defensin 5 Promotes Shigella Infection by Enhancing Bacterial Adhesion and Invasion. *Immunity*, 2018;48(6):1233–1244.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.014
- Murphy A.G., Maloy K.J. Defensin-IN! Human α -Defensin 5 Acts as an Unwitting Double Agent to Promote Shigella Infection. *Immunity*, 2018;48(6):1070–1072. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.015
- Xu D., et al. Human Enteric Defensin 5 Promotes Shigella Infection of Macrophages. *Infect Immun*, 2019;88(1). doi: 10.1128/iai.00769-19
- Shukla P.K., et al. Paneth cell dysfunction in radiation injury and radio-mitigation by human α -defensin 5. *Front Immunol*, 2023;14:1174140. doi: 10.3389/fimmu.2023.1174140
- Wehkamp J., Stange E.F. Paneth's disease. *J Crohns Colitis*, 2010;4(5):523–31. doi: 10.1016/j.crohns.2010.05.010
- Chiu L., et al. Protective Microbiota: From Localized to Long-Reaching Co-Immunity. *Front Immunol*, 2017;8:1678. doi: 10.3389/fimmu.2017.01678
- Ayabe T., et al. Activation of Paneth cell alpha-defensins in mouse small intestine. *J Biol Chem*, 2002;277(7):5219–28. doi: 10.1074/jbc.M109410200
- Nakamura K., et al. Paneth cell α -defensins and enteric microbiota in health and disease. *Biosci Microbiota Food Health*, 2016;35(2):57–67. doi: 10.12938/bmhf.2015-019
- Salzman N.H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: détente at mucosal surfaces. *Gut Microbes*, 2010;1(6):401–6. doi: 10.4161/gmic.1.6.14076
- Rochereau N., et al. NOD2 deficiency increases retrograde transport of secretory IgA complexes in Crohn's disease. *Nat Commun*, 2021;12(1):261. doi: 10.1038/s41467-020-20348-0
- Tan G., Zeng B., Zhi F.C. Regulation of human enteric α -defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *Eur J Cell Biol*, 2015;94(1):60–6. doi: 10.1016/j.ejcb.2014.10.007
- Wehkamp J., et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*, 2004;53(11):1658–64. doi: 10.1136/gut.2003.032805
- Takakuwa A., et al. Butyric Acid and Leucine Induce α -Defensin Secretion from Small Intestinal Paneth Cells. *Nutrients*, 2019;11(11). doi: 10.3390/nu11112817
- Mahida Y.R., Cunliffe R.N. Defensins and mucosal protection. *Novartis Found Symp*, 2004;263:71–7;discussion 77–84:11–8. doi: 10.1002/0470090480.ch6
- Awang T., et al. Evaluation of the Binding Mechanism of Human Defensin 5 in a Bacterial Membrane: A Simulation Study. *Int J Mol Sci*, 2021;22(22). doi: 10.3390/ijms222212401

38. Chang X.Y., et al. The Function and Modification of Human Defensin 5. *Protein Pept Lett*, 2023;30(10):830–840. doi: 10.2174/0109298665252235230919071229
39. Cray P., Sheahan B.J., Dekaney C.M. Secretory Sorcery: Paneth Cell Control of Intestinal Repair and Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021;12(4):1239–1250. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.06.006
40. Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2014;20(1):91–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91
41. Alkaissi L.Y., et al. Antagonism of Adherent Invasive E. coli LF82 With Human α -defensin 5 in the Follicle-associated Epithelium of Patients With Ileal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2021;27(7):1116–1127. doi: 10.1093/ibd/izaa315
42. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *Jama*, 2015;313(9):949–58. doi: 10.1001/jama.2015.0954
43. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*, 2014;20(22):6759–73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759
44. Aguilera-Lizarraga J., Hussein H., Boeckstaens G.E. Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? *Nat Rev Immunol*, 2022;22(11):674–686. doi: 10.1038/s41577-022-00700-9
45. Lo Conte M., et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBioMedicine*, 2023;91:104567. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104567
46. Awang T., Pongprayoon P. The adsorption of human defensin 5 on bacterial membranes: simulation studies. *J Mol Model*, 2018;24(10):273. doi: 10.1007/s00894-018-3812-7
47. Tsiaoussis G.I., et al. Expression of α -Defensins, CD20+ B-lymphocytes, and Intraepithelial CD3+ T-lymphocytes in the Intestinal Mucosa of Patients with Liver Cirrhosis: Emerging Mediators of Intestinal Barrier Function. *Dig Dis Sci*, 2018;63(10):2582–2592. doi: 10.1007/s10620-018-5146-9
48. Grigat J., et al. Chemoattraction of macrophages, T lymphocytes, and mast cells is evolutionarily conserved within the human alpha-defensin family. *J Immunol*, 2007;179(6):3958–65. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3958
49. Scarpa M., et al. Innate immune environment in ileal pouch mucosa: α 5 defensin up-regulation as predictor of chronic/relapsing pouchitis. *J Gastrointest Surg*, 2012;16(1):188–201;discussion 201–2. doi: 10.1007/s11605-011-1720-6
50. Li D., et al. HD5 and LL-37 Inhibit SARS-CoV and SARS-CoV-2 Binding to Human ACE2 by Molecular Simulation. *Interdiscip Sci*, 2021;13(4):766–777. doi: 10.1007/s12539-021-00462-3
51. Xu Z., et al. Generation and characterization of hD5 and C-terminal Mutant hD(5m) transgenic rats. *Brain Res*, 2012;1448:27–41. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.076
52. Böffert R., et al. The human α -defensin-derived peptide HD5(1–9) inhibits cellular attachment and entry of human cytomegalovirus. *Antiviral Res*, 2020;177:104779. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104779



Гурьянова И.Е.¹✉, Жаранкова Ю.С.¹, Белевцев М.В.¹, Кожанова И.Н.², Романова И.С.², Солнцева А.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Применение ланаделумаба в долгосрочной профилактике у пациентов детского возраста с наследственным ангионевротическим отеком в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С.; написание текста, редактирование – Кожанова И.Н., Романова И.С.; окончательное одобрение статьи – Белевцев М.В., Солнцева А.В.

Подана: 05.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: guryanovairina85@gmail.com

Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами отеков, затрагивающих кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Чаще всего НАО обусловлен дефицитом С1-ингибитора, что приводит к активации калликреин-кининовой системы и избыточной продукции брадикинина – основного медиатора, вызывающего вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости, лежащих в основе клинических проявлений заболевания. Целью данного исследования было оценить эффективность долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом у пациентов детского возраста старше 12 лет с тяжелым течением заболевания, а также провести описание эпидемиологических характеристик пациентов с НАО в Республике Беларусь. На момент проведения анализа молекулярно-генетически подтвержденный диагноз НАО был установлен у 105 пациентов, из которых 20 находились в возрасте до 18 лет. Все случаи заболевания связаны с аллельными вариантами в гене С1-ингибитора (C1-INH). Оценочная частота НАО, обусловленного дефицитом С1-ингибитора, в Республике Беларусь составляет 1 : 87 000. Оценка эффективности ланаделумаба проводилась на основе анализа изменений в частоте и локализации ангиоотеков за 12 месяцев до и после начала терапии, а также по результатам клинико-лабораторного мониторинга. Применение ланаделумаба у 2 пациентов, рожденных в 2008 и 2010 годах, позволило добиться значительного снижения частоты и тяжести отеков, продемонстрировав высокую клиническую эффективность препарата в рамках долгосрочной профилактики. Проведен фармакоэкономический анализ целесообразности применения лекарственного препарата ланаделумаба в профилактике приступов ангионевротического отека у пациентов старше 12 лет с наследственным ангионевротическим отеком в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, C1-ингибитор, ланаделумаб, долгосрочная профилактика, фармакоэкономика

Guryanova I.✉, Zharankova Yu., Belevtsev M., Kozhanova I., Romanova I., Solntsava A.

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Use of Lanadelumab for Long-Term Prophylaxis in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text, editing – Guryanova I., Zharankova Y.; writing text, editing – Kozhanova I., Romanova I.; final approval of the article – Belevtsev M., Solntsava A.

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: guryanovairina85@gmail.com

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder characterized by recurrent episodes of edema affecting the skin, mucous membranes, and internal organs. It is most commonly caused by a deficiency or dysfunction of the C1 inhibitor, which leads to activation of the kallikrein-kinin system and excessive production of bradykinin – the key mediator responsible for vasodilation and increased vascular permeability underlying the clinical manifestations of the disease. This study aimed to evaluate the effectiveness of long-term prophylactic therapy with lanadelumab in pediatric patients over 12 years of age with severe HAE and to describe the epidemiological characteristics of HAE in the Republic of Belarus. At the time of analysis, HAE had been diagnosed in 105 patients nationwide, including 20 individuals under 18. In all cases, the diagnosis was confirmed by molecular genetic testing, and all were associated with pathogenic variants in the C1 inhibitor (C1-INH). The estimated prevalence of HAE due to C1-inhibitor deficiency in the Republic of Belarus is 1 in 87,000. The effectiveness of lanadelumab was assessed by comparing the frequency and localization of angioedema episodes during the 12 months before and after treatment initiation, alongside clinical and laboratory monitoring. The use of lanadelumab in two patients, born in 2008 and 2010, resulted in a significant reduction in the frequency and severity of edema, demonstrating the high clinical efficacy in long-term prophylaxis. A pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using the drug lanadelumab in the prevention of attacks of angioedema in patients over 12 years of age with hereditary angioedema in the healthcare system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, lanadelumab, long-term prophylaxis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в большинстве случаев (около 99%) обусловленное аллельными вариантами гена С1-ингибитора (C1-INH), приводящими к дефициту или дисфункции данного белка [1]. Распространенность НАО в мировой популяции составляет примерно 1 случай на 50 000 населения [2]. НАО, обусловленный дефицитом С1-ингибитора, подразделяется на 2 типа: НАО тип I (≈85% случаев), характеризующийся снижением уровня С1-ингибитора, и НАО тип II (≈15% случаев), при котором уровень белка остается в пределах нормы, но его функциональная активность снижена [1].

Оставшийся 1% случаев НАО приходится на форму заболевания без дефицита С1-ингибитора. У пациентов этой группы отеки обусловлены аллельными вариантами в генах, отличных от гена C1-INH, и не сопровождаются снижением уровня или функциональной активности С1-ингибитора [3]. Несмотря на низкую распространенность среди всех зарегистрированных случаев НАО, форма без дефицита С1-ингибитора представляет собой гетерогенную группу, которая подразделяется на подтипы относительно ассоциированных нарушений в генах. К данной группе относятся определенные нарушения в генах, кодирующих 12-й коагуляционный фактор (фактор Хагемана, F12), плазминоген (PLG), ангиопоэтин-1 (ANGPT1), кининоген-1 (KNG1), миоферлин (MYOF), гепарансульфат-3-сульфотрансферазу 6 (HS3ST6) и карбоксипептидазу N (CPN) [4, 5]. Эти генетические изменения приводят либо к избыточному синтезу брадикинина, либо к образованию аномального брадикинина с увеличенным периодом полураспада, либо к дефициту ферментов, регулирующих медиаторы воспаления, либо к нарушению механизмов контроля проницаемости эндотелия сосудов [5].

Несмотря на значительное разнообразие вовлеченных генов и их функциональную специфику, гены, ассоциированные с НАО без дефицита С1-ингибитора, а также ген С1-ингибитора участвуют в сложной сети взаимодействий между компонентами кинин-калликреиновой системы, дисбаланс в которой приводит к единому клиническому фенотипу – наследственному ангионевротическому отеку [6].

Клинически НАО характеризуется непредсказуемыми, повторяющимися и болезненными эпизодами отеков различной локализации, которые могут представлять угрозу для жизни, особенно в случае отека, затрагивающего область гортани [7]. Среди пациентов наиболее часто встречаются отеки подкожной клетчатки и подслизистых слоев желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются у 100 и 70–80% пациентов соответственно [8]. Абдоминальные приступы у пациентов с НАО часто могут быть ошибочно приняты за острый аппендицит или другую острую хирургическую патологию, в результате чего около трети пациентов подвергаются ненужным хирургическим вмешательствам [9]. Первый приступ НАО может развиваться без каких-либо клинических предпосылок и в любом возрасте, но более половины всех случаев НАО имеют дебют в детском возрасте [1]. Среди европейской популяции медиана дебюта НАО ввиду дефицита С1-ингибитора приходится на 8–12-летний возраст, и, как правило, к 20 годам у большинства пациентов уже наблюдаются проявления заболевания [10]. Примечательно, что врачи-педиатры часто первыми обследуют детей с НАО до постановки диагноза, однако заболевание корректно распознается ими лишь в 3% случаев [11].

Приступы НАО могут возникать как ввиду воздействия разнообразных триггерных факторов, так и без видимой причины [1]. К наиболее распространенным триггерным факторам НАО относятся травма (в том числе медицинская), стресс, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов определенных групп (ингибиторы АПФ; антагонисты рецепторов ангиотензина II; ибупрофен; препараты, содержащие эстрогенные гормоны и др.), а также сильные физические нагрузки. У пациентов женского пола дополнительными триггерными факторами являются беременность, менструация, овуляция и период лактации [12, 13]. Таким образом, образ жизни, особенности профессиональной деятельности, общее состояние здоровья и психоэмоциональный фон являются важными индивидуальными детерминантами частоты и тяжести клинических проявлений заболевания.

НАО оказывает значительное влияние на различные аспекты качества жизни пациентов. Физическое здоровье затрагивается из-за эпизодов усталости, болевого синдрома, дискомфорта, а также нарушений сна и отдыха. Психологическое состояние также подвержено изменениям: пациенты могут испытывать эмоциональные нарушения, снижение самооценки, проблемы с концентрацией внимания и обучением, а также неудовлетворенность внешним видом. Важную роль играет уровень независимости, поскольку заболевание влияет на повседневную активность, мобильность и работоспособность. Кроме того, НАО отражается на социальных отношениях, затрудняя личные контакты, снижая уровень социальной поддержки и влияя на сексуальную активность [14]. Опубликованы данные, что около 50% пациентов считают, что заболевание повлияло на выбор профессии/специальности, карьеру и планирование отпуска, ограничивало физическую активность (занятие спортом, активный туризм и т. д.). Примерно 57% пациентов с НАО сообщали о трудностях, связанных с карьерным ростом, 69% считали, что не могут рассматривать определенные виды деятельности или работы из-за НАО; 40% пациентов не смогли продолжить образование выше школьного уровня, как хотели, а 55% испытывали ограничения при выборе сферы образования [15].

Бремя НАО проявляется не только во время приступа, когда определяющее значение имеют локализация отека, выраженность симптомов и продолжительность эпизода, но и в период между приступами. Вне обострений пациенты часто сталкиваются с постоянным страхом перед возможным развитием следующего приступа, депрессивными проявлениями, нарушением социальной, образовательной и профессиональной реализации, а также вынужденной модификацией образа жизни для избегания провоцирующих факторов. В ряде случаев именно психоэмоциональные последствия заболевания оказываются более значимыми для пациента, чем физические проявления [16].

По тяжести течения НАО выделяются следующие клинические формы: асимптоматическое течение, при котором отсутствуют эпизоды ангиоотека; мягкое течение, характеризующееся наличием ≤ 6 эпизодов отека в год; умеренное течение, когда количество эпизодов варьирует от 6 до 12 в год; тяжелое течение, при котором наблюдается более 12 эпизодов отека в год [17]. Несмотря на такое разделение, согласно международным рекомендациям WAO/EAACI для ведения пациентов с НАО 2022 года, оценка тяжести течения должна проводиться индивидуально. При этом учитываются такие факторы, как локализация отеков (особенно вовлечение дыхательных путей), их продолжительность, выраженность болевого синдрома, риски

воздействия факторов-триггеров, возраст пациента и другие клинические особенности [1]. При подборе терапии также крайне важно учитывать восприятие пациентом своего качества жизни и благополучия, поскольку это влияет на выбор наиболее подходящей стратегии лечения и может существенно повлиять на долгосрочные результаты лечения, включая степень контроля заболевания и нормализацию повседневной жизни пациента [1]. Такой подход позволяет более точно оценить общее состояние пациента и выбрать наиболее эффективную и персонализированную терапию.

Подходы к терапии НАО претерпели значительные изменения с появлением новых методов лечения и переходом к более индивидуализированному, ориентированному на пациента подходу. Современные рекомендации по лечению НАО ориентированы на достижение более амбициозных целей. Если ранее акцент ставился на купировании приступов, снижении тяжести и продолжительности эпизодов, то сегодня целью является полный контроль над заболеванием и нормализация повседневной жизни пациента, предоставляющая возможность вести активную и полноценную жизнь [18]. В оказании специализированной помощи пациентам с НАО ключевыми аспектами являются доступность эффективной неотложной терапии, своевременное лечение отеков любой локализации по требованию, а также индивидуализированный подход к решению вопроса о долгосрочной профилактике заболевания [19].

Общая стратегия терапии НАО включает 3 основных направления: терапию по требованию, краткосрочную профилактику и долгосрочную профилактику.

Терапия по требованию направлена на быстрое купирование отека по мере его возникновения. Рекомендуется, чтобы у пациента всегда был в быстром доступе запас лекарственного препарата, необходимого для купирования как минимум 2 приступов. Применение терапии по требованию наиболее эффективно, если ее начать сразу после появления симптомов приступа и не позднее 6 часов с момента начала развития отека. Согласно международным рекомендациям WAO/EAACI для ведения пациентов с НАО 2022, все приступы НАО подлежат лечению независимо от локализации отека или тяжести приступа, особенно если приступ затрагивает или потенциально может повлиять на верхние дыхательные пути. Каждый пациент с диагнозом НАО должен иметь постоянный и надежный доступ к эффективному лечению и неотложной помощи [1].

Краткосрочная профилактика, или «ситуационная», направлена на снижение риска отеков, вызванных воздействием известных триггерных факторов, таких как хирургические вмешательства, стоматологические процедуры и другие манипуляции, связанные с механическими повреждениями тканей. Также она может применяться перед предстоящими психоэмоциональными нагрузками. Профилактические меры рекомендуется начинать как можно ближе к началу процедуры или событию [1]. Важно учитывать, что отек, возникающий после манипуляций, связанных с механическими повреждениями тканей, может развиваться в течение 72 часов вследствие повреждения тканей [20].

Долгосрочная профилактика ориентирована на уменьшение общего бремени болезни путем регулярного применения профилактических средств и требует индивидуализированного подхода, учитывающего уникальные потребности пациента.

Решение о необходимости долгосрочной профилактики должно быть принято для пациентов, у которых в жизни существуют события, способствующие повышенной активности заболевания. Оценка показаний для долгосрочной профилактики должна проводиться на каждом визите пациента с учетом динамики состояния и факторов риска [1].

Препарат плазменного С1-ингибитора применяется в качестве терапии первой линии для купирования острых приступов, а также для краткосрочной и долгосрочной профилактики НАО. Его механизм действия основан на принципе заместительной терапии: препарат компенсирует дефицит или функциональную недостаточность эндогенного С1-ингибитора у пациентов с НАО, предотвращая неконтролируемую активацию калликреин-кининовой системы, избыточную продукцию брадикинина и, как следствие, развитие ангиоотеков [21]. Препарат плазменного С1-ингибитора зарегистрирован в Республике Беларусь и имеет регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь под номером № 10869/20/22 от 19 ноября 2020 года [22].

Ингибитор плазменного калликреина ланаделумаб, применяемый для долгосрочной профилактики НАО, представляет собой первое в своем классе полностью человеческое моноклональное антитело. Препарат высокоспецифически связывается с мишенью и ингибирует ее протеолитическую активность, тем самым предотвращая каскад, ведущий к развитию ангиотека. Эффективность и безопасность ланаделумаба у пациентов с НАО подтверждены клиническим испытанием (исследование HELP) с долговременным наблюдением (исследование The HELP OLE Study) [23, 24]. Исследование HELP [23] является многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием в параллельных группах с участием 125 пациентов (115 взрослых и 10 подростков) с НАО. Пациенты были рандомизированы в 1 из 4 параллельных групп лечения и stratифицированы с учетом исходной частоты приступов в соотношении 3:2:2:2 (плацебо, ланаделумаб 150 мг 1 раз в 4 недели, ланаделумаб 300 мг 1 раз в 4 недели или ланаделумаб 300 мг 1 раз в 2 недели в виде подкожной инъекции) в течение 26 недель терапии. Во всех группах терапии ланаделумабом отмечено статистически значимое снижение средней частоты приступов НАО по сравнению с группой плацебо. Длительную безопасность и эффективность профилактической терапии ланаделумабом для предотвращения приступов НАО оценивали в открытом продленном исследовании HELP OLE [24].

Ланаделумаб одобрен к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2018 году и зарегистрирован в ряде стран, включая Канаду, Австралию и Швейцарию [25]. Ланаделумаб также зарегистрирован в Республике Беларусь и имеет регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения № 10902/21/22 от 1 февраля 2021 года [22].

Препарат плазменного С1-ингибитора и ланаделумаб включены в клинические протоколы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь: для взрослого населения – постановлением № 102 от 11 октября 2022 года, для детского населения – постановлением № 98 от 4 июня 2024 года.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с НАО, информация о которых получена из регистра пациентов с первичными иммунодефицитами Республики Беларусь, ведущегося на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Дополнительно использовались данные амбулаторных и стационарных медицинских карт, а также результаты анкет и опросников, заполняемых пациентами.

Пациенты, получавшие долгосрочную профилактическую терапию ланаделумабом, проходили клиничко-лабораторное обследование и медицинский осмотр перед первым введением препарата, а также на 1, 3 и 6-м месяце терапии. В дальнейшем оценка состояния пациента проводилась при обращении (при получении последующих доз) и обязательно через 12 месяцев после начала терапии с повторной клиничко-лабораторной оценкой. Для анализа эффективности ланаделумаба собирались данные о частоте, локализации и продолжительности ангиоотечков за 12 месяцев до начала терапии и в течение 12 месяцев ее проведения. Для оценки состояния пациентов и мониторинга эффективности долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом использовались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови (включая показатели функции печени, почек, уровень глюкозы, липидный профиль, электролиты, белковый спектр, показатели функции щитовидной железы), анализ мочи, маркеры воспаления, коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, D-димер), исследование комплементной системы (C4, концентрация C1-ингибитора), а также иммуносерологическое тестирование, включающее определение антинуклеарных и специфических аутоантител: ANA, anti-ds-DNA [26]. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов или их законных представителей.

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием анализа «стоимости болезни» и анализа «затраты – полезность». При проведении данных видов анализа учитывались прямые и непрямые затраты; в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество (QALY).

Ввиду ограниченного числа пациентов, включенных в проспективное исследование, и значительного числа вариантов течения заболевания и профилактических/лечебных мероприятий разработана марковская модель для гипотетической когорты пациентов с длительной профилактикой НАО (ланаделумаб 300 мг каждые 2 недели в базовом анализе или 300 мг каждые 4 недели в анализе чувствительности) или отсутствие таковой (технология «отсутствие профилактики») в возрасте старше 12 лет. Модель учитывала несколько состояний: «живой с НАО», «приступ НАО» и «смерть» (рис. 1).

Каждый марковский цикл длился 1 год. Временной горизонт – средняя продолжительность жизни человека в Республике Беларусь, что с учетом вступления пациента в моделируемый период составило 63 года [27]. Клиническая эффективность, переносимость и безопасность ланаделумаба для долгосрочной профилактики НАО I и II типов по сравнению с технологией «отсутствие профилактики» основана на результатах исследования HELP [23].

Для каждого вмешательства рассчитывались следующие показатели: количество приступов в каждом цикле, вероятность смерти с учетом количества приступов в каждом цикле, выживаемость пациентов, вероятность развития острого приступа,

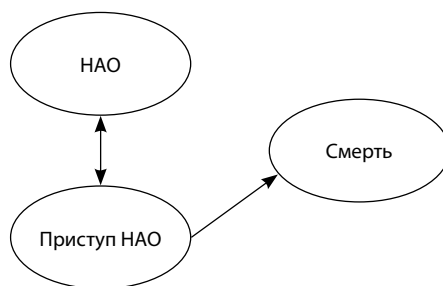


Рис. 1. Марковская модель ведения пациента с длительной профилактикой НАО
Fig. 1. Markov model of patient management with long-term prophylaxis of hereditary angioneurotic edema

число лет жизни с поправкой на качество и стоимость (прямые и косвенные затраты). Для каждого эпизода обострения была важна степень тяжести приступа (от этого зависел объем оказания медицинской помощи: самопомощь, обращение в приемное отделение больницы или госпитализация в больницу с учетом пребывания в отделении интенсивной терапии), анатомическая локализация тяжелых приступов (с/без ларингоспазма). Принято допущение, что смерть наступает только при приступах с ларингоспазмом, т. е. в этом случае пациенту могут не успеть оказать специализированную помощь (наступает смертельный исход) или могут вовремя оказать специализированную помощь (доставляют в больницу организацию здравоохранения, и после 14 дней лечения может наступить выздоровление либо смертельный исход).

На основании этих допущений и расчетных параметров были сформированы 5 ключевых моделей ведения пациентов для выполнения фармакоэкономического исследования. Частота приступов НАО для всех пациентов при старте лечения соответствовала таковой в исследовании HELP [23]. Первая и вторая модели включали пациентов с отсутствием профилактики; в случае возникновения приступа АО любой степени тяжести купирование осуществлялось препаратом плазменного С1-ингибитора (1000 МЕ в/в – первая модель, 2000 МЕ в/в – вторая модель), без летальных исходов. Третья, четвертая и пятая модели включали пациентов с профилактикой (третья – препаратом плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 МЕ в/в 1 раз в 4 дня; четвертая – ланаделумабом в дозе 300 мг п/к 1 раз в 2 недели; пятая – ланаделумабом в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели). Профилактика во всех случаях назначалась только тем пациентам, у которых был тяжелый ларингеальный приступ либо частота приступов в год более 12 и более 24 дней госпитализации в году.

Прямые затраты в зависимости от объема оказываемой помощи подразумевали стоимость лекарственного препарата (ЛП), осмотра врача в приемном отделении больницы, вызова бригады скорой медицинской помощи, госпитализации в специализированное отделение больницы здравоохранения. Косвенные затраты, связанные с нетрудоспособностью самого пациента старше 18 лет или иного лица, оказывающего уход за ребенком (12–13 лет), учитывали: выплаты по временной нетрудоспособности за период госпитализации в больницу (тяжелые приступы НАО), потерю валового внутреннего продукта (ВВП) от преждевременной смерти.

Показатели качества жизни (КЖ) для пациента с НАО без приступов составила 0,825, потери КЖ на 1 приступ – 0,0043. При приступе легкой степени тяжести потери качества жизни составили 0,07; при средней степени тяжести – 0,369; при тяжелой степени – 0,486 [28, 29].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в Республике Беларусь диагноз НАО I или II типа установлен у 105 пациентов из 38 неродственных семей. Преобладающее большинство из них (n=85; 81%) составляют лица в возрасте 18 лет и старше, тогда как дети и подростки младше 18 лет – 19% (n=20). В результате медиана возраста белорусских пациентов с НАО составляет 35,4 года. Во всех случаях диагноз был подтвержден методом молекулярно-генетического анализа. До настоящего времени случаев НАО без дефицита C1-ингибитора в стране не зарегистрировано. Таким образом, расчетная частота выявления НАО, обусловленного дефицитом C1-ингибитора, в Беларуси составляет приблизительно 1 : 87 000, исходя из официальных демографических данных на 1 января 2024 года [30].

У 96 из 105 пациентов на момент выполнения исследования уже были зафиксированы клинические проявления заболевания. Медиана возраста на момент дебюта симптомов составила 12 лет (диапазон: от 1 года до 60 лет). Среднее количество приступов ангиотека за последние 12 месяцев составило 14 (диапазон от 0 до 97). Среди зарегистрированных пациентов 39 человек по стратификации относительно количества приступов в год соответствуют критериям тяжелого течения заболевания (≥ 12 эпизодов отеков в год). Среднее количество приступов в группе тяжелого и крайне тяжелого течения составило 25 в год (диапазон 12–97), а медианный возраст пациентов этой группы – 42 года (диапазон от 10 до 72 лет). В группе тяжелого течения НАО зарегистрировано 4 пациента младше 18 лет, 2 из которых были в возрасте старше 12 лет и соответствовали критериям для назначения терапии ланаделумабом.

Таким образом, в исследование, проведенное на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, по оценке эффективности ланаделумаба при длительной профилактике НАО были включены 2 пациента женского пола 2008 и 2010 годов рождения. Оба пациента имеютотягощенный семейный анамнез по НАО.

Анализ данных регистра показал, что за последние 12 месяцев информация о числе приступов была доступна для 80 пациентов. У пациентов в возрасте от 12 до 18 лет тяжесть течения заболевания сопоставима с таковой у взрослых до 70 лет. Отличительной особенностью у подростков является более высокая частота абдоминальных приступов, что также отмечалось у пациентов, включенных в исследование. К началу терапии ланаделумабом у пациента 1 зафиксировано 54 эпизода ангиотека в течение предшествующих 12 месяцев. Наиболее часто наблюдались абдоминальные отеки (57,4%, n=31), а также периферические отеки конечностей (27,8%, n=15). У пациента 2 за аналогичный период зарегистрировано 25 приступов, среди которых доминировали абдоминальные формы (72%, n=18) и отеки конечностей (24%, n=6). Подробные данные представлены в таблице.

У обоих пациентов в течение 12 месяцев, предшествовавших началу терапии ланаделумабом, ларингеальные отеки не наблюдались. Вместе с тем в анамнезе пациента 1 зафиксированы 3 эпизода отека гортани начиная с 14-летнего возраста

Характеристика течения заболевания у пациентов до начала терапии ланаделумабом
Characteristics of the course of the disease in patients before starting lanadelumab therapy

Пациент	Возраст дебюта	Локализация отека, количество за 12 месяцев до терапии ланаделумабом		Общее число отеков в год
Пациент 1 (2008 г. р.)	8 лет	Конечности	15	54
		Ларингеальный	0	
		Абдоминальный	31	
		Лицо	4	
		Губы/язык	0	
		Другое: отек в области грудной клетки	4	
Пациент 2 (2010 г. р.)	6 лет	Конечности	6	25
		Ларингеальный	0	
		Абдоминальный	18	
		Лицо	1	
		Губы/язык	0	
		Другое	0	

(с 2022 года), тогда как у пациента 2 подобные эпизоды отсутствовали. Согласно данным регистра, у 46,7% белорусских пациентов с НАО (n=49) хотя бы 1 раз регистрировался отек гортани, что соответствует распространенности данного симптома, описанной в международной литературе [8].

Пациент 1 начал получение долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом в ноябре 2023 года, пациент 2 – в феврале 2024 года. На начальном этапе лечения препарат вводился подкожно в дозе 300 мг каждые 2 недели; за первые 6 месяцев каждый из пациентов получил по 12 инъекций (рис. 2, переведен с оригинального изображения, представленного в докладе Хангой Река Хорват [26]).

ЛАНАДЕЛУМАБ: 300 мг каждые 2 недели – в течение 6 мес.

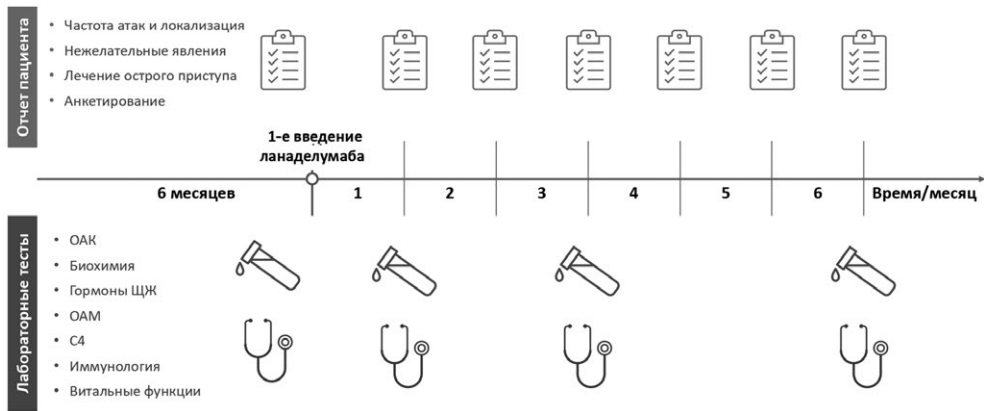


Рис. 2. Схема мониторинга пациентов с НАО, получающих ланаделумаб (300 мг каждые 2 недели) в течение первых 6 месяцев терапии

Fig. 2. Monitoring scheme for patients with hereditary angioneurotic edema receiving lanadelumab (300 mg every 2 weeks) during the first 6 months of therapy

При отсутствии побочных эффектов и на фоне хорошей переносимости терапии оба пациента были переведены на режим введения препарата 1 раз в 3 недели (13-я и 14-я инъекции). С учетом сохранения клинической ремиссии и отсутствия новых приступов начиная с 15-й инъекции была применена схема введения ланаделумаба 1 раз в 4 недели.

В течение четвертого месяца долгосрочной профилактики у пациента 1 в области под правым глазом появилась пустула, которую она травмировала. На этом месте развился отек, расцененный как ассоциированный с НАО. Для его купирования был применен препарат плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 Ед. Отек полностью разрешился в течение 1,5 часа. У пациента 2 за весь период наблюдения на фоне профилактики отеков зарегистрировано не было (рис. 3, при подготовке использован подход к оформлению информации, представленный Хангой Река Хорват [26]). Нежелательные явления, связанные с приемом ланаделумаба, ни у одного из пациентов не отмечались. Также не было выявлено клинически значимых отклонений в лабораторных показателях. На апрель 2025 года оба пациента продолжают применение долгосрочной профилактики с интервалом в 4 недели, приступы НАО не наблюдаются.

Полученные результаты демонстрируют выраженное снижение частоты ангиоотечков на фоне долгосрочной профилактики ланаделумабом у обоих пациентов с тяжелым течением НАО. Динамика частоты приступов в течение года до начала терапии и в первые 12 месяцев лечения убедительно отражает эффективность препарата в условиях реальной клинической практики (рис. 3).

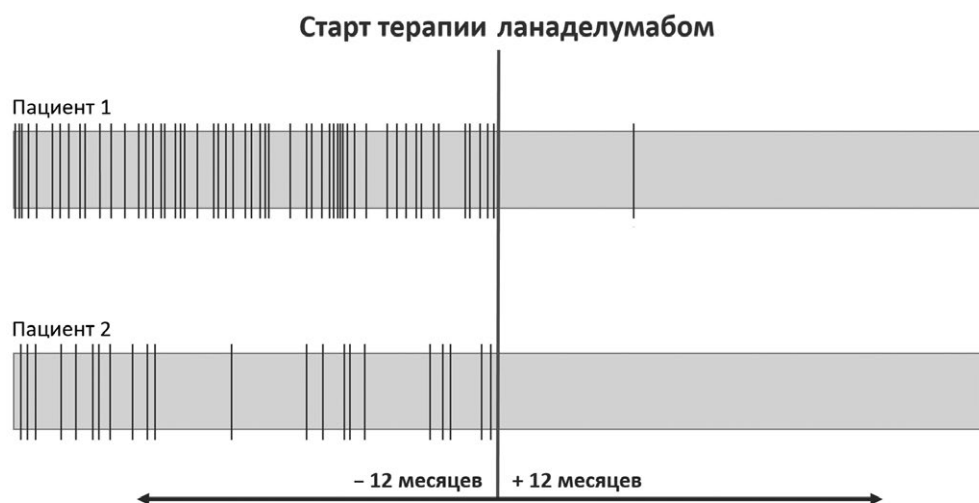


Рис. 3. Частота приступов НАО до и после начала долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом: динамика в течение 12 месяцев до начала терапии и в течение 12 месяцев на фоне лечения

Fig. 3. Frequency of hereditary angioneurotic edema attacks before and after the start of long-term preventive therapy with lanadelumab: dynamics during the 12 months before the start of therapy and during the 12 months during treatment

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ позволил установить, что в отсутствие рутинной профилактики у пациентов с НАО и при использовании в случае возникновения приступа плазменного С1-ингибитора показатель затраты/полезность (CUR) составит 251 732 бел. руб. при использовании дозы плазменного С1-ингибитора 1000 МЕ в/в и 488 495 бел. руб. при использовании дозы плазменного С1-ингибитора 2000 МЕ в/в.

Анализ использования рутинных профилактических мероприятий показал, что в случае их осуществления с использованием плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 МЕ в/в 1 раз в 4 дня рассчитанный показатель затраты/полезность (CUR) составил 249 174 бел. руб. При использовании ланаделумаба показатель затраты/полезность (CUR) составил 356 597 бел. руб. при применении ланаделумаба в дозе 300 мг п/к 1 раз в 2 недели и 195 508 бел. руб. при применении в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели тем пациентам, у которых был тяжелый ларингеальный приступ либо частота приступов в год более 12 и более 24 дней госпитализации в году.

С учетом полученных при анализе затраты/полезность коэффициентов (CUR) для пациентов с НАО, схема применения ланаделумаба 300 мг п/к 1 раз в 4 недели для долговременной профилактики только пациентам, перенесшим тяжелый ларингеальный приступ, наиболее приемлема с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь среди всех проанализированных вариантов режимов назначения ланаделумаба (минимальное значение CUR).

■ ВЫВОДЫ

1. В Республике Беларусь диагноз НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора, генетически подтвержден у 105 пациентов, что соответствует расчетной частоте заболевания примерно 1:87 000 населения.
2. Преобладающее большинство пациентов составляют лица в возрасте 18 лет и старше ($n=85$; 81%), в то время как дети и подростки младше 18 лет составляют 19% ($n=20$). Медиана дебюта симптомов – 12 лет.
3. Среди педиатрических пациентов 2 были в возрасте от 12 лет и имели более 12 приступов в год, на основании чего были отобраны для участия в программе долгосрочной профилактики с использованием ланаделумаба.
4. У обоих пациентов, получавших ланаделумаб, за 12 месяцев терапии зафиксировано значительное снижение частоты приступов НАО (с 54 приступов в год до 1 и с 25 до 0 соответственно). Побочные эффекты в ходе терапии не наблюдались, препарат хорошо переносился.
5. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность применения ланаделумаба у подростков с тяжелым течением НАО в реальной клинической практике в Беларуси.
6. Результаты фармакоэкономического анализа показали, что с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь среди всех проанализированных вариантов ведения пациента с НАО (купирование приступов АО препаратом плазменного С1-ингибитора с разным режимом дозирования без профилактики ланаделумабом; профилактика препаратом плазменного С1-ингибитора; профилактика приступов АО ланаделумабом в режиме 300 мг п/к 1 раз в 2 или 4 недели) схема применения ланаделумаба 300 мг п/к 1 раз в 4 недели для долговременной профилактики только пациентам, перенесшим тяжелый ларингеальный приступ

и/или частота приступов у которых в год составляет более 12 (более 24 дней госпитализации в году), является наиболее приемлемой на основании наименьшего значения коэффициента затраты/полезность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочная профилактика показана всем пациентам с тяжелым течением НАО, однако решение о ее назначении должно быть основано не только на частоте приступов, но и на оценке психоэмоциональной нагрузки, а также общего бремени заболевания для пациента и его семьи. В этом контексте ланаделумаб представляет собой эффективную и удобную терапевтическую опцию, обеспечивающую гибкость и удобство в лечении: препарат не требует венозного доступа или госпитализации, возможен режим самостоятельного введения, значительно снижает частоту приступов НАО. Использование ланаделумаба в долгосрочной профилактике у подростков с тяжелым течением НАО позволяет достоверно снизить частоту приступов, что способствует улучшению качества жизни и социальной адаптации пациентов. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и низким иммуногенным потенциалом, что подтверждено как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [24], в том числе на основании первых наблюдений, проведенных в Республике Беларусь.

Дальнейшая регистрация пациентов, расширение выборки и накопление данных реальной клинической практики необходимы для более точной оценки долгосрочного профиля безопасности и стойкости клинического ответа на ланаделумаб у педиатрических пациентов с НАО, а также для определения его места в национальной стратегии терапии данного заболевания в Республике Беларусь. Полученные на текущем этапе результаты подтверждают клиническую эффективность терапии ланаделумабом и схемы применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
2. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):77–83. doi: 10.1007/s12016-021-08855-4
3. Maas C., López-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol. Immunol*. 2019;112:378–386. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.017
4. Bork K., Machnig T., Wulff K. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative Evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):289. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
5. Vincent D., Parsopoulou F., Martin L., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100223. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100223
6. Guryanova I.E. Hereditary angioedema: molecular basis of development, pathogenesis, clinical features, and pathogenetic therapy. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2021;10(4):502–516. (in Russian)
7. Wilkerson R.G., Moellman J.J. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):99–118. doi: 10.1016/j.emc.2021.09.002
8. Hereditary Angioedema Symptoms. *Discover HAE*. Available at: <https://www.discoverhae.com/hereditary-angioedema-symptoms> (accessed 12.04.2025).
9. Hahn J., Hoess A., Friedrich D.T. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(12):1443–1449. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30462881. doi: 10.1111/ddg.13698
10. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and translational allergy*. 2018;8:42. doi: 10.1186/s13601-018-0229-4
11. Johnston D.T., Smith R.C. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:S43–S46. doi: 10.2500/aap.2020.41.200042
12. Rosi-Schumacher M., Shah S.J., Craig T. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(3):394–403.

13. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K., Kreuz W., Zingale L., et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
14. Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71(8):1203–9. doi: 10.1111/all.12900
15. Lumry W.R., Settipane R.A. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S08–S13.
16. Craig T., Busse P., Gower R.G., et al. Long-term outcomes in patients with hereditary angioedema: quality of life, health care utilization, and educational and career impact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):97–103. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.027
17. Jesenak M. Quality of life, disease control and mental health in patients with Hereditary Angioedema in Slovakia – national online survey. *13th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop.* 4–7 May 2023. Available at: <https://2023.haenetworkshop.hu/index.html> (accessed 16.04.2025).
18. Branco Ferreira M., Baeza M.L. Evolution of guidelines for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(5):332–362. doi: 10.18176/jiaci.0909
19. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046
20. Zanichelli A., Magerl M. Make a difference – Short Term Prophylaxis. 29 Nov 2022. Available at: https://acare-network.com/wp-content/uploads/2024/09/2022_11_29-Short-Term-Prophylaxis_v2.pdf (accessed 12.04.2025).
21. Zuraw B.L., Christiansen S.C. Hereditary angioedema: Pathophysiology and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):311–320. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.010
22. Republican Centre for Expertise and Testing in Health Care. Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (accessed 15.04.2025).
23. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA.* 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
24. Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE study. *Allergy.* 2021. doi: 10.1111/all.15011
25. Syed Y.Y. Lanadelumab: A review in hereditary angioedema. *Drugs.* 2019;79(7):759–765. doi: 10.1007/s40265-019-01206-w
26. Horvath H.R. Prospective monitoring of clinical outcomes and laboratory markers of hereditary angioedema in patients on long-term prophylaxis with lanadelumab: One-year follow-up. EAACI Hybrid Congress 2024, May 31 – June 3, Valencia, Spain. Available at: <https://eaaci.org/agenda/eaaci-congress-2024/sessions/flash-talks-on-hereditary-angioedema/prospective-monitoring-of-clinical-outcomes-and-laboratory-markers-of-hereditary-angioedema-in-patients-on-long-term-prophylaxis-with-lanadelumab-one-year-follow-up/> (accessed 16.04.2025).
27. Expected life expectancy at birth: National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: https://minsk-city.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya_2/osnovnye-pokazateli-za-period-s-___po-___gody_3/ozhidaemaya-prodolzhitelnost-zhizni-pri-rozhden_2/ (accessed 02.05.2025).
28. Nordenfelt P., Dawson S., Wahlgren C.F., et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and Asthma Proc.* 2014;35(2):185–190.
29. Federici C., Perego F., Borsoi L., et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open.* 2018;8(7). doi: 10.1136/bmjopen-2018-022291
30. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Population of the Republic of Belarus as of 1st January, 2024. Available at: https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-pdf/oficial_statistika/2024/naselenie_2024.pdf (accessed 13.04.2025).



Вдовиченко В.П.¹✉, Губаревич И.Е.¹, Бронская Г.М.², Коршак Т.А.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Ривароксабан в современной антикоагулянтной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вдовиченко В.П. – концепция статьи, основной текст; Губаревич И.Е. – написание фрагмента статьи; Коршак Т.А., Бронская Г.М. – работа с литературными источниками.

Подана: 27.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: vmariposa60@yahoo.com

Резюме

Ривароксабан – хорошо исследованное средство, широко применяемое в клинической практике при различных заболеваниях и состояниях (профилактика тромбозов глубоких вен, фибрилляция предсердий и др.), связанных с угрозой венозного тромбоза. Ривароксабан удобен для пациентов в связи с пероральным назначением этого препарата, высоким профилем безопасности, не требующим регулярного лабораторного контроля за анализами крови для корректировки дозы, и относительно малым риском взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами.

Ключевые слова: ривароксабан, венозный тромбоз, фибрилляция предсердий

Vdovichenko V.¹✉, Gubarevich I.¹, Bronskaya G.², Korshak T.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Rivaroxaban in Modern Anticoagulant Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vdovichenko V. – concept of the article, main text; Gubarevich I. – writing a fragment of the article; Korshak T., Bronskaya G. – work with literary sources.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: vmariposa60@yahoo.com

Abstract

Rivaroxaban is a well-studied drug, widely used in clinical practice for various diseases and conditions (prevention of deep vein thromboembolism, atrial fibrillation, etc.) associated with the threat of venous thromboembolism. Rivaroxaban is convenient for patients due to the oral administration of this drug, a high safety profile that does not require regular laboratory monitoring of blood tests to adjust the dose, and a relatively low risk of interaction with food and drugs.

Keywords: rivaroxaban, venous thromboembolism, atrial fibrillation

■ ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты – это вещества, препятствующие свертыванию крови, т. е. образованию тромба. Тромб представляет собой прижизненное плотное образование из компонентов крови (тромбоцитов, фибрина, эритроцитов, лейкоцитов) в кровеносной системе. Из-за преобладания тромбоцитов или фибрина тромбы подразделяют на так называемые белые (образуются сравнительно медленно при быстром кровотоке, т. е. в артериях, из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов) и красные (в их состав входят фибрин, эритроциты и тромбоциты, образуются быстро в сосудах с медленным током крови, т. е. в венах). Тромб – это физиологическая реакция на травму, призванная остановить и предотвратить дальнейшее кровотечение, однако при ряде патологических состояний тромбоз препятствует току крови в сосудах. Это может привести к таким серьезным состояниям, как инсульты, когда тромб нарушает приток крови к мозгу, вызывая гибель клеток мозга, и, как следствие, обуславливает необратимое повреждение мозга или даже летальный исход. Схожи по симптомам с инсультом, но менее серьезны по последствиям для пациента транзиторные ишемические атаки, которые длятся менее 24 часов. При закупорке тромбом коронарных сосудов развивается инфаркт миокарда, заканчивающийся в ряде случаев смертью. При формировании тромба в одной из глубоких вен организма, обычно в ногах, возникает боль и отечность конечности. При тромбоэмболии легочной артерии тромб закупоривает один из кровеносных сосудов, прекращая подачу крови в легкие. Кроме того, система гомеостаза с образованием тромбов активируется после операций, приводящих к длительной иммобилизации и ограниченности двигательной активности, например при замене тазобедренного, коленного сустава, а также после протезирования сердечного клапана, когда на поверхности нового сердечного клапана могут образовываться тромбы. Тромбы появляются и при таких заболеваниях, как мерцательная аритмия предсердий, которая может приводить к образованию тромбов в сердце, тромбофилия – состояние, при котором кровь имеет повышенную тенденцию к образованию тромбов, антифосфолипидный синдром, когда иммунная система атакует жиры и белки в кровеносных сосудах, вызывая повышенное свертывание крови [1, 2].

В этих случаях для устранения риска образования тромбов, которые могут закупорить кровеносные сосуды и нарушить кровообращение в организме, необходимо применять антикоагулянты. Длительность приема антикоагулянтов зависит от состояния, повышающего свертывание крови. Иногда они нужны только в течение короткого времени, например после замены тазобедренного или коленного сустава, но лечение ими может быть и пожизненным, если у пациента имеется хроническое заболевание, которое повышает риск образования тромбов [3].

Классификация антикоагулянтов: 1) прямые (активны и *in vivo* (в организме) и *in vitro* (в пробирке)); 2) непрямые (активны только *in vivo*); 3) прямые пероральные ингибиторы фактора Ха.

Классификация прямых антикоагулянтов:

- непрямые ингибиторы тромбина:
 - а) гепарин (нефракционированный);
 - б) препараты низкомолекулярного гепарина (ПНГ) (эноксапарин, надропарин (фраксипарин), дальтепарин, тинзапарин, данапароид) и синтетический пентасакхарид, селективный к Ха-фактору, – фондапаринукс;

- прямые ингибиторы тромбина: лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дезирудин, дабигатран;
- прямые пероральные ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан.

Гепарин – это кислый мукополисахарид, усиливающий действие антитромбина III. Таким образом, гепарин и антитромбин III действуют всегда совместно, одним комплексом. Происходит инактивация тромбина (фактор IIa), отсюда название «непрямые ингибиторы тромбина», ингибирование ряда активированных факторов свертывания крови (XIIa, XIa, IXa и особенно Ха), торможение агрегации тромбоцитов. Гепарин применяется для предупреждения и лечения венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и тромбоз эмболии легочной артерии, для профилактики и лечения тромбоз эмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий и др. [3].

Низкомолекулярные препараты гепарина, в отличие от нефракционированного гепарина, во-первых, слабее действуют на тромбин, но очень сильно ингибируют фактор Ха; во-вторых, действуют примерно в два раза дольше, чем нефракционированный гепарин, и поэтому назначаются 1–2 раза в день; в-третьих, при подкожном введении обладают большей биодоступностью, т. е. эффективнее, чем нефракционированный гепарин, для профилактики тромбоза глубоких вен [3].

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) присоединяются к активному центру тромбина и поэтому не требуют связывания с антитромбином III, как непрямые ингибиторы тромбина (гепарин). Прототипом служит гирудин, природный антикоагулянт, содержащийся в слюнных железах пиявок. В настоящее время в клинике применяется его рекомбинантный препарат – лепирудин. К ПИТ относятся также иные парентеральные (бивалирудин, аргатробан, дезирудин) и пероральные (дабигатран) средства. Парентеральные ПИТ назначаются в/в капельно, действуют непродолжительно. Лепирудин, бивалирудин и аргатробан применяются для профилактики или лечения тромбозов, связанных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией; бивалирудин и аргатробан – для снижения свертывания крови при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у пациентов с наличием (или риском) тромбозов, вызванных гепарином; бивалирудин – при остром коронарном синдроме. Дезирудин используют для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов с ортопедическими операциями на бедре. Дабигатран – единственный пероральный прямой ингибитор тромбина, который применяют в профилактике тромбоз эмболий у пациентов с трепетанием предсердий и после протезирования суставов [3].

К прямым пероральным ингибиторам фактора Ха (ППИФ Ха) относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. ППИФ Ха избирательно ингибируют протромбиназу (фактор Ха), что предотвращает переход протромбина в тромбин (т. е. тормозят 2-ю фазу свертывания крови). Их преимущества – удобный для пациента способ применения (внутри) и безопасность (поэтому, в отличие от гепарина, они не требуют регулярного исследования свертываемости крови). ППИФ Ха, в частности ривароксабан, применяют для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических операций на нижних конечностях (замены коленного или тазобедренного суставов) и его лечения, с целью профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией предсердий. Следует отметить, что, согласно данным сайта Pharmashots, лишь ривароксабан и апиксабан, единственные из антикоагулянтов,

вошли в список 20 наиболее часто прописываемых лекарств 2024 года [4]. Непрямые (пероральные) антикоагулянты (НАК) включают в себя варфарин. Это прототип и самый известный представитель группы, обладающий наиболее надежным антикоагулянтным действием. Другие НАК (фениндион, дикумарол, аценокумарол, этилдикумарол (неодикумарин), анисиндион и др.) чаще вызывают побочные эффекты, поэтому используются редко. НАК являются антагонистами витамина К, который в печени участвует в синтезе протромбина (фактора II) и факторов VII, IX, X. НАК блокируют синтез этих факторов, но их действие медленное – оно проявляется, когда циркулирующие в крови факторы свертывания крови заканчиваются, а новые уже не синтезируются. Поэтому максимальный антитромботический эффект развивается только спустя несколько дней [3].

При таком разнообразии антикоагулянтов возникает закономерный вопрос – какой (или какие) из них лучше? Ответ зависит от диагноза, вызвавшего необходимость в назначении антикоагулянтов, длительности назначения антикоагулянта (при продолжительном назначении более удобно пероральное назначение препарата) и его безопасности, прежде всего связанной с риском кровотечения при его назначении, что влечет за собой также необходимость регулярного лабораторного контроля за анализами крови. В течение предыдущих десятилетий гепарин и варфарин были основными лекарственными средствами для послеоперационной тромбопрофилактики. Однако их использование ограничено рядом недостатков, а именно: узкий терапевтический диапазон дозировок, многочисленные взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами, необходимость регулярного мониторинга для корректировки дозы. Поэтому акцент практической медицины сместился с этих средств на ППИФ Ха и дабигатран. Одним из самых известных и хорошо исследованных представителей этих веществ является ривароксабан.

■ РОЛЬ РИВАРОКСАБАНА В АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Согласно инструкции, ривароксабан может применяться в следующих случаях [5]:

- 1) для снижения риска инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий;
- 2) лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ);
- 3) лечения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА);
- 4) снижения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА;
- 5) профилактики ТГВ, который может привести к ТЭЛА у пациентов, перенесших операцию по замене коленного или тазобедренного сустава;
- 6) профилактики венозной тромбоза (ВТЭ) у пациентов с острой патологией;
- 7) снижения риска основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС);
- 8) снижения риска основных тромботических сосудистых событий у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА), включая пациентов после недавней реваскуляризации нижних конечностей из-за симптоматического ЗПА;
- 9) лечения ВТЭ и снижения риска рецидива ВТЭ у детей от рождения до 18 лет;
- 10) тромбопрофилактики у детей от 2 лет и старше с врожденным пороком сердца после операции Фонтена.

Следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке Беларуси имеется ряд дженериков ривароксабана, которые более доступны по цене в сравнении

с оригинальным препаратом, обладая при этом аналогичными фармакологическими свойствами. Например, ривароксабан под торговым названием Рикунатрон, выпускаемый венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер», отличающейся качеством фармацевтических препаратов.

Значение в клинической практике ривароксабана, одного из самых популярных представителей ППИФ Ха, оценивалось в немалом количестве рандомизированных контролируемых исследований. Сравнивались как эффективность ривароксабана, так и риск осложнений при его назначении.

В предупреждении тромбоза при фибрилляции предсердий (ФП) на протяжении десятилетий лидирующее место занимали не прямые антикоагулянты, они же антагонисты витамина К (АВК), в основном варфарин, а ранее также и другие производные кумарина и индандиола. Огромным недостатком АВК является высокий риск внутричерепных и иных серьезных кровотечений, что требует постоянного мониторинга физиологического гомеостаза. ППИФ Ха в качестве терапии первой линии изменили этот баланс риска и пользы при неклапанной ФП, что позволило более широко назначать их без необходимости постоянного рутинного мониторинга гомеостаза. ППИФ Ха (ривароксабан и другие препараты этого класса) не уступали по эффективности варфарину в профилактике тромбоэмболии, но имели дополнительное преимущество в виде 50%-го снижения риска внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [6–9].

Метаанализ, включающий 71 683 пациентов контролируемых исследований, показал, что назначение ППИФ Ха в полной дозе снижает риск инсульта или системной эмболии, смертности от всех причин и ВЧК по сравнению с лечением варфарином без существенной разницы в риске других крупных кровотечений [6, 10]. В метаанализе 5203 пациентов, большинство из которых перенесли электрическую кардиоверсию, совокупность инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти была значительно ниже и составила 0,42% у пациентов, рандомизированных в группу ППИФ Ха, по сравнению с 0,98% у тех, кому был назначен варфарин, без существенной разницы в больших кровотечениях [6, 11]. Вывод о том, что применение ривароксабана, апиксабана или дабигатрана было связано с аналогичными рисками ишемического инсульта или системной эмболизации и более низкими рисками кровотечения и общей смертности по сравнению с варфарином при неклапанной фибрилляции предсердий, был сделан по результатам популяционного наблюдательного многоцентрового когортного исследования с сопоставлением баллов склонности и последующим метаанализом на основе баз данных здравоохранения из семи канадских провинций, включавших 128 273 пациентов. Наиболее популярным в этом исследовании (49 498 пациентов) пероральным антикоагулянтом был ривароксабан [12].

ППИФ Ха, по сравнению с АВК (варфарином), более безопасны у пациентов с сердечной недостаточностью. Например, среди пациентов с сердечной недостаточностью риск основных тромбоэмболических событий был ниже у пациентов, леченых ППИФ Ха, по сравнению с варфарином, согласно данным контролируемых исследований [6, 13, 14].

В ретроспективной когорте пациентов старше 80 лет использование ППИФ Ха показало более низкий риск ишемического инсульта, деменции, смертности и серьезного кровотечения, чем использование варфарина. При соответствующей

коррекции дозировок прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан и др.) более эффективны и безопасны по сравнению с АВК (варфарином) у пациентов с легкой и умеренной хронической болезнью почек (клиренс креатинина (CrCl) >30 мл/мин) [6, 15–21]. Накоплен достаточный опыт применения уменьшенных доз ривароксабана, апиксабана и эдоксабана даже при тяжелой хронической болезни почек (CrCl 15–29 мл/мин) [6, 22]. При этом, в отличие от ППИФ Ха (в частности, ривароксабана), элиминация прямого ингибитора тромбина дабигатрана зависит от почечной элиминации, и поэтому он противопоказан при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² [6, 23]. Одно контролируемое исследование показало, что ривароксабан в дозе 10 мг привел к значительно более низким показателям сердечно-сосудистых событий и крупных кровотечений по сравнению с АВК [6, 24]. Прямые пероральные антикоагулянты (ППИФ Ха и дабигатран) не следует назначать пациентам с механическими клапанами сердца или умеренно тяжелым митральным стенозом из-за повышения риска кровотечений и тромбоэмболий. Таким пациентам лучше назначать АВК (варфарин) [6, 25, 26]. Однако АВК связаны с более высокими показателями ВЧК, а также с более высокими показателями других типов кровотечений по сравнению с новыми пероральными антикоагулянтами [27–29]. В то же время при биопротезных клапанах сердца (включая митральный) или после транскатетерной имплантации аортального клапана ППИФ Ха (ривароксабан и др.) по эффективности в отношении профилактики клинических событий не уступают варфарину и другим АВК [6, 30, 31]. Поэтому, например, ривароксабан предпочтительнее, чем АВК (варфарин), при вышеуказанных клапанных пороках сердца, за исключением умеренного или тяжелого митрального стеноза [6, 32].

При назначении ривароксабана и других ППИФ Ха нередко их дозы, вопреки инструкции, необоснованно уменьшаются, что не снижает риска кровотечения, но при этом повышает риск инсульта [6, 33–35].

Хотя ППИФ Ха обладают значительно меньшим, чем варфарин, потенциалом для лекарственных взаимодействий, однако в определенных ситуациях (например, при сильном кровотечении, необходимости экстренной операции или тромбоэмболических событиях) это надо принимать во внимание, равно как и определять их уровень в крови [6, 36–38].

В настоящее время практика комбинирования ривароксабана с антиагрегантами (например, аспирином) не является редкостью, интенсивно изучается, но клиническая польза данной комбинации остается предметом дискуссий. При этом доказано повышение риска кровотечения [39, 40].

В целом сочетание антиагрегантных препаратов с антикоагулянтами (ППИФ Ха или VKA) должно происходить только у отдельных пациентов с острыми (острым коронарным синдромом) или хроническими сосудистыми заболеваниями: сочетание малой дозы ривароксабана (2,5 мг) с аспирином снижало риск инсульта у пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями без ФП в ходе субанализа исследования COMPASS (исходы сердечно-сосудистых заболеваний у людей, использующих стратегии антикоагуляции) [39, 40].

Увеличение в структуре населения пожилых людей с суставной патологией повысило спрос на операции по эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов, которые в развитых странах фактически поставлены на поток. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТНА) или тотальное

эндопротезирование коленного сустава (ТКА) рассматривается как очень успешное хирургическое вмешательство, которое снимает боль, улучшает функцию и повышает качество жизни пациентов. Однако при этом высок риск ВТЭ, которая включает ТГВ и ТЭЛА [41]. ВТЭ с 10 млн случаев ежегодно, регистрируемых в мире, представляет собой третий по распространенности острый сердечно-сосудистый синдром (после инфаркта миокарда и инсульта), вызывает значительную заболеваемость и смертность и накладывает существенное клиническое и экономическое бремя [42, 43]. Поэтому актуален вопрос об оптимальной постоперационной антитромботической терапии, включающей в том числе и интерес к более широкому использованию ривароксабана [44]. Проблема заключается в том, что существует много видов антикоагулянтов и нет точного сравнения их антикоагулянтных эффектов. В связи с этим проведен анализ данных рандомизированных контролируемых исследований ривароксабана, дабигатрана или апиксабана в сравнении с эноксапарином для профилактики венозной тромбоэмболии после полной замены тазобедренного или коленного сустава [45]. Включено 16 исследований с участием 38 747 пациентов. По сравнению с эноксапарином риск симптоматической венозной тромбоэмболии был ниже при использовании ривароксабана и схож с дабигатраном и апиксабаном. При этом в сопоставлении с эноксапарином относительный риск клинически значимого кровотечения был выше при применении этих веществ, т. е. более высокая эффективность новых антикоагулянтов, как правило, ассоциировалась с более высокой тенденцией к кровотечениям [45]. Однако в другом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 2531 пациента, которому предстояло пройти тотальную артропластику коленного сустава и получавшему либо перорально ривароксабан, 10 мг один раз в день, начиная с 6–8 часов после операции, либо подкожно эноксапарин, 40 мг один раз в день, начиная с 12 часов до операции, был сделан вывод, что ривароксабан превосходил эноксапарин в плане тромбопрофилактики с аналогичной частотой кровотечений [46]. При анализе эффективности 11 антикоагулянтов в лечении ВТЭ после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава на основании метаанализа 61 статьи, опубликованной с 1 января 2010 года по 27 января 2022 года и включенной в наиболее авторитетные базы данных (PubMed, Cochrane Library, Web of Science и др.), был сделан вывод, что ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, фондапаринукс и дарексабан обладают наилучшей эффективностью для профилактики ВТЭ после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [47]. Первичным результатом эффективности была совокупность любого ТГВ, нефатальной ТЭЛА или смерти от любой причины в течение 13–17 дней после операции. Вторичные результаты эффективности включали большую ВТЭ (т. е. проксимальный ТГВ, нефатальную ТЭЛА или смерть, связанную с ВТЭ) и симптоматическую ВТЭ. Первичным результатом безопасности было большее кровотечение. В этом исследовании ривароксабан превосходил эноксапарин в плане тромбопрофилактики после тотальной артропластики коленного сустава с аналогичной частотой кровотечений [48]. Ривароксабан продемонстрировал превосходную эффективность и аналогичный профиль безопасности с эноксапарином для профилактики ВТЭ в программе фазы III RECORD у 17 701 перенесшего плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава пациента из 252 центров в 37 странах. Исследование XAMOS изучало нежелательные явления,

включая кровотечения и тромбоэмболические явления, у пациентов, получавших ривароксабан для тромбопрофилактики в обычной клинической практике. XAMOS было неинтервенционным открытым когортным исследованием у пациентов, перенесших крупную ортопедическую операцию на тазобедренном или коленном суставе (преимущественно плановую артропластику); в нем ривароксабан сравнивался с другой фармакологической тромбопрофилактикой [49].

Ривароксабан применяется также в педиатрической практике для лечения и профилактики ВТЭ, а также у детей с 2-летнего возраста и старше с врожденным пороком сердца, перенесших операцию Фонтена [5]. В настоящее время ривароксабан активно изучается для расширения терапевтических показаний, помимо вышеуказанных [50].

Антикоагулянтная терапия при ВТЭ, связанная с онкопатологией, сложна из-за риска кровотечения, потенциального взаимодействия лекарственных средств с противораковой химиотерапией, неудобств, связанных с АВК (варфарином) и парентеральным назначением низкомолекулярного гепарина, что снижает приверженность пациентов к последнему. Поэтому ривароксабан и другие ППИФ Ха представляют собой востребованную онкологами альтернативу традиционным антикоагулянтам [51]. При этом следует учитывать локализацию рака. Так, одноцентровое исследование, где сравнивались частота кровотечений и другие результаты лечения у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, которым назначали ривароксабан или низкомолекулярный гепарин для лечения ВТЭ, показало, что ривароксабан был связан с более высокой частотой клинически значимых кровотечений, чем низкомолекулярный гепарин [52]. В то же время при первичном раке легких (одноцентровое ретроспективное исследование 204 пациентов с первичным раком легких, которым был назначен ривароксабан (n=131) или дальтепарин (n=73) для лечения ВТЭ) не было никакой разницы в профиле безопасности и эффективности ривароксабана по сравнению с дальтепарином. Таким образом, ривароксабан может быть ценным вариантом лечения ВТЭ [53]. Исходя из таких клинических результатов, в настоящее время большинство руководств рекомендуют ППИФ Ха и дабигатран для лечения ВТЭ, связанной с раком, у пациентов без желудочно-кишечного или мочеполювого рака, а также с учетом функции почек, наличия или отсутствия почечной недостаточности и потенциала взаимодействия лекарственных препаратов. При этом АВК следует использовать только в том случае, если прямые пероральные антикоагулянты или низкомолекулярный гепарин недоступны или не подходят [54]. В частности, рекомендуется применять данные вещества как разумную альтернативу низкомолекулярному гепарину у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта с учетом в каждом конкретном случае относительного риска и преимуществ [51].

При сравнении ривароксабана с варфарином для профилактики тромбоэмболических событий, крупных кровотечений и сосудистой смерти у пациентов с высоким риском, трижды положительным результатом, с антифосфолипидным синдромом в проспективном рандомизированном открытом исследовании, проведенном в 14 центрах в Италии, использование ривароксабана было связано с более высокой частотой тромбоэмболических событий, чем варфарина [55]. Таким образом, это подтверждает выводы более раннего исследования о целесообразности применения варфарина у пациентов с высоким риском антифосфолипидного синдрома [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ривароксабан является эффективной и безопасной альтернативой варфарину у пациентов с мерцательной аритмией и венозной тромбоэмболией. По сравнению с низкомолекулярными гепаринами он обладает не меньшей эффективностью, но более удобен для пациентов в связи с однократным в течение суток пероральным приемом и поэтому может обеспечить лучшие результаты лечения венозной тромбоэмболии вследствие большей приверженности пациентов лечению. Следовательно, в силу оптимального сочетания клинической эффективности, удобства применения и безопасности ривароксабан может считаться препаратом первой линии для профилактики и лечения состояний, связанных с венозным тромбоэмболизмом. Наряду с оригинальным ривароксабаном, следует как можно более широко использовать дженерики ривароксабана, отличающиеся ценовой доступностью и при этом имеющие гарантию качества, например первый на рынке Беларуси европейский дженерик ривароксабана Рикуклатрон, который производится венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. (1999) *Fundamentals of general pathology. Part 1. Fundamentals of General pathophysiology*. St. Petersburg: ELBI, vol. 1, p. 236.
2. Kuznik B.I. (2010) *Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology*. Chita.
3. Zehnder J.L. (2024) Drugs used in disorders of coagulation. Chapter 34. In: *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology*. 16th Ed. McGraw-Hill.
4. <https://pharmashots.com/19825/top-20-prescription-drugs-of-2024>.
5. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215859s000lbl.pdf.
6. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104. 10.1056/NEJMoa1310907
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92. 10.1056/NEJMoa1107039
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. 10.1056/NEJMoa1009638
10. Carnicelli A.P., Hong H., Connolly S.J., et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*. 2022;145:242–55. 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355
11. Kotecha D., Pollack C.V., Jr, De Caterina R., et al. Direct oral anticoagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1984–6. 10.1016/j.jacc.2018.07.083
12. Durand M., Schnitzer M.E., Pang M., et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. *CMAJ Open*. 2020 Dec 18;8(4):E877–E886. doi: 10.9778/cmajo.20200055
13. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov; 4(11):870–880. doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.012
14. Von Lueder T.G., Atar D., Agewall S., et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Heart Failure in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Am J Ther*. 2019 Nov/Dec;26(6):e671–e678. doi: 10.1097/MJT.0000000000000883
15. Harrison S.L., Buckley B.J.R., Ritchie L.A., et al. Oral anticoagulants and outcomes in adults ≥80 years with atrial fibrillation: A global federated health network analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Aug;70(8):2386–2392. doi: 10.1111/jgs.17884
16. Malhotra K., Ishfaq M.F., Goyal N., et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2421–e2431. doi: 10.1212/WNL.00000000000007534
17. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
18. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
19. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
21. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

22. Rhee T.M., Lee S.R., Choi E.K., et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 10;9:885548. doi: 10.3389/fcvm.2022.885548
23. Rhee T.M., Lee S.R., Choi E.K., et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 10;9:885548. doi: 10.3389/fcvm.2022.885548
24. De Vriese A.S., Caluwé R., Van Der Meersch H., et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jun 1;32(6):1474–1483. doi: 10.1681/ASN.2020111566
25. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206–14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615
26. Wang T.Y., Svensson L.G., Wen J., et al. Apixaban or warfarin in patients with an on-X mechanical aortic valve. *NEJM Evid.* 2023;2:EVIDoa2300067. doi: 10.1056/EVIDoa2300067
27. Amin A., Deitelzweig S., Jing Y., et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):150–9. doi: 10.1007/s11239-013-1048-z
28. Själander S., Sjögren V., Renlund H., et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018 Jul;167:113–118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.022
29. Bassand J.P., Virdone S., Badoz M., et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):1081–1091. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003560
30. Cardoso R., Ternes C.M.P., Justino G.B., et al. Non-Vitamin K Antagonists Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2022 Feb;135(2):228–234.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.08.026
31. Guimarães H.P., Lopes R.D., de Barros E., et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26;383(22):2117–2126. doi: 10.1056/NEJMoa2029603
32. Connolly S.J., Karthikeyan G., Ntsekhe M., et al. INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):978–988. doi: 10.1056/NEJMoa2209051
33. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2597–2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966
34. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 13;69(23):2779–2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
35. 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 Oct 9;23(10):1612–1676. doi: 10.1093/europace/ebab157
36. Grymonprez M., Carnoy L., Capiou A., et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Dec 14;9(8):722–730. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad070
37. Testa S., Legnani C., Antonucci E., et al. Coordinator of START2-Register. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019 Jul;17(7):1064–1072. doi: 10.1111/jth.14457
38. Suwa M., Nohara Y., Morii I., et al. Safety and Efficacy Re-Evaluation of Edoxaban and Rivaroxaban Dosing With Plasma Concentration Monitoring in Non-Valvular Atrial Fibrillation: With Observations of On-Label and Off-Label Dosing. *Circ Rep.* 2023 Mar 2;5(3):80–89. doi: 10.1253/circrep.CR-22-0076
39. Steffel J., Eikelboom J.W., Anand S.S., et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020 Jul 7;142(1):40–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048
40. Fox K.A.A., Veleztgas P., Camm A.J., et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e200107. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0107
41. Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014 Aug;112(2):255–63. doi: 10.1160/TH13-09-0793
42. Di Nisio M., van Es N., Büller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3060–3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1
43. Raskob G.E., Anghaisakirri P., Blanco A.N., et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363–71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488
44. Beyer-Westendorf J., Cohen A.T., Monreal M. Venous thromboembolism prevention and treatment: expanding the rivaroxaban knowledge base with real-life data. *European Heart Journal Supplements.* 2015;17(Supplement D):D32–D41.
45. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Suárez-Gea M.L., et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.* 2012;344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675
46. Lassen M.D., Walter Ageno M.D., et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776–2786. doi: 10.1056/NEJMoa076016
47. Huang Z., Xu X., Xu D., et al. Efficacy of 11 anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jan 13;102(2):e32635. doi: 10.1097/MD.00000000000032635
48. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776–86. doi: 10.1056/NEJMoa076016
49. Turpie A.G., Haas S., Kreutz R., et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):94–102. doi: 10.1160/TH13-08-0666
50. Cohen O., Levy-Mendelovich S., Ageno W. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020 Nov;18(11):733–741. doi: 10.1080/14779072.2020.1823218
51. Ay C., Beyer-Westendorf J., Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol.* 2019 Jun 1;30(6):897–907. doi: 10.1093/annonc/mdz111
52. Lee J.H., Oh Y.M., Lee S.D., et al. Rivaroxaban versus Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism in Gastrointestinal and Pancreatobiliary Cancer. *J Korean Med Sci.* 2019 Jun 2;34(21):e160. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e160
53. Lee J.H., Hyun D.G., Choi C.M., et al. A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Dalteparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Lung Cancer. *Respiration.* 2019;98(3):203–211. doi: 10.1159/000499895
54. Bazarbashi S., El Zawahry H.M., Owaidah T., et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Review by Middle East and North African Experts. *J Blood Med.* 2024 Apr 25;15:171–189. doi: 10.2147/JBM.S411520
55. Pengo V., Hoxha A., Andreoli L., et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):531–535. doi: 10.1111/jth.15158
56. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333



Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Вклад авторов: Романова И.С. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных; Кожанова И.Н. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ данных; Чак Т.А. – сбор и интерпретация данных, подготовка статьи; Семёнов А.В. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Финансирование: авторы заявляют, что статья подготовлена на основании результатов научно-исследовательской работы «Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь», финансирование которой осуществлялось Представительством общества с ограниченной ответственностью «EVER Neuro Pharma GmbH» в Республике Беларусь.

Подана: 14.04.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: tatyachak@mail.ru

Резюме

Введение. Проблема острого нарушения мозгового кровообращения в связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость.

Цель. Оценка на основе фармакоэкономического анализа экономической целесообразности применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Фармакоэкономическое исследование проведено с использованием анализа «минимизации затрат», анализа «стоимость болезни» и анализа «затраты – эффективность» с включением в расчеты прямых и непрямых медицинских затрат.

Результаты. Построена модель ведения пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (инсультом), которая включает 4 сценария: для нетрудоспособных пациентов сценарий с проведением стандартной терапии инсульта и сценарий с добавлением к стандартной терапии лекарственного препарата Церебролизин®; а также два аналогичных сценария для трудоспособных пациентов с инсультом. Горизонт исследования составил 1 год. Считалось, что через 90 дней с момента начала инсульта состояние пациентов оставалось стабильным до конца изучаемого периода. После 120 дней болезни согласно состоянию, оцененному по модифицированной шкале Рэнкина, пациентам с баллами от 2 до 5 устанавливалась

инвалидность и начислялись выплаты согласно группе инвалидности. Также учитывалась вероятность наступления повторного инсульта.

Заключение. С позиции системы здравоохранения Республики Беларусь определена экономическая позиция лекарственного препарата Церебролизин® у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, церебролизин, нейтропротекция, фармакоэкономическое исследование, анализ «минимизации затрат», анализ «стоимость болезни», анализ «затраты – эффективность»

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semenov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Assessment of the Use of the Drug Cerebrolysin® in the Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Authors' contribution: Romanova I. – significant contribution to the conception and design of the study, collection and interpretation of data; Kozhanova I. – significant contribution to the conception and design of the study, data analysis; Chak T. – data collection and interpretation, article preparation; Semenov A. – final approval of the article version for publication.

Funding: the authors declare that the article was prepared based on the results of the research work "Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Cerebrolysin® in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident of the ischemic type in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus", which was financed by the Representative Office of the Limited Liability Company "EVER Neuro Pharma GmbH" in the Republic of Belarus.

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: tatyanchak@mail.ru

Abstract

Introduction. The problem of cerebral ischemic stroke remains of extreme medical and social importance due to its significant frequency of development, high percentage of disability and mortality.

Purpose. To evaluate the economic feasibility of using the drug Cerebrolysin® in the treatment of patients with acute ischemic stroke in the healthcare system of the Republic of Belarus based on a pharmacoeconomic analysis.

Materials and methods. The pharmacoeconomic study was conducted using the analysis of "cost minimization", the analysis of "cost of disease" and the analysis of "cost-effectiveness" with the inclusion of direct and indirect medical costs in the calculations.

Results. A model of management of a patient with an acute ischemic stroke is constructed. The model includes 4 scenarios: for disabled patients, a scenario with standard stroke therapy and a scenario with the addition of the drug Cerebrolysin® to standard therapy; as well as two similar scenarios for able-bodied stroke patients. The research horizon was 1 year. It was assumed that 90 days after the onset of stroke, the patients' condition remained stable until the end of the study period. After 120 days of illness, according to the condition assessed on the modified Rankin scale, patients with scores from 2 to 5 were

diagnosed with disability and payments were accrued according to the disability group. The likelihood of a recurrent stroke was also taken into account.

Conclusion. From the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus, the economic position of the drug Cerebrolysin® in patients with acute ischemic stroke has been determined.

Keywords: acute cerebrovascular accident, stroke, cerebrolysin, neuroprotection, pharmacoeconomic research, cost minimization analysis, disease cost analysis, cost-effectiveness analysis

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость. В большинстве стран инсульт занимает 2–3-е место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения [1].

По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, опубликованного в 2019 г., каждый четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта [2].

Ранние неврологические улучшения после ОНМК могут иметь влияние на успешное долгосрочное функциональное восстановление [3]. «Золотым стандартом» лечения ОНМК в настоящее время является немедленный тромболизис, однако не теряют актуальности последующие нейропротективные методы лечения.

При ОНМК понятие «нейропротекция» включает подавление патологических молекулярных изменений, приводящих к притоку ионов кальция, активации реакции свободных радикалов и некроза клеток. Знание патофизиологии ОНМК стимулировало разработку значительного числа потенциально нейропротективных веществ.

Перспективным должен стать тот лекарственный препарат, который в состоянии оказывать воздействие на разные патофизиологические пути развития повреждения ткани мозга при инсульте. Одним из перспективных мультимодальных препаратов, используемых для лечения неврологических последствий ОНМК, является церебролизин, который используется уже более полувека и за это время имеет ряд успешных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов.

Церебролизин – это смесь пептидов низкой молекулярной массы (80%) и свободных аминокислот (20%), полученных из мозговой ткани свиньи, с нейропротективными и нейротрофическими свойствами [4]. Механизм действия фармакологических мультимодальных агентов, таких как церебролизин, не ограничивается только нейропротекцией, поскольку его основная способность заключается в модуляции посттравматического эндогенного восстановления мозга [3]. Было показано, что церебролизин обладает нейропротективными свойствами и эффективен против эксайтотоксичности, ингибируя образование свободных радикалов, активацию митохондрий и кальпаина, ответственных за нейровоспаление и апоптоз. Кроме того, церебролизин проявляет нейротрофическую активность, способствует прорастанию нейронов, улучшает выживаемость клеток и стимулирует нейрогенез [5]. После значительного успеха по уменьшению объема инфаркта и улучшению функционального

восстановления в доклинических исследованиях было открыто широкое окно возможностей для клинических исследований.

В 2017 г. был опубликован метаанализ, который объединяет результаты двух идентичных исследований инсульта (CARS-1 и CARS-2), оценивающих эффективность церебролизина в восстановлении моторики во время ранней реабилитации [6]. Оба исследования имели проспективный рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн. Лечение включало парентеральное введение 30 мл церебролизина один раз в день в течение 3 недель в первые 24–72 ч. после начала инсульта. Церебролизин оказал благоприятное влияние на двигательную функцию и неврологический статус у пациентов, находящихся на ранней реабилитации после ОНМК. Аспекты безопасности были сопоставимы с плацебо и показывали благоприятное соотношение польза/риск [6].

В 2018 г. был опубликован метаанализ Bornstein et al. (2018) [7], который объединил результаты девяти исследований по ОНМК, оценивающих эффективность препарата церебролизин в отношении общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде. Все включенные исследования были проспективными рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми по дизайну. Примечательно, что все пациенты получали высокую дозу церебролизина (30–50 мл) в течение 10–21 дня, лечение было начато в раннем периоде в течение 72 ч. после развития ишемического инсульта (ИИ). Метаанализ показал, что аспекты безопасности церебролизина были сопоставимы с плацебо. Данный метаанализ подтвердил предыдущие доказательства того, что церебролизин оказывает благоприятное воздействие на ранние глобальные неврологические дефициты у пациентов с ОНМК [3].

В то время как ранние эффекты препарата наблюдались у всех пациентов независимо от тяжести инсульта, оценка исхода на 90-й день показывает, что у пациентов с более тяжелым инсультом, как правило, польза от терапии была больше. Показано, что клиническая польза церебролизина начинает проявляться очень рано (с наиболее выраженными различиями с плацебо с 5-го по 30-й день) [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка на основе фармакоэкономического анализа целесообразности применения лекарственного препарата (ЛП) Церебролизин® в лечении пациентов с ОНМК по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинической эффективности и безопасности ЛП Церебролизин®, а также препаратов сравнения в терапии взрослых пациентов с ОНМК по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь проводился библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием необходимых ключевых слов (ОНМК, инфаркт мозга, ишемический инсульт, церебролизин, нейропротективная терапия). Проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске.

Также проводился поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency.

Проведен анализ нормативных документов, регламентирующих фармакотерапию пациентов с ОНМК, актуальных на момент проведения фармакоэкономического исследования: клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 января 2018 г. № 8 [8]; Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) на 2024 г.; Перечень основных лекарственных средств (приложение к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 (в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03 июня 2024 г. № 96)), Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» для взрослых и детей, Российская Федерация, 2024 [8].

Таким образом, с учетом данных РФЛС, Общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), международных и национальных рекомендаций при проведении анализа «минимизации затрат» в качестве ЛП сравнения с церебролизином использовались следующие ЛП: винпоцетин, депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин), холина альфосцерат, метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин), глицин, комплекс водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколин.

Расчеты были проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа – анализа «стоимость болезни» и «затраты – эффективность». При проведении анализа «стоимость болезни» учитывались прямые и непрямые затраты на ведение пациентов. Показатели непрямых затрат рассчитывались для пациентов трудоспособного возраста. Непрямые затраты складывались из затрат от потери валового внутреннего продукта (ВВП) в результате временной нетрудоспособности и затрат на выплату пособий по временной нетрудоспособности, а также с учетом выплаты пенсий по инвалидности. Для определения потерь ВВП от временной нетрудоспособности был установлен подушевой ВВП.

После окончания дней временной нетрудоспособности для оценки непрямых затрат учитывались выплаты пенсии по инвалидности. Начисление пенсий по инвалидности людям со стажем в Республике Беларусь происходит исходя из скорректированного среднемесячного заработка: I группа – 75%; II группа – 65%; III группа – 40%.

При выполнении исследования учитывались стоимостные характеристики ЛП по данным открытых интернет-источников www.tabletka.by. При проведении анализа чувствительности учитывалась цена производителя ЛП Церебролизин® 20 мл в ампуле – 45,5 евро (161,62 бел. руб. за упаковку).

На первом этапе исследования проведено сравнение стоимости 1 курса лечения нейтропротекторными ЛП пациента с ОНМК по ишемическому типу. В данном анализе курсовая стоимость ЛП Церебролизин® сравнивалась с курсовой стоимостью применения винпоцетина, депротеинизированного гемодеривата крови телят (актовегин), холина альфосцерата, метилэтилпиридинола гидрохлорида (эмоксипин), глицина, комплекса водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколина. При выполнении анализа «минимизации затрат» использовались только прямые затраты на стоимость ЛП. При определении курса лечения руководствовались рекомендациями по режиму дозирования и способу применения, указанному

в ОХЛП. В случае отсутствия указания на длительность курса терапии был рассчитан курс терапии длительностью от 10 до 30 дней.

На втором этапе исследования был проведен анализ «стоимость болезни», при котором были включены прямые и непрямые затраты. Горизонт наблюдения – 1 год. Для расчета прямых затрат учитывались случаи госпитализации пациента с ОНМК, реабилитация, а также случаи повторного инсульта с последующей повторной госпитализацией. Непрямые затраты рассчитывались для трудоспособных пациентов и включали выплаты по временной нетрудоспособности в период 120 дней с момента наступления случая ОНМК, а затем выплаты пенсии по инвалидности в случае установления группы инвалидности в период до 1 года. Объем оказания медицинской помощи пациенту с ОНМК, госпитализированному в отделение реанимации или палату интенсивной терапии специализированного неврологического отделения, затем в неврологическое отделение на срок от 21–30 дней (с учетом курса церебролизина 21 день), определялся согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 января 2018 г. № 8.

На третьем этапе исследования при проведении анализа «затраты – эффективность» разработана модель (в модель включали 100 пациентов) ведения пациента с ОНМК и временным горизонтом наблюдения 1 год на основании РКИ CARS [5], в котором пациенты получали церебролизин (30 мл/день) или плацебо (физиологический раствор) внутривенно один раз в день в течение 21 дня, начиная с 24–72 ч. после начала инсульта. Пациенты также участвовали в стандартизированной программе реабилитации в течение 21 дня, которая была начата в течение 72 ч. от момента возникновения инсульта. Первичной конечной точкой был балл ARAT (The Action Research Arm Test) на 90-й день.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с ишемическими супратенториальными инсультами (подтвержденными с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной терапии) с объемом $>4 \text{ см}^3$. Пациенты, включенные в исследование, не имели значительной предынсультной инвалидности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) до инсульта 0–1), не перенесли инсульт в течение предыдущих 3 месяцев и имели оценку по ARAT <50 (оценка в диапазоне от 0 (нет функции) до 57 (нет функциональных ограничений)) и оценку по шкале коммуникации Гудгласса и Каплана >2 (оценка в диапазоне от 0 (тяжелая афазия) до 5 (минимальная афазия)).

Критериями исключения являлись: прогрессирующий или нестабильный инсульт; существующее или активное тяжелое неврологическое или психиатрическое заболевание; история значительного злоупотребления алкоголем или наркотиками в течение предыдущих 3 лет; запущенные заболевания печени, почек, сердца или легких; неизлечимый медицинский диагноз с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года; существенное снижение бдительности на момент рандомизации; любое состояние, которое могло бы быть противопоказанием для введения церебролизина, включая аллергию; беременность или лактацию; или участие в другом терапевтическом исследовании инсульта или восстановления после инсульта. В качестве критерия эффективности мы использовали вторичную конечную точку: изменение балла по мШР к 90-му дню от момента начала случая инсульта на фоне применения церебролизина и стандартной терапии и только стандартной терапии (табл. 1).

Таблица 1
Результаты лечения пациентов (оценка по модифицированной шкале Рэнкина) в исследовании CARS [5]
Table 1
Patient outcomes (modified Rankin scale) in the CARS study [5]

Вариант терапии	Оценка по мШР						
	до лечения	после лечения на 90-й день, % пациентов с баллом					
		0	1	2	3	4	5
Церебролизин	3,9±0,8 (mean±SD) 4,0, 0,0 (median, IQR)	8,65	33,66	23,07	23,08	9,62	1,92
Плацебо	3,9±0,8 (mean±SD) 4,0, 1,0 (median, IQR)	2,97	11,88	18,81	41,59	20,79	3,96

Расшифровка баллов мШР [10]:

- 0 баллов:
 - нет симптомов заболевания;
 - нет ограничения жизнедеятельности;
- 1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять обычные повседневные обязанности:
 - могут быть определенные симптомы (физические или когнитивные) – снижение настроения, стенокардия, артериальная гипертензия, перелом, рубец, нарушения речи, проблемы с передвижением или чувствительностью, нарушение толерантности к нагрузке и др.;
 - имеется ограничение жизнедеятельности, но 1) может вернуться на прежнюю работу, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; 2) тратит столько же времени на выполнение дел, как и раньше, до болезни;
- 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности; не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи:
 - имеет симптомы заболевания;
 - не может выполнять ту активность, которая была до заболевания (вождение автомобиля, чтение, письмо, танцы, работа и др.);
 - может самостоятельно за собой ухаживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается и др.);
 - не нуждается в наблюдении;
 - может проживать один дома от недели и более без помощи;
- 3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно:
 - имеет симптомы заболевания;
 - может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
 - самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности;
 - нуждается в помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками;



- нуждается в помощниках при ведении финансовых дел;
- может проживать один дома без помощи от 1 сут. до 1 нед.;
- 4 балла – выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи:
- имеет симптомы заболевания;
- не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
- нуждается в помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;
- в обычной жизни нуждается в ухаживающем или том, кто находится рядом;
- может проживать один дома без помощи до 1 сут.;
- 5 баллов – грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, потребность в постоянной помощи медицинского персонала:
- имеет симптомы заболевания;
- не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
- нуждается в помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;
- нуждается в ухаживающем постоянно (и днем, и ночью);
- не может быть оставлен один дома без посторонней помощи;
- 6 баллов – смерть пациента.

В модель входили 100 пациентов с ОНМК, которые проходили госпитализацию, выписывались из больничной организации на 21–30-й день, затем на 90-й день проводилась оценка состояния по мШР (рис. 1). Было принято допущение, что с момента оценки состояния на 90-й день после перенесенного ОНМК пациенты оставались стабильно в таком состоянии до конца 1-го года – горизонта исследования. Данное допущение основано на исследовании [11], в котором утверждается о минимальной возможности изменения после указанного периода.

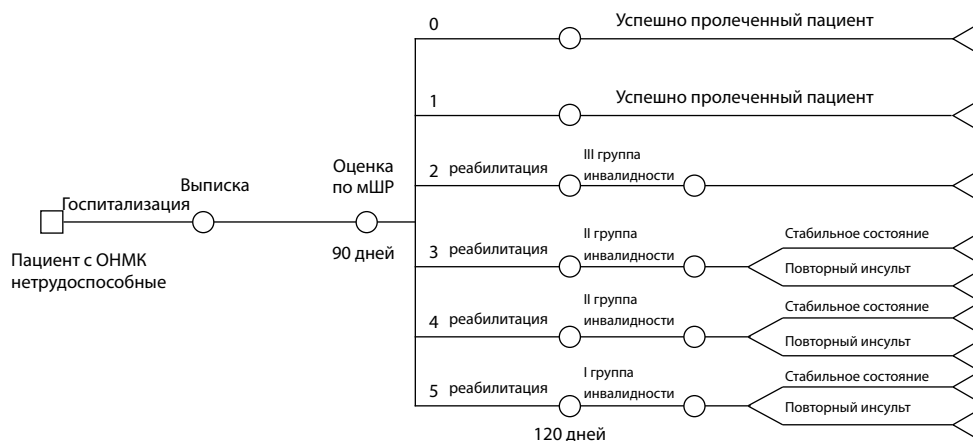


Рис. 1. Базовая модель ведения пациентов с ОНМК с горизонтом исследования 1 год (0, 1, 2, 3, 4, 5 – баллы по мШР)

Fig. 1. Basic model of stroke patient management with a 1-year study horizon (0, 1, 2, 3, 4, 5 – mRS)

В дальнейшем пациенты, чье состояние оценивалось в баллах по мШР 2–5, направлялись на реабилитацию. После 120 дней с момента перенесенного ОНМК пациентам с баллами 3–5 по мШР устанавливалась группа инвалидности от III до I, соответствующая их состоянию.

Согласно исследованию Park J.H., 2016, по сравнению с отсутствием или незначительной инвалидностью умеренная инвалидность после недавнего инсульта связана с более высоким риском повторного инсульта [12]. Отмечено, что пациенты с баллами 3–5 по мШР имеют риск повторного инсульта, равный 13,6%. Следовательно, в модели было принято допущение, что 13,6% пациентов с ОНМК с баллами 3–5 по мШР перенесут однократно повторный инсульт в период от 4 месяцев до 1 года после первого инсульта.

Учитывая модель ведения пациентов, разработаны сценарии для 4 групп пациентов:

- 1-я группа – 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают церебролизин + стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 2-я группа – 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают только стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 3-я группа – 100 трудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают церебролизин + стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 4-я группа – 100 трудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают только стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

При проведении анализа «минимизации затрат» была рассчитана стоимость курса терапии при использовании следующих ЛП: винпоцетин, депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин), холина альфосцерат, метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин), глицин, комплекс водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколин. Для церебролизина была рассчитана стоимость терапии при использовании церебролизина в дозе от 20 до 50 мл продолжительностью от 10 до 21 дня, как рекомендовано Общей характеристикой ЛП Церебролизин® для пациентов с нарушением функций после ишемического инсульта [13]. Продолжительность курса терапии и используемые дозы ЛП сравнения определялись на ОХЛП для показания ОНМК по ишемическому типу.

Было получено, что стоимость курса терапии ОНМК церебролизинном дешевле актовегина и дороже остальных курсов нейропротекции. При сравнении курса терапии церебролизинном с учетом формирования дозы, исходя из средней розничной цены за 1 мл независимо от фасовки ампулы (1140,1 (379,4–2526,7) бел. руб.) и стоимости курса терапии церебролизинном с учетом цены производителя за ампулу

фасовкой 20 мл (814,2 (404,1–1357,6) бел. руб.), курс терапии с использованием цены производителя меньше, чем при использовании розничных цен. Однако использование цен на церебролизин из разных источников не влияет на результат анализа «минимизации затрат».

Стоимость курса терапии ЛП Церебролизин® продолжительностью от 10 до 21 дня с учетом использования ампул разной фасовки для получения дозы 20–50 мл в сутки приведена в табл. 2.

Как видно из представленной табл. 2, наиболее выгодным является использование ампулы фасовкой 20 мл по цене производителя, где средняя стоимость курса лечения составляет 876,8 бел. руб. Таким образом, обеспечение возможности закупки церебролизина в дозе 20 мл в ампуле позволяет реализовать назначение пациентам с ишемическим инсультом препарата в дозе, рекомендованной ОХЛП, согласованной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [13] (20–50 мл в сутки), по самой низкой цене.

При проведении анализа «стоимость болезни» и «затраты – эффективность» в модели использовалась разовая доза церебролизина 30 мл согласно исследованию CARS [5]. Стоимость разовой дозы 30 мл рассчитывалась сложением стоимости ампулы 20 мл и 10 мл по розничной цене. Для анализа чувствительности использовались следующие стоимостные характеристики дозы 30 мл: ампула 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене; комбинация из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой.

При проведении анализа «стоимость болезни» учитывались прямые и не прямые медицинские затраты. Стоимость госпитализации пациента в отделение реанимации или палату интенсивной терапии специализированного неврологического отделения, затем в неврологическое отделение на срок от 21–30 дней (с учетом курса церебролизина 21 день) рассчитывалась исходя из объема оказания медицинской помощи, указанного в клиническом протоколе [8].

Таким образом, стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации и стандартную терапию, составила 3644,45 (1615,98–6985,86) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (ампулы 20 мл + 10 мл), составила 4738,45 (2407,05–8382,78) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику,

Таблица 2
Стоимость курса терапии ЛП Церебролизин® с учетом использования растворов в разных формах выпуска
Table 2
Cost of a course of therapy with the drug Cerebrolysin® taking into account the use of solutions in different forms of release

Церебролизин	Стоимость 1 курса лечения, бел. руб.		
	Мин.	Макс.	Средн.
20 мл/ампула	289,6	2185,6	957,4
20 мл/ампула (цена производителя)	323,2	1697,0	876,8
10 мл/ампула	174,2	2613,5	911,4
5 мл/ампула	432,0	3672,9	1534,7
2 мл/ампула	319,0	4161,7	1507,7

пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (ампулы 20 мл по цене производителя + 10 мл), составила 4676,06 (2477,70–8187,36) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (3 ампулы по 10 мл), составила 4702,85 (2164,71–8553,93) бел. руб.

После выписки из больничной организации пациенты находились дома, на 90-й день с момента ОНМК проводилась оценка состояния по мШР. По результатам оценки состояния пациенты с баллами от 2 до 5 были направлены на курс реабилитации длительностью 21 день.

Согласно данным, полученным в РКИ [5, 12], восстановление после ОНМК у пациентов групп стандартной терапии и стандартной терапии с добавлением церебролизина различалось, что привело к различиям в распределении в группы по баллам мШР и, следовательно, различиям по количеству повторных ОНМК и инвалидности.

Таким образом, «стоимость болезни» в модели ведения 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК на 1 год включала стоимость госпитализации (диагностика и лечение), реабилитации, повторных инсультов и выплат пенсий по инвалидности.

В результате стоимость ОНМК на 100 нетрудоспособных пациентов в год в группе церебролизин + стандартная терапия составила 1121788,73 (809275,39–1571777,29) бел. руб. против группы стандартной терапии 1377936,62 (1053563,10–1845449,27) бел. руб. Стоимость ОНМК на 100 трудоспособных пациентов в год в группе церебролизин + стандартная терапия была ниже и составила 3897628,73 (3585115,39–4347617,29) бел. руб. против группы стандартной терапии 4153776,62 (3829403,10–4621289,27) бел. руб.

Анализ «затраты – эффективность» был выполнен на основании РКИ CARS [5], где в качестве критерия эффективности учитывалось распределение пациентов по баллам мШР.

В результате анализа «затраты – эффективность» получено, что стоимость одного леченого нетрудоспособного пациента наименьшая в группе 1 церебролизин + стандартная терапия (CER_1 – 11217,89 (8092,75–15717,77) бел. руб.) в сравнении с группой 2 стандартная терапия (CER_1 – 13779,37 (10535,63–18454,49) бел. руб.).

При сравнении 2 групп трудоспособных пациентов с ОНМК получено, что стоимость одного леченого трудоспособного пациента меньше в группе 3 церебролизин + стандартная терапия (CER_1 – 38976,29 (35851,15–43476,17) бел. руб.) в сравнении с группой 4 стандартная терапия (CER_1 – 41537,77 (38294,03–46212,89) бел. руб.).

Рассчитана стоимость эффективно леченого пациента с ОНМК. Стоимость одного эффективно леченого нетрудоспособного пациента (соответствует баллам мШР 0–1: без клинических проявлений или с минимальными) наименьшая в группе 1 церебролизин + стандартная терапия (CER_2 – 26513,56 (19127,28–37149,07) бел. руб.) в сравнении с группой 2 стандартная терапия (CER_2 – 92790,35 (70947,01–124272,68) бел. руб.).

При сравнении 2 групп трудоспособных пациентов с ОНМК также видно, что стоимость одного эффективно леченого трудоспособного пациента меньше в группе 3 церебролизин + стандартная терапия (CER_2 – 92120,75 (84734,47–102756,26) бел. руб.) в сравнении с группой 4 стандартная терапия (CER_2 – 279715,60 (257872,26–311197,93) бел. руб.). Средние показатели CER_2 для нетрудоспособного и трудоспособного эффективно леченого пациента представлены на рис. 2 и 3.



Рис. 2. Результаты анализа «затраты – эффективность» для нетрудоспособных пациентов с ОНМК (среднее значение CER)

Fig. 2. Results of cost-effectiveness analysis for disabled patients with stroke (mean CER)

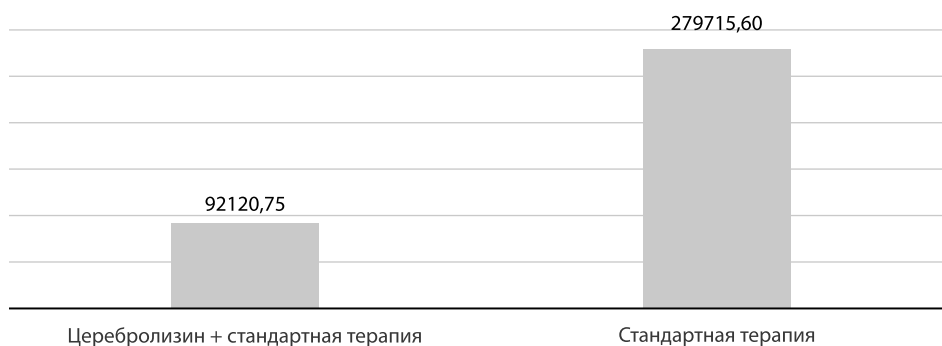


Рис. 3. Результаты анализа «затраты – эффективность» для трудоспособных пациентов с ОНМК (среднее значение CER)

Fig. 3. Cost-effectiveness analysis results for able-bodied patients with stroke (mean CER)

Для анализа чувствительности использовались следующие стоимостные характеристики дозы 30 мл: ампула 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене; а также комбинация из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой.

Результаты стоимости одного эффективно леченного пациента с ОНМК с использованием церебролизина с учетом цены производителя на ампулу 20 мл приведены в табл. 3.

Результаты стоимости одного эффективно леченного пациента с ОНМК с использованием 3 ампул по 10 мл церебролизина приведены в табл. 4.

Таким образом, при проведении анализа чувствительности с использованием церебролизина в ампуле 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене, а также комбинации из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой подтверждена более низкая стоимость одного леченного пациента с ОНМК и одного эффективно леченного пациента с ОНМК при использовании схемы терапии с ЛП Церебролизин® с временным горизонтом 1 год.

Таблица 3
Результаты анализа чувствительности с расчетом CER для различных форм выпуска ЛП Церебролизин (раствор, 20 мл в единице формы выпуска)
Table 3
Results of sensitivity analysis with CER calculation for various dosage forms of the medicinal product Cerebrolysin (solution, 20 ml per unit dosage form)

Схема терапии		CER		
		Средн.	Мин.	Макс.
Нетрудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	26359,16	19302,12	36665,44
	Стандартная терапия	92790,35	70947,01	291390,90
Трудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	91966,35	84909,30	102272,63
	Стандартная терапия	279715,60	257872,26	311197,93

Таблица 4
Результаты анализа чувствительности с расчетом CER для различных форм выпуска ЛП Церебролизин (раствор, 10 мл в единице формы выпуска)
Table 4
Results of sensitivity analysis with CER calculation for various dosage forms of the medicinal product Cerebrolysin (solution, 10 ml per unit dosage form)

Схема терапии		CER		
		Средн.	Мин.	Макс.
Нетрудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	26425,47	18527,54	37572,63
	Стандартная терапия	92790,35	70947,01	124272,68
Трудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	92032,65	84134,73	103179,82
	Стандартная терапия	279715,60	257872,26	311197,93

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ЛП Церебролизин® может быть экономически целесообразен для системы здравоохранения Республики Беларусь при лечении пациентов с ОНМК трудоспособного и нетрудоспособного возраста в сравнении со стандартно проводимой терапией без применения нейропротекторов.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Gusev E., Skvortsova V., Stahovskaya L. Epidemiology of stroke in Russia. *S.S. Korsakov J Neural Psychiatry. Suppl.* 2003;103(8):4–9. (in Russian)

2. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1

3. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neural Sci.* 2018;39(4):629–640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0

4. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Corzo L. et al. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:315–328. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6_33

5. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016;47(1):151–159. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416

6. Guekht A., Vester J., Heiss W.D. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neural Sci.* 2017;38(10):1761–1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z

7. Beghi E., Binder H., Birle C. et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):2831–2845. doi: 10.1111/ene.14936

8. *Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population): clin. protokol: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 18.01.2018 № 8. Ilex: inform. and legal system* (accessed 9 April 2025). (in Russian)

9. *Ischemic stroke and transient ischemic attack: clin. recom.* Available at: <https://congress-med.ru/assets/files/%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0/1/2024-klinicheskie-rekomendaczii-mz-rf-po-insultu-i-tia.pdf> (accessed 09.04.2025) (in Russian)

10. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1

11. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017;12(5):444–450. doi: 10.1177/1747493017711816. PMID: 28697708

12. Park J.H., Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol.* 2016;23(2):361–367. doi: 10.1111/ene.12837

13. *Instructions for medical use of the drug. Cerebrolysin: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 05.12.2019 № 1452.* Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10262_14_17_19_1.pdf (accessed 09.04.2025). (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.3.007>



Каленчиц Т.И.¹✉, Кабак С.Л.¹, Абражевич Е.К.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Декомпенсированный гипотиреоз под маской хронической сердечной недостаточности: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.; сбор материала и его обработка – Абражевич Е.К.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 13.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: kalenchic@gmail.com, kabakmorph@gmail.com, katarinast@mail.ru

Резюме

В статье описан случай декомпенсированного гипотиреоза у пациентки, госпитализированной в кардиологическое отделение с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и рядом сопутствующих заболеваний. Впервые значительное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) на фоне снижения содержания тироксина (Т4) было выявлено у нее еще в 2023 г. Однако адекватного лечения гипотиреоза пациентка не получала.

Определение уровня сывороточного тиреотропного гормона является самым достоверным диагностическим тестом, так как повышенный уровень ТТГ почти всегда свидетельствует о первичном гипотиреозе. Его дифференциальная диагностика с хронической сердечной недостаточностью без этого теста бывает весьма затруднительной. О наличии декомпенсированного гипотиреоза в описанном случае свидетельствовало значительное превышение референсных значений уровня холестерина, триглицеридов, а также липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОН).

Назначение пациентке левотироксина привело к положительной динамике клинического состояния. К моменту выписки из стационара у нее уменьшились одышка и отеки, сатурация на атмосферном воздухе достигла 97%.

Ключевые слова: гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность, тиреотропный гормон, тироксин, левотироксин натрия

Kalenchic T.¹✉, Kabak S.¹, Abrazhevich E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Decompensated Hypothyroidism Mimicking Chronic Heart Failure: a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, editing, writing of the text – Kalenchic T., Kabak S.; collection of material and its processing – Abrazhevich E.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 13.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: kalenchic@gmail.com, kabakmorph@gmail.com, katarinast@mail.ru

Abstract

A case of decompensated hypothyroidism in a patient admitted to the cardiology department with chronic heart failure (CHF) and multiple comorbidities was described. In 2023, laboratory tests revealed a significant increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) and anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO), along with decreased thyroxine (T4) levels – the first such findings in this patient. However, she did not receive appropriate hypothyroidism treatment at that time.

Measuring serum TSH is the most reliable diagnostic test, as elevated TSH level almost always indicates primary hypothyroidism. Without this test, differentiating hypothyroidism from chronic heart failure can be challenging. In this case, decompensated hypothyroidism was further supported by markedly elevated cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), and very low-density lipoprotein (VLDL) levels, all exceeding reference values.

After initiating levothyroxine therapy, the patient showed clinical improvement. By discharge, her dyspnea and edema had diminished, and oxygen saturation on room air reached 97%.

Keywords: hypothyroidism, chronic heart failure, thyroid-stimulating hormone, thyroxine levothyroxine

■ ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – клинический синдром, который обусловлен гипофункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови [1]. Распространенность первичного манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–3,7% в зависимости от пола, возраста и уровня потребления йода [2]. Пациенты с гипотиреозом имеют высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, так как при снижении продукции гормонов щитовидной железы повышается системное сосудистое сопротивление, а сердечный выброс, частота сердечных сокращений и сократимость миокарда снижаются [3]. В результате это заболевание ассоциируется с высокой общей и сердечной смертностью [4–6]. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сами

по себе могут вызвать обратимые изменения тиреоидной функции – так называемый синдром эутиреоидной патологии [7]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) заболевания щитовидной железы встречаются в диапазоне от 9,9 до 48%, чаще среди женщин, чем среди мужчин [8]. Например, по данным Vemula et al. [9], у каждого десятого жителя Индии с СД2 гипотиреоз диагностируется клинически, а еще у 5% имеет субклиническое течение.

Несмотря на общеизвестную клиническую картину, диагностика гипотиреоза в ряде случаев вызывает определенные трудности, поскольку дефицит тиреоидных гормонов маскируется рядом заболеваний [2, 10], в том числе ИБС, гипертонической болезнью, желчекаменной болезнью, ожирением и др. [11]. Например, доминирование в клинической картине у пациента с предшествующей патологией сердечно-сосудистой системы выраженного отека синдром первоначально направляет диагностический поиск в сторону кардиальной патологии, что задерживает постановку диагноза гипотиреоза [12].

Гипотиреоидная (микседематозная) кома является декомпенсированным клиническим проявлением гипотиреоза и сопровождается высокой смертностью, особенно в тех случаях, когда он остается нераспознанным и пациенты остаются без лечения [13]. Частота встречаемости гипотиреоидной комы составляет в Японии 1,08 случая на миллион населения в год, в Европе этот показатель равен 0,22. Уровень смертности при этом колеблется от 25 до 52% [14].

В статье описан случай выявления декомпенсированного гипотиреоза у пациентки, госпитализированной в кардиологическое отделение с хронической сердечной недостаточностью и рядом сопутствующих заболеваний.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 57 лет (1968 г. р.), находилась на стационарном лечении в 6-й ГКБ с 31.03 по 15.04.2025.

В анамнезе: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, камни желчного пузыря. В 2023 г. во время стационарного лечения в кардиологическом отделении было зафиксировано повышение ТТГ (100 мкМЕ/мл), снижение свободного Т4 (1,29 пмол/л) и высокий уровень АТ-ТПО (2000 МЕ/мл). Однако адекватного лечения гипотиреоза пациентка все это время не получала.

Предварительный диагноз бригады скорой помощи: ИБС, кардиосклероз, АГ2, риск 4; ХСН, ФКЗ; двухсторонний гидроторакс, асцит.

Со слов пациентки, ее состояние ухудшилось в течение недели: появились одышка при нагрузке, слабость, отеки нижних конечностей, увеличился размер живота. При осмотре в стационаре установлено, что она находилась в сознании, была адекватна, ориентирована в месте пребывания и времени, а также в собственной личности. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Телосложение гиперстеническое. АД 110/70, ЧСС 80 в мин, ЧД 20 в мин, t 37,1 °C, SpO2 89% на атмосферном воздухе и 96% при инсуффляции увлажненным кислородом со скоростью подачи 8 л/мин. В нижних отделах легких дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. Диагноз: ИБС, кардиосклероз, недостаточность АоК с АоР 1-й ст. Артериальная гипертензия 2, риск 4. СД 2-го типа. Нарушение жирового обмена 3-й ст. (ИМТ 48,4/м²). Редкая же-

лудочковая экстрасистолия, ХСН ФКЗ H2Б. Нефропатия смешанного генезе ХБП 3В (СКФ 42,5 мл/мин/1,73 м²). Синдром альвеолярной гиповентиляции. Атеросклероз аорты.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Назначено лечение: кислородная поддержка (скорость подачи кислорода 5 л/мин); мочегонные средства фуросемид и торасемид и калийсберегающий диуретик спиронолактон; гипогликемический препарат гликлазид; гастропротектор пантопразола натрия сесквигидрат; гиполипидемическое средство аторвастатин кальция; ингибитор АПФ рамиприл и дезагрегант ацетилсалициловая кислота, витамины В₁, В₆ и В₁₂.

При осмотре офтальмологом были выявлены хронический бактериальный конъюнктивит, двухсторонняя пресбиопия и гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции: умеренно снижена прозрачность легочных полей, корни легких тяжистые и расширены. Плевральные синусы свободные. Размеры сердца увеличены, преимущественно за счет левого желудочка.

После получения результатов анализа крови на гормоны и антитела (ТТГ, свободный Т4 и АТ-ТПО) был выставлен диагноз: первичный манифестный декомпенсированный гипотиреоз – и назначено лечение левотироксином натрия. Это привело к положительной динамике клинического состояния пациентки. К моменту выписки из стационара у нее уменьшились одышка и отеки, сатурация на атмосферном воздухе

Результаты лабораторных исследований Laboratory test results

Показатель	Результат	Референсное значение
Креатинин, ммоль/л	12,1 ммоль/л	0,044–0,12 ммоль/л
Мочевина, ммоль/л	0,181 ммоль/л	2,5–8,33 ммоль/л
Мочевая кислота	0,53 ммоль/л	0,14–0,4 ммоль/л
СРБ	7,65 мг/л	0–5 мг/л
Натрий	141 ммоль/л	130–150 ммоль/л
АСТ	59,4 Ед/л	<45 Ед/л
АЛТ	62,1 Ед/л	5–45 Ед/л
ЛДГ	460 Ед/л	0–240 Ед/л
КФК (креатининфосфокиназа)	1497 Ед/л	20–174 Ед/л
Билирубин общий	7,4 мкмоль/л	3,4–20,5 мкмоль/л
Холестерин	8,5 ммоль/л	3–5,2 ммоль/л
Триглицериды	3,37 ммоль/л	0,44–1,4 ммоль/л
ЛПВП	1,77 ммоль/л	0,91–1,91 ммоль/л
ЛПНП	6,01 ммоль/л	1,52–3,55 ммоль/л
ЛПОНП	1,53 ммоль/л	0,3–0,45 ммоль/л
ЛПВП	1,77 ммоль/л	0,91–1,91 ммоль/л
Натрийуретический пептид	81,5 пг/мл	менее 100 пг/л
ТТГ	>100 мкМЕ/мл	0,4–4 мкМЕ/мл
Т4 свободный	5,14 пмоль/л	9–19,05 пмоль/л
АТ-ТПО (антитела к тиреопероксидазе)	2000 МЕ/мл	<5,6 Ед/мл

достигла 97%. Пациентке было рекомендовано наблюдение эндокринолога по месту жительства, коррекция образа жизни (регулярные уверенные физические нагрузки, сбалансированное питание), а также продолжение приема следующих препаратов: рамиприла, торасемида, спиронолактона, метопролола сукцината, левотироксина натрия, вилдаглиптина, пантопразола натрия и сухого экстракта листьев артишока.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка длительное время наблюдалась у кардиолога по поводу ИБС и ХСН и получала соответствующее лечение. Однако при поступлении в очередной раз на стационарное лечение диагноз хронической сердечной недостаточности, основанный на одышке и наличии отеков, не был подтвержден лабораторно-инструментальными методами исследования. По данным УЗИ сердца глобальная сократительная функция миокарда левого желудочка была удовлетворительной (ФВ 63% по Симпсону), а содержание натрийдиуретического пептида – в пределах референсных значений, прием диуретиков не приводил к уменьшению отеков.

Диагноз «первичный манифестный декомпенсированный гипотиреоз» был выставлен на основании сопоставления клинической картины и данных лабораторных исследований в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21 июня 2021 г. № 85. У пациентки имелись такие проявления гипотиреоза, как избыточная масса тела, появившиеся в последнее время быстрая утомляемость, отеки и одышка. Диагноз подтвержден многократным превышением референсных значений ТТГ (>100 мкМЕ/мл) и снижением содержания свободного тироксина в сыворотке крови. Выявленное повышение уровня креатинина и трансаминаз также является неотъемлемой частью данного заболевания [13, 15].

О наличии декомпенсированного гипотиреоза свидетельствует расстройство липидного обмена [12]. В описанном случае было документировано значительное превышение референсных значений холестерина, триглицеридов, а также ЛПНП и ЛПОНП.

Причиной развития декомпенсированного гипотиреоза, по всей видимости, послужил сахарный диабет, который в сочетании с возрастом пациентки, ожирением и положительным тестом на антитела к тиреопероксидазе считается одним из факторов риска развития дисфункции щитовидной железы [8]. Следует иметь в виду, что существовавший ранее сахарный диабет обычно усугубляется гипертиреозом за счет того, что повышенное содержание ТТГ снижает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и, следовательно, повышает уровень глюкозы в сыворотке крови [16, 17]. Кроме того, причиной декомпенсации гипотиреоза в описанном клиническом случае могло стать отсутствие его медикаментозного лечения начиная с 2023 г., когда впервые были обнаружены повышенный уровень ТТГ, снижение свободного Т4 и повышение антител к тиреопероксидазе. Именно своевременное назначение заместительной терапии является решающим условием успешной медицинской помощи пациентам с гипотиреозом [2].

В соответствии с методическими инструкциями Американской тиреодологической ассоциации левотироксин натрия (синтетическая форма гормона щитовидной железы Т4) является стандартным препаратом для лечения заболевания щитовидной

железы со сниженной функцией [18]. Этот препарат был назначен пациентке в однократной суточной дозе 75 мг, что привело к положительной динамике клинического состояния (уменьшение одышки и отеков, сатурация на атмосферном воздухе достигла 97%). Это свидетельствует о том, что большинство изменений при гипотиреозе обратимы на фоне заместительной гормональной терапии, и указывает на их вторичный характер [1].

Надо иметь в виду, что левотироксин натрия должен применяться пожизненно [2], а его слишком низкая доза может быть недостаточной для устранения тяжелых последствий декомпенсированного гипотиреоза [15]. Трийодтиронин (Т3), активная форма гормона щитовидной железы, может повышать риск аритмии. Поэтому более низкие дозы левотироксина натрия рекомендуются пациентам старше 65 лет, а также лицам с небольшим весом или тем, у кого в анамнезе есть аритмия и ишемическая болезнь сердца (Bridwell et al., 2021). Кроме того, лечение левотироксином может быть менее эффективным из-за нарушения преобразования Т4 в трийодтиронин (Т3), что часто происходит при тяжелой болезни и недостаточном потреблении калорий [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку большинство клинических признаков гипотиреоза неспецифичны, его дифференциальная диагностика, в частности с хронической сердечной недостаточностью, бывает весьма затруднительной для терапевтов. Определение уровня сывороточного тиреотропного гормона является лучшим диагностическим тестом, так как повышенный уровень ТТГ почти всегда свидетельствует о первичном гипотиреозе. Своевременное распознавание декомпенсированного гипотиреоза имеет ключевое значение для своевременного начала лечения этого опасного для жизни заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of various organs and body systems during hypothyroidism. *Effective pharmacotherapy*. 2016;4:40–44. (in Russian)
2. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Medical Council*. 2020;(7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107. (in Russian)
3. Eagan D., Spencer-Bonilla G., Maraka S., Aggarwal M., Singh Ospina N. (2020). Management of hypothyroidism in patients with acute myocardial infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):214. doi:10.3390/medicina56050214
4. Taylor P.N., Razvi S., Pearce S.H., Dayan C.M. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3562–3571. doi: 10.1210/jc.2013-1315
5. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J., Sara J.D., Cao Z.Y., Zheng W.P., Zhang T.S., Han H.J., Yang Z.Y., Zhang Y., Wang F.L., Pan R.Y., Huang J.L., Wu L.L., Zhang M., Wei Y.X. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC medicine*. 2015;15(1):1–15. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9
6. Inoue K., Ritz B., Brent, G.A., Ebrahimi R., Rhee C.M., Leung A.M. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw*. 2020;3(2):e1920745. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745
7. Borisov D.V., Gubaeva D.N., Praskurnichiy E.A. Use of thyroid hormones in the treatment of cardiovascular diseases: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):6–14. doi: 10.14341/probl12471. (in Russian)
8. Mohammed Hussein S.M., Abdelmageed R.M. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Cureus*. 2021;13(12):e20697. doi: 10.7759/cureus.20697
9. Vermula S.L., Aramadaka S., Mannam R., Sankara Narayanan R., Bansal A., Yanamaladoddi V.R., Sarvepalli S.S. The impact of hypothyroidism on diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(6):e40447. doi: 10.7759/cureus.40447
10. Yoshino Y., Harano Y., Shibata T., Shiroko J. Decompensated heart failure secondary to hypopituitarism in an elderly patient. *Internal Medicine*. 2024;63(24):3333–3338. doi: 10.2169/internalmedicine.3491-24
11. Vernigorodsky V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V., Nezhinskay-Astapenko Z.P., Litvinova S.V., Vilchinskaya N.V., Shkarivska S.V. Therapeutic 'masks' of hypothyroidism. *International Journal of endocrinology*. 2018;14(5):503–507. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688. (in Russian)



12. Maksimova O.V., Chobitko V.G. Myxedema coma. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(10):1217–1220. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201080. (in Russian)
13. Hussain T., Khan S.N. Anamnesis of rare severe decompensated hypothyroid emergency management myxedema crisis. *European Journal of Medical Case Reports*. 2022;6(9):177–183. doi: 10.24911/ejmcr/173-1664645776
14. Ono Y., Ono S., Yasunaga H., Matsui H., Fushimi K., Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2017;27(3):117–122. doi: 10.1016/j.je.2016.04.002
15. Williams C.A. Delayed Diagnosis of myxedema coma. *Cureus*. 2023;15(1):e33370. doi: 10.7759/cureus.33370
16. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev*. 2019;40(3):789–824. doi: 10.1210/er.2018-00163
17. Fang T., Deng X., Wang J., Han F., Liu X., Liu Y, Sun B, Chen L. The effect of hypothyroidism on the risk of diabetes and its microvascular complications: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;(14):1288284. doi: 10.3389/fendo.2023.1288284
18. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Cooper D.S., Kim B.W., Peeters R.P., Rosenthal M.S., Sawka A.M. American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028



Овсянник Ю.А.✉, Чапко И.Я., Смычек В.Б.

Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы
и реабилитации, Минск, Беларусь

Критерии комплексной оценки реабилитационного потенциала у пациентов с нарушениями функций тазовых органов, обусловленными стенозом позвоночного канала, травмами грудного и поясничного отделов позвоночника

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Овсянник Ю.А.; сбор материала, обработка, написание текста – Чапко И.Я.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Смычек В.Б.

Подана: 13.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: nevrologia@meir.by

Резюме

Введение. Высокая вероятность нарушений функций тазовых органов как тяжелого осложнения стеноза позвоночного канала, травм грудного и поясничного отделов позвоночника и, как следствие, возможная инвалидизация пациентов диктуют необходимость проведения комплексной экспертно-реабилитационной диагностики для объективной оценки реабилитационного потенциала, что является прогнозом эффективности медицинской реабилитации, максимальной возможности восстановления (компенсации) нарушенных функций и минимизации или полного устранения ограничений жизнедеятельности.

Цель. Разработать критерии комплексной оценки реабилитационного потенциала у пациентов с нарушениями функций тазовых органов, обусловленными стенозом позвоночного канала, травмами грудного и поясничного отделов позвоночника.

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациентов с инвалидностью (первая группа инвалидности – 18 чел., 27,7%; вторая группа инвалидности – 12 чел., 18,5%; третья группа инвалидности – 35 чел., 53,8%) в возрасте от 18 до 63 лет с тазовыми дисфункциями, обусловленными СПК, травмами на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника. Для выявления нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности применен метод экспертной оценки с использованием доменов и кодов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Результаты. При осуществлении экспертно-реабилитационной диагностики и оценке реабилитационного потенциала у пациентов с тазовыми нарушениями, обусловленными стенозом позвоночного канала, позвоночно-спинномозговыми травмами на уровне грудного и поясничного отделов, целесообразно проводить комплексный анализ влияния медицинских, психологических и социальных факторов с учетом

изменений функций, структур, активности и участия, определителей «реализация» и «капацитет» в соответствии с положениями Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Заключение. Результаты экспертно-реабилитационной диагностики с применением разработанных критериев оценки реабилитационного потенциала у пациентов с нарушениями функций тазовых органов при стенозе позвоночного канала, травмах на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника применимы на различных этапах медико-социальной экспертизы, при планировании мероприятий медицинской реабилитации, а также при оценке ее эффективности.

Ключевые слова: болезни и травмы центральной нервной системы, нарушения функций тазовых органов, медико-социальная экспертиза, медицинская реабилитация

Ovsyannik Yu.✉, Chapko I., Smychek V.

Republican Scientific and Practical Center of Medical Expertise and Rehabilitation,
Minsk, Belarus

Criteria for a Comprehensive Assessment of Rehabilitation Potential in Patients with Pelvic Organ Dysfunction, Caused by Spinal Stenosis, Thoracic and Lumbar Spine Injuries

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, data collection, processing, text writing, editing – Ovsyannik Yu.; collection of material, processing, writing the text – Chapko I.; concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text, editing – Smychek V.

Submitted: 13.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: nevrologia@meir.by

Abstract

Introduction. The high probability of pelvic organ dysfunction developing as a severe complication of spine stenosis, thoracic and lumbar spinal cord injuries, and, as a consequence, patient disability dictates the need for comprehensive expert rehabilitation diagnostics for an objective assessment of the rehabilitation potential, as a prognosis for the effectiveness of medical rehabilitation, the maximum possibility of restoring (compensating) impaired functions and minimizing or completely eliminating life restrictions.

Purpose. To develop criteria for a comprehensive assessment of the rehabilitation potential in patients with pelvic organ dysfunction, caused by spinal stenosis, thoracic and lumbar spine injuries

Materials and methods. The study included 65 patients with disabilities (first disability group – 18 people, 27.7%; second disability group – 12 people, 18.5%; third disability group – 35 people, 53.8%) aged 18 to 63 years with pelvic dysfunctions caused by spinal

stenosis, injuries at the level of the thoracic and lumbar spine. To identify impaired functions and limitations of life activities, an expert assessment method was used with the domains and codes of the "International Classification of Functioning, Disabilities, and Health" (ICF).

Results. When carrying out expert rehabilitation diagnostics and assessing the rehabilitation potential of patients with pelvic disorders, caused by spinal stenosis, thoracic and lumbar spinal cord injuries, it is advisable to conduct a comprehensive analysis of the influence of medical, psychological and social factors, taking into account changes in functions, structures, activity and participation, the determinants of "implementation" and "capacity" in accordance with the provisions of the "International Classification of Functioning, Disability and Health".

Conclusion. The results of expert-rehabilitation diagnostics using the developed criteria for assessing the rehabilitation potential in patients with pelvic organ dysfunction, due to spinal stenosis, thoracic and lumbar spinal cord injuries, are applicable at various stages of medical-social expertise, planning medical rehabilitation measures, as well as in assessing its effectiveness.

Keywords: diseases and injuries of the central nervous system, disorders of the functions of the pelvic organs, medical and social expertise, medical rehabilitation

■ ВВЕДЕНИЕ

Травмы позвоночного столба (ПС) и спинного мозга (СМ) составляют 3–5% в общей структуре закрытой травмы, среди повреждений опорно-двигательного аппарата – 5,5–17,8%. Доля изолированной травмы ПС и СМ составляет 5,2–12,5%, сочетанные повреждения встречаются в 28–50% случаев, у 40–60% пациентов с травмой СМ и ПС выявляются повреждения других органов и систем [1]. На сегодняшний день основной контингент пострадавших представлен группой от 17 до 45 лет (до 80% от всех случаев), а частота позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) возрастает среди пациентов молодого возраста: 1,9 на 10 000 населения в возрасте до 29 лет [2]. По данным литературы, общая встречаемость симптомов стеноза позвоночного канала (СПК) дегенеративной этиологии нижегрудной и/или поясничной локализации наблюдается у 6–15% пациентов с хронической болью в спине и является одной из наиболее распространенных причин прогрессирующей функциональной дезадаптации ПС [3–7]. Высокие показатели первичного выхода на инвалидность, тяжести первичной инвалидности у пациентов активного трудоспособного возраста с последствиями и осложнениями ПСМТ и дегенеративного СПК, обусловленные в основном сочетанием нарушений статодинамической функции и функций тазовых органов (НФТО), нуждаемость в технических средствах социальной реабилитации и контроле за тазовыми функциями определяют медико-социальную значимость данной патологии [8–10]. В настоящее время актуальным является целостный междисциплинарный проектный подход к формированию как протоколов диагностики и лечения, так и индивидуализированных программ медицинской реабилитации (МР) [11–15]. При проведении медико-социальной экспертизы (МСЭ) и мероприятий МР у данной категории пациентов необходимо объективно оценить степень выраженности

нарушений, ограничений жизнедеятельности, способности к их восстановлению – реабилитационный потенциал (РП) [16]. РП – совокупность потенциальных возможностей пациента, основанная на комплексной экспертно-реабилитационной диагностике, определяющей прогноз эффективности МР, максимальную возможность восстановления (компенсации) нарушенных функций органов и систем организма и минимизацию или полное устранение ограничений жизнедеятельности пациента в определенный отрезок времени [12, 17]. РП пациента с НФТО – показатель, оценивающий на основе комплекса факторов реальные возможности восстановления нарушений статодинамической функции, функций выделения, а также способностей организма к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, продолжению трудовой деятельности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка критериев комплексной оценки РП у пациентов с НФТО, обусловленными СПК, травмами грудного и поясничного отделов позвоночника, для применения в МСЭ и МР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели исследования проведена клинко-функциональная оценка состояния 65 обследованных пациентов с инвалидностью (первая группа инвалидности – 18 чел., 27,7%; вторая группа инвалидности – 12 чел., 18,5%; третья группа инвалидности – 35 чел., 53,8%) с НФТО, обусловленными СПК, ПСМТ на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника, на базе консультативно-поликлинического отделения ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации», отделения МР пациентов с повреждением позвоночника, СМ и НФТО (неврологическое) ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации»: 40 (61,5%, 95,5 ДИ 49,1–72,4) мужчин и 25 (38,5%, 95,5 ДИ 27,6–50,6) женщин. Возрастное распределение пациентов показало, что большинство обследованных мужчин были представлены в группах: 41–50 лет – 19 чел. (47,5%, 95,5 ДИ 33,0–62,5) и до 40 лет – 13 чел. (32,5%, 95,5 ДИ 20,1–48,0). Большинство обследованных женщин (48,0%) находилось в возрастном диапазоне 41–50 лет (12 чел., 95,5 ДИ 30,0–66,5).

По продолжительности заболевания пациенты распределялись следующим образом: до 1 года – 26 чел. (40,0%, 95,5 ДИ 29,0–52,1); от 1 года до 3 лет – 22 чел. (33,8%, 95,5 ДИ 23,5–46,0); от 3 до 10 лет – 17 чел. (26,2%, 95,5 ДИ 17,0–38,0). Таким образом, большинство пациентов обследованной группы – лица мужского пола в активном трудоспособном возрасте (до 50 лет) (32 чел., 49,2%) и с продолжительностью заболевания до 3 лет (48 чел., 73,9%).

По этиологическому фактору распределение пациентов в исследуемой группе выглядело следующим образом: НФТО при СПК на уровне грудного и/или поясничного отделов позвоночника – 34 чел. (52,3%, 95,5 ДИ 40,4–64,0), ПСМТ грудного и/или поясничного отделов позвоночника – 15 чел. (23,1%, 95,5 ДИ 14,5–34,7), сочетание ПСМТ и посттравматического СПК – 16 чел. (24,6%, 95,5 ДИ 15,8–36,3).

Поражение поясничного утолщения наблюдалось у 37 пациентов (56,9%, 95,5 ДИ 44,8–68,2), сочетанная локализация поражения (Th1-Th12-корешки и поясничное утолщение, поясничное утолщение и конус, конус и корешки «конского хвоста») – у 16 чел. (24,6%, 95,5 ДИ 15,8–36,3); также выявлен один случай изолированного

поражения только конуса (1,5%, 95,5 ДИ 0,3–8,2). По данным нейровизуализации, чаще всего имело место сочетание различных патоморфологических структурных изменений (посттравматические грыжи межпозвонковых дисков, посттравматическая киста СМ, посттравматический спондилит, остеопения, сосудистая патология, рубцово-спаечный процесс, деформации позвонков и ПС, миеломалация) (36 чел., 55,4%, 95,5 ДИ 43,3–66,8).

В 54 случаях из 65 (83,1%, 95,5 ДИ 72,2–90,3) наблюдалась сопутствующая патология, приводящая к нарушениям функций органов и систем организма различной степени выраженности (болезням системы кровообращения, болезням мочеполовой системы, болезням костно-мышечной системы, психическим и поведенческим расстройствам). Сочетание различных сопутствующих патологических состояний выявлено в 28 случаях (51,9%, 95,5 ДИ 38,9–64,6).

Нарушения статодинамической функции у пациентов вследствие пареза (центрального спастического, вялого периферического, комбинированного) различной степени выраженности выявлены в 63 случаях (96,9%, 95,5 ДИ 89,5–99,2). Наряду с нарушениями функций выделения (100% случаев) и статодинамической функции, часто наблюдались нарушения психических функций (22 чел., 33,9%, 95,5 ДИ 23,5–46,0), функций кровообращения (31 чел., 47,7%, 95,5 ДИ 36,0–59,6).

Комплексная оценка контекстных факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов, кодируемых в системе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) как «е») в исследуемой группе показала, что 15,4% пациентов (10 чел., 95,5 ДИ 8,6–26,1) столкнулись с абсолютными и 18,5% (12 чел., 95,5 ДИ 10,9–29,6) с выраженными барьерами вследствие затруднений при передвижении в зданиях общественного пользования (поликлинике, службе занятости и др.) (е150) из-за проживания в населенном пункте, территориальная инфраструктура которого не обеспечивала комфортных условий жизнедеятельности. При обращении в службы, оказывающие помощь в образовании и обучении (е585), 6,2% (4 чел., 95,5 ДИ 2,4–14,8) столкнулись с выраженными и резко выраженными барьерами; при поиске подходящей работы (е590) – 9,2% (6 чел., 95,5 ДИ 4,3–18,7) – выраженные барьеры; при обращении в системы ассоциаций и организаций (е555) – 7,7% (5 чел., 95,5 ДИ 3,3–16,8) – выраженные барьеры; 4,6% (3 чел., 95,5 ДИ 1,6–12,7) – абсолютные барьеры.

У 56,9% обследованных пациентов (37 чел., 95,5 ДИ 44,8–68,2) РП оценен как высокий, у 15,4% (10 чел., 95,5 ДИ 8,6–26,1) – средний, у 27,7% (18 чел., 95,5 ДИ 18,3–39,6) – низкий.

Проведены: всесторонний анализ данных, представленных в медицинской документации пациентов; оценка НФТО инструментальными методами исследования; оценка функционального статуса с использованием шкалы Международного стандарта неврологической классификации травмы СМ (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI); оценка способности к самообслуживанию с использованием шкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure – FIM); оценка способности к самостоятельному передвижению с использованием индекса мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index), динамического индекса походки (Dynamic Gait Index), индекса ходьбы Хаузера; оценка качества жизни с использованием шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS)) и шкалы SF-36 Health Status

Survey с применением метода экспертной оценки медицинской документации («Направление на МСЭ», «Акт освидетельствования МРЭК», «Медицинская карта пациента для амбулаторно-поликлинических организаций», «Медицинская карта пациента для стационарных организаций»), в том числе с ретроспективным анализом данных [18–20]. Комплексная оценка нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности у пациентов с НФТО, обусловленными СПК, травмами грудного и поясничного отделов позвоночника, проводилась с учетом влияния на функциональный статус сопутствующей патологии и контекстовых факторов с применением доменов и кодов МКФ [21–23].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анализа медицинской документации и собственных исследований определены характер, степень влияния на РП и тяжесть инвалидности изменений в функции, структурах, активности и участии с учетом применяемых в МР и МСЭ положений МКФ. Использовалась также такая категория, как домен – сфера проявления признаков здоровья или болезни, факторов, определяющих здоровье. Домены, представленные в МКФ и адаптированные для использования в МР, могут рассматриваться как домены здоровья и домены, связанные со здоровьем, и описываются с позиций организма, индивида и общества посредством основных перечней: функции (b) и структуры (s) организма, активность и участие (d), факторы окружающей среды (e). Определение РП целесообразно проводить с учетом 3 групп факторов (медицинских, психологических, социальных), а также с учетом изменений функций, структур, активности и участия в соответствии с буквенно-цифровой системой МКФ. К медицинским факторам мы отнесли: этиопатогенетический фактор (ПСМТ, СПК, комбинированное поражение, травма и/или СПК на нескольких уровнях); тяжесть ПСМТ и/или степень выраженности стеноза; вид и степень тяжести НФТО; нарушения статодинамической функции (монопарез, парапарез, парез); размеры очага поражения структур позвоночника и СМ, мультифокальность при нейровизуализационном исследовании; характер изменений структур организма (s110) и вид функциональных нарушений (b265, b270, b280, b525, b620, b630, b640, b710, b720, b730, b735, b750, b755, b760); наличие сопутствующей патологии; наличие синдрома взаимного отягощения; изменения в доменах активности и участия (d410, d415, d420, d435, d450, d455, d460, d470, d510, d520, d475); эффективность проведенной МР и потребность в последующих курсах повторной стационарной (амбулаторной) МР; наличие функциональных резервов организма; определение локомоторных и иных способностей пациента к развитию компенсаторных возможностей (определение показателей работоспособности в условиях моделируемых физических нагрузок); определение возможности продолжения трудовой деятельности в своей специальности или другой доступной по тяжести и напряженности трудового процесса. К психологическим факторам можно отнести: волевые и побудительные функции (b130); функции внимания (b140); функции памяти (b144); функции эмоций (b152); функции мышления (b160); познавательные функции высокого уровня (b164) и др. Продукты и вещества для персонального потребления (e110); изделия и технологии для личного повседневного использования (e115); изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений (e120); дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования

(e150); семья и ближайшие родственники (e310); персонал, осуществляющий уход и помощь (e340); профессиональные медицинские работники (e355); индивидуальные установки друзей (e420); услуги, административные системы и политика ассоциаций и организаций (e555); службы, административные системы и политика общей социальной поддержки (e575); службы, административные системы и политика здравоохранения (e580); службы, административные системы и политика образования и обучения (e585); службы, административные системы и политика труда и занятости (e590) отнесены к социальным факторам. При оценке РП в отношении активности и участия и формировании модели пациента в системе МКФ специалисту-эксперту, специалисту-реабилитологу необходимо учитывать определители «реализация» и «потенциальная способность». Определитель «реализация» устанавливает, как действует исследуемый в условиях реальной окружающей его среды на момент проведения экспертно-реабилитационной диагностики. Определитель «потенциальная способность» (капацитет) – это прогнозируемая способность пациента выполнять какие-либо действия, справляться с какой-либо задачей.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием высокого РП являлось прогнозирование в результате проведенной МР полного восстановления нарушенных функций органов и систем организма пациента или частичного восстановления нарушенных функций органов и систем организма пациента до нарушений не выше легкой степени выраженности, приводящих к устранению ограничений базовых категорий жизнедеятельности (в первую очередь самообслуживания, самостоятельного передвижения) не выше функционального класса (ФК) 1. К реабилитантам с высоким РП относились лица: с незначительными (xxx.1 – в системе МКФ) или, реже, умеренными (xxx.2) нарушениями функций (b265.1, b270.1, b280.1, b525.1, b620.1, b630.1, b640.1, b710.1, b720.1, b730.1, b735.1, b750.1, b760.1); пациенты с НФТО при благоприятном течении процесса, с незначительными изменениями в доменах активности и участия (d410.1, d415.1, d420.1, d435.1, d450.1, d455.1, d460.1, d470.1, d475.1, d510.1, d520.1), без нарушения функции эмоций (b152.0), с достаточными функциональными резервами организма и благоприятным прогнозом в отношении возможности продолжения трудовой деятельности в своей специальности. Критерием среднего РП являлось прогнозирование в результате МР частичного восстановления нарушенных функций органов и систем организма пациента до нарушений не выше умеренной степени выраженности, приводящих к ограничениям базовых категорий жизнедеятельности пациента не выше ФК 2. К реабилитантам со средним РП относились лица: с умеренными, но стойкими нарушениями функций вследствие основного заболевания (b265.2, b270.2, b280.2, b525.2, b620.2, b630.2, b640.2, b710.2, b720.2, b730.2, b735.2, b750.2, b755.2, b760.2), с наличием незначительного или умеренного синдрома взаимного отягощения, с умеренными изменениями в доменах активности и участия (d410.2, d415.2, d420.2, d435.2, d450.2, d455.2, d460.2, d470.2, d475.2, d510.2, d520.2), с умеренным снижением работоспособности, которая с учетом прогноза может быть в дальнейшем сохранена или повышена в результате следующего курса МР либо продолжения выполнения упражнений на домашнем этапе; с наличием нарушений функций эмоций (b152.1 или b152.2), создающих дезадаптивную картину болезни, но с достаточно высоким уровнем функции организации и когнитивного планирования (b1641.1),

когнитивной гибкости в смене стратегий и подходов (b1643.1), адекватным осознанием и пониманием собственных действий (b1644.1), с высоким уровнем сохранности функций суждения, определяющих способность оценить различные варианты решений проблем, связанных со здоровьем, а также различий между ними (b1645.1), имеющие положительную трудовую установку или возможность ее коррекции; профессионально пригодные к выполнению работы в своей профессии, но со снижением объема или имеющие возможности для переобучения в новой показанной профессии (d850.2). Критерием низкого РП являлось прогнозирование в результате МР частичного восстановления нарушенных функций органов и систем организма пациента до нарушений не выше выраженной степени, приводящих к ограничению базовых категорий жизнедеятельности пациента не выше ФК 3. К реабилитантам с низким РП относились лица: со значительными нарушениями функций вследствие основного заболевания или с тяжелым синдромом взаимного отягощения при наличии травм и заболеваний с выраженными нарушениями функций (чаще всего сочетание НФТО, статодинамических нарушений вследствие травмы, с проявлениями коксартроза, сердечно-сосудистой патологией, ВИЧ), тяжелыми нарушениями функций, структур, активности и участия (xxx.3 – в системе МКФ), при низкой физической работоспособности с незначительной ее динамикой или без динамики, несмотря на проведенные реабилитационные мероприятия, с низким уровнем функции организации и когнитивного планирования (b1641.2), когнитивной гибкости стратегий и подходов (b1643.2), умеренными затруднениями в осознании и понимании собственных действий (b1644.2), при сниженном уровне сохранности функций суждения, затруднениями в способности оценить различные варианты решений проблем, связанных со здоровьем (b1645.2); профессионально пригодные к труду со значительными ограничениями в своей профессии или иной, подобранной с учетом ранее приобретенных профессиональных навыков; при возможности рационального трудоустройства в специально (индивидуально) созданных условиях (d850.3, d850.4) с последующей адаптацией на рабочем месте. Критерием крайне низкого РП является прогнозирование в результате МР незначительного улучшения, адаптации нарушенных (незначительной компенсации утраченных) функций органов и систем организма пациента до нарушений не выше резко выраженной степени, приводящих к ограничению одной или нескольких базовых категорий жизнедеятельности в рамках ФК 4.

■ ВЫВОДЫ

1. При оценке РП, формировании реабилитационного диагноза и планировании мероприятий МР необходимо учитывать обратимость и/или компенсируемость функциональных нарушений, психологическую готовность пациента к восстановлению, наличие сопутствующей патологии, возможности компенсации при помощи технических средств социальной реабилитации.
2. Определители «реализация» и «капаситет» предназначены для отражения наиболее высокого уровня предельного функционирования, который может быть достигнут индивидом при полной реализации РП в оцениваемом домене. Использование данных определителей целесообразно при формировании индивидуальной программы медицинской реабилитации (абилитации) пациента и постановки конкретных задач на этапах ее реализации. В этих случаях

целесообразно проводить более углубленное психологическое тестирование с оценкой волевых и побудительных функций (b130), функции внимания (b140), функции памяти (b144), функции эмоций (b152), уровня функции организации и когнитивного планирования (b1641), когнитивной гибкости в смене стратегий и подходов (b1643), адекватности осознания и понимания собственных действий (b1644), сохранности функций суждения, определяющих способность оценить варианты решений проблем, связанных со здоровьем, а также различий между ними (b1645).

3. Оценка пациентом степени влияния контекстных факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов) как барьеров носит частично субъективный характер и определяется наличием умеренных и выше нарушений статодинамической функции в нижних конечностях, сочетающейся с НФТО и психологической дезадаптацией.
4. Применение разработанных критериев оценки РП в экспертно-реабилитационной диагностике у пациентов с тазовыми нарушениями при СПК и ПСМТ на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника с применением буквенно-цифровой системы кодов и доменов МКФ позволяет объективизировать степень выраженности нарушенных функций, ограничений жизнедеятельности на различных этапах МСЭ, индивидуализировать план реабилитационных мероприятий, оценить реабилитационный прогноз и эффективность проведенной МР.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belyaev V.I. (2001) *Spinal cord injury*. Moscow: Vladmo. (In Russian)
2. Zharikov Yu.O., Nagajsteva A.A., Nikolenko V.N. Spinal injuries in compression fractures of the spine: neurological insufficiency and rehabilitation of patients with neurological disorders. *Medical news of North Caucasus*. 2021;16(1):114–118. (In Russian)
3. Epstein N. Lumbar spine stenosis. *Neurological surgery*. 2004;294:4521–4539.
4. Aleshkevich Yu.B., Gayevsky N.S. Clinic and diagnostics of a critical stenosis of the vertebral channel. *Questions of military-medical examination of recruits*. 2015;37(4):37–40. (In Russian)
5. Likhachev S.A., Kirilenko S.I., Dobysh A.A., et al. Lumbar spinal stenosis: diagnosis and treatment. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2019;9(1):88–99. (In Russian)
6. Mroz T., Suen P., Payman K., et al. Spinal stenosis: pathophysiology, clinical diagnosis, differential diagnosis. *Spine*. 2006;11:995–1009.
7. Chatha D., Schweitzer M. MRI criteria of developmental lumbar spinal stenosis revisited. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2011;69(4):303–307.
8. Latsheva V.Ya., Olizarovich M.V., et al. (2010) *Impaired pelvic organ function in neurological and neurosurgical diseases (clinic, diagnosis, treatment and medical rehabilitation): training method, allowance for students and doctors*. Gomel: Gomel State Medical University. (In Russian)
9. Gormley E. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37:601–607.
10. Lapteva S.E., Sevastyanov M.A. (2024) *Medical and social assistance for incontinence and other pelvic disorders*. Saint Petersburg: Saint Petersburg Sechenov's State Medical University. (In Russian)
11. Ivanova G.E., Krylova V.V., et al. (2010) *Rehabilitation of patients with traumatic spinal cord disease*. Moscow: Cartolithography. (In Russian)
12. Order of the Ministry of Health of the Rep. Belarus "On the approval of the Instructions on the procedure for organizing and conducting medical rehabilitation, medical abilitation in outpatient, inpatient conditions, in daytime conditions, outside health organizations", September 1, 2022 No. 1141. Access mode: <https://ilex-private.ilex.by/view-document / BELAW / 201855> (accessed 28.03.2025). (In Russian)
13. Goldblat U.V. (2017) *Fundamentals of rehabilitation of neurological patients*. Moscow: SpetsLitRussia. (In Russian)
14. Kareva N.P., Gvozdeva M.A., et al. Innovative technologies in comprehensive rehabilitation of patients with consequences of spine-spinal cord injury. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;6:25–32. Access mode: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31389> (accessed 20.02.2025). (In Russian)
15. Borodin M. (2014) *Optimization of therapeutic measures of motor rehabilitation for patients with spinal cord injury (PhD Thesis)*. Moscow. (In Russian)
16. Order of the Ministry of Health of the Rep. Belarus "On issues of medical and social expertise", June 9, 2021 No. 77. Access mode: <https://ilex-private.ilex.by/view-document / BELAW / 211916> (accessed 28.03.2025). (In Russian)
17. Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., et al. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in ICF categories and rehabilitation plan. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2017;3:16–22. (In Russian)
18. Ivanova G.E. Using the ICF and rating scales in medical rehabilitation. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2018;3:14–20. (In Russian)
19. Vasilchenko E.M., Zolov G.K., Kislova A.S., et al. Spinal cord independence measure (SCIM III). Preparation of the Russian version. *Medical-social expertise and rehabilitation*. 2016;19(2):96–102. (In Russian)
20. Levin O.S. (2023) *Clinical scales in neurology*. Moscow: MEDpress-inform. (In Russian)
21. Smychek V.B., Golikova V.V., et al. (2020) *On the use of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health: Guidelines*. Minsk: Medisont. (In Russian)
22. Order of the Ministry of Health of the Rep. Belarus "Method for assessing life activity limitations due to the consequences of diseases and injuries, conditions in persons over 18 years of age", September 1, 2022 No. 1141. Access mode: <https://ilex-private.ilex.by/view-document / BELAW / 201855> (accessed 28.03.2025). (In Russian)
23. Builova T.V. International Classification of Functioning as a key to understanding the philosophy of rehabilitation. *Medical Alliance*. 2013;2:26–31. (In Russian)



Динмухаммадиева Д.Р.✉, Каримджанов И.А., Исраилова Н.А., Юсупова Г.А.,
Жумамуратова И.И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Реабилитация при ювенильном идиопатическом артрите: мультидисциплинарный подход (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли одинаково значимый вклад в подготовку статьи.

Финансирование: финансовая поддержка и спонсорство отсутствуют.

Подана: 13.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: dinmukhammadieva@gmail.com, ilkhamdjan@gmail.com, nigora99@gmail.com, gulnozaamanillaevna@gmail.com,
irodajumamuratova@gmail.com

Резюме

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой мультисистемное хроническое заболевание с поражением опорно-двигательного аппарата и выраженным влиянием на психосоциальное развитие ребенка; это гетерогенное аутоиммунное заболевание, которое у детей сопровождается нарушением функции суставов, ограничением подвижности и риском инвалидизации.

Реабилитация при ЮИА представляет собой обязательный компонент комплексного лечения и направлена на восстановление двигательной функции, профилактику контрактур, коррекцию осанки, улучшение физического и психоэмоционального состояния ребенка.

В данной работе представлены основные направления реабилитации: лечебная физкультура, физиотерапия, эрготерапия, ортопедическая коррекция и психосоциальная поддержка. Подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода с участием ревматолога, физиотерапевта, психолога, специалиста ЛФК и педагога. Отмечено, что раннее подключение реабилитационных мероприятий в период активной фазы заболевания и во время ремиссии позволяет существенно улучшить клинические и функциональные показатели, повысить качество жизни ребенка и снизить риск формирования стойких нарушений. Эффективная реабилитация требует участия мультидисциплинарной команды специалистов и направлена на восстановление двигательной активности, предотвращение деформаций и формирование социальной адаптации.

В настоящей статье рассматриваются ключевые принципы реабилитации при ЮИА, клинические проявления нарушения функций, особенности боли и структурного поражения суставов, а также стратегии социальной и эмоциональной поддержки. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), являясь наиболее распространенным хроническим ревматологическим заболеванием у детей, может приводить к выраженной инвалидизации и снижению качества жизни, связанного со здоровьем. Реабилитация, направленная на контроль болевого синдрома, оптимизацию функций опорно-двигательного аппарата, повышение выносливости, восстановление

самостоятельности в повседневной активности и участие в соответствующих возрасту социальных активностях является важнейшим компонентом комплексного ведения детей с ЮИА. Стратегии реабилитации зависят от фазы заболевания: в активной фазе приоритет отдается облегчению боли, а в неактивной – улучшению подвижности и функциональности.

Реабилитация при ЮИА носит мультидисциплинарный характер и включает лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, применение ортезов и вспомогательных технических средств, а также тренировки походки. Доказано, что лечебная физкультура способствует улучшению мышечной силы, минеральной плотности костей, общей физической выносливости и качества жизни, не вызывая усиления болей или обострения артрита. Наиболее часто используемые методы физической активности у детей с ЮИА включают мобилизацию суставов, силовые упражнения, аэробные тренировки, пилатес, акватерапию и лечебные игры. Физиотерапевтические процедуры, такие как термотерапия, криотерапия, электростимуляция, ультразвуковая и низкоинтенсивная лазерная терапия, применяются широко. Ортезы играют важную роль в защите суставов, предупреждении и коррекции деформаций, а также в улучшении функции и походки. Вспомогательные средства назначаются для повышения функциональных возможностей и независимости в повседневной жизни у детей с ограничениями.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, реабилитация, лечебная физкультура, физиотерапия, кинезиотерапия, ортезы, вспомогательные технологии, качество жизни, моторная функция, нарушения походки, акватерапия, телереабилитация, виртуальная реальность, роботизированная реабилитация, контрактуры суставов, мышечная слабость, болеутоляющие методы, индивидуальные ортопедические изделия, проприоцептивная тренировка

Dinmukhammadieva D.✉, Karimdzhanov I., Israilova N., Yusupova G., Zhumamuratova I.
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Rehabilitation for Juvenile Idiopathic Arthritis: Multidisciplinary Approach (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all the authors have made equally significant contributions to the preparation of the article.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 13.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: dinmukhammadieva@gmail.com, ilkhamdjan@gmail.com, nigora99@gmail.com, gulnozaamanillaevna@gmail.com, irodajumamuratova@gmail.com

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a multisystem chronic disease with damage to the musculoskeletal system and a pronounced effect on the psychosocial development of a child; it is a heterogeneous autoimmune disease that in children is accompanied by impaired joint function, limited mobility and the risk of disability. Rehabilitation for

JIA is an obligatory component of comprehensive treatment and is aimed at restoring motor function, preventing contractures, correcting posture, and improving the physical and psycho-emotional state of the child. This paper presents the main areas of rehabilitation: physical therapy, physiotherapy, occupational therapy, orthopedic correction and psychosocial support. The need for a multidisciplinary approach involving a rheumatologist, a physiotherapist, a psychologist, a physical therapy specialist and a teacher is emphasized. It is noted that early implementation of rehabilitation measures during the active phase of the disease and during remission can significantly improve clinical and functional indicators, improve the quality of life of the child and reduce the risk of developing persistent disorders. Effective rehabilitation requires the participation of a multidisciplinary team of specialists and is aimed at restoring motor activity, preventing deformities and forming social adaptation. This article discusses the key principles of rehabilitation in JIA, the clinical manifestations of dysfunction, the features of pain and structural damage to joints, as well as strategies for social and emotional support. Juvenile idiopathic arthritis (JIA), being the most common chronic rheumatological disease in children, can lead to severe disability and a decrease in the quality of life related to health. Rehabilitation aimed at controlling pain, optimizing the functions of the musculoskeletal system, increasing endurance, restoring independence in daily activities and participating in age-appropriate social activities is an essential component of the comprehensive management of children with JIA. Rehabilitation strategies depend on the phase of the disease: in the active phase, priority is given to pain relief, and in the inactive phase, to improving mobility and functionality. Rehabilitation at JIA is multidisciplinary in nature and includes physical therapy, physiotherapy procedures, the use of orthoses and auxiliary equipment, as well as gait training. Physical therapy has been proven to improve muscle strength, bone mineral density, overall physical endurance, and quality of life without causing increased pain or worsening of arthritis. The most commonly used methods of physical activity in children with JIA include joint mobilization, strength exercises, aerobic training, pilates, aquatherapy, and therapeutic games. Physiotherapy procedures such as thermotherapy, cryotherapy, electrical stimulation, ultrasound and low-intensity laser therapy are widely used. Orthoses play an important role in protecting joints, preventing and correcting deformities, as well as improving function and gait. Auxiliaries are prescribed to enhance the functionality and independence in daily life of children with disabilities.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, rehabilitation, physical therapy, physiotherapy, kinesiotherapy, orthoses, assistive technologies, quality of life, motor function, gait disorders, aquatherapy, telerehabilitation, virtual reality, robotic rehabilitation, joint contractures, muscle weakness, painkillers, individual orthopedic products, proprioceptive training

■ ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым распространенным хроническим ревматологическим заболеванием в педиатрической практике [1]. ЮИА представляет собой клинически гетерогенную группу артритов неясной

этиологии, манифестирующих до достижения 16-летнего возраста и продолжающихся более 6 недель. Международная лига ассоциаций по ревматологии (ILAR) классифицирует ЮИА на 7 подтипов в зависимости от клинической картины, наблюдаемой в течение первых 6 месяцев болезни: системный артрит, олигоартрит (персистирующий или расширяющийся), полиартрит с положительным ревматоидным фактором (РФ+), полиартрит с отрицательным РФ (РФ-), артрит, ассоциированный с энтезитом (ЭРА), псориатический артрит, недифференцированный артрит. В последние годы Организация международных клинических испытаний в детской ревматологии (PRINTO) предложила пересмотренные критерии классификации ЮИА, согласно которым выделяют 4 категории: системный ЮИА, РФ-положительный ЮИА, ЮИА, связанный с энтезитом/спондилитом, ЮИА с ранним началом и положительными антинуклеарными антителами (АНА+). В настоящее время накоплено все больше данных, подтверждающих концепцию так называемого терапевтического окна возможностей при ЮИА, согласно которой раннее и агрессивное назначение традиционных и/или биологических базисных противоревматических препаратов может изменить течение заболевания и обеспечить благоприятный долгосрочный прогноз [2]. Лечение ЮИА требует мультидисциплинарного подхода с участием детского ревматолога, офтальмолога, ортопеда, дерматолога, врача физической и реабилитационной медицины, физиотерапевта, эрготерапевта, психолога и социального работника [3]. Реабилитационные мероприятия строятся с опорой на семейно-центрированный подход, включающий участие родителей и самого ребенка в формировании плана терапии [4]. Исследования показали, что функциональные способности детей с ЮИА значительно ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. Кроме того, у детей с ЮИА отмечается более низкое качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с их ровесниками без заболевания [5]. Эти данные подчеркивают важность реабилитации как неотъемлемой части комплексного ведения пациентов с ЮИА. Физическая и реабилитационная медицина включает в себя не только физиотерапию, но и использование физических методов лечения, техник растяжки и укрепления мышц, направленных на сохранение энергии, облегчение боли и защиту суставов. Раннее начало адекватной медикаментозной терапии способствует снижению риска развития деформаций, однако при наличии уже сформированных деформаций могут потребоваться вспомогательные средства и планирование профессиональной адаптации [6]. В связи с этим при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) рекомендуется мультидисциплинарный подход, направленный на коррекцию проблем опорно-двигательной системы – от воспаления суставов до мышечной слабости и деформаций. Реабилитационный процесс должен быть адаптирован к текущему состоянию двигательного аппарата и функциональным возможностям ребенка. Цель реабилитационного процесса – улучшение физической активности, уменьшение боли, восстановление объема движений в пораженных суставах, предотвращение и коррекция деформаций, улучшение мышечной силы, поддержание функциональной активности, обеспечение нормального роста и развития, повышение выносливости, достижение независимости в повседневной жизни и участие в соответствующих возрасту социальных активностях, снижение болевого синдрома, предотвращение контрактур и улучшение психосоциального функционирования путем современных методов реабилитации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были рассмотрены более 1000 современных зарубежных медицинских литературных источников по реабилитации ювенильного идиопатического артрита. Обобщая самые ключевые моменты по тематике, мы остановились на следующем: Международная классификация функционирования (МКФ) предлагает такую модель оценки состояния: нарушения структуры/функции тела: боль, отек, деформация; ограничения активности: трудности в выполнении повседневных задач; ограничения участия: проблемы в социальной и школьной жизни, изоляция. Клинические проявления ЮИА – боль: около 86% детей с ЮИА сообщают о боли во время плановых визитов. В одном из исследований у детей с полиартикулярным вариантом заболевания боль фиксировалась в 73% дней наблюдения, при этом 31% пациентов оценивали ее как сильную. Боль приводит к ограничению активности и потере мышечной массы, а также снижает болевой порог за счет постоянного воспаления. Структурные изменения суставов: воспаление приводит к утолщению капсулы, повышенному внутрисуставному давлению и защитному положению в сгибании, что со временем провоцирует контрактуры. Наиболее часто поражаются коленные, локтевые и лучезапястные суставы. Воспаление сопровождается ограничением подвижности, отеком, деформацией и укорочением сухожилий. Поражение кистей и лучезапястных суставов: при полиартикулярной форме поражаются мелкие суставы рук с возможными деформациями: «шея лебедя», «пуговичная петля», подвывихи и укорочения пальцев. Часто отмечается остеопороз запястья, сужение суставных щелей, эпифизарные нарушения роста. Физиотерапия и лечебная физкультура включают упражнения на растяжку, укрепление мышц, тренировки координации и выносливости. Используются тепловые и электрические процедуры, иммобилизация (шины), тренировка походки. Эрготерапия: помогает адаптировать повседневную деятельность, использовать вспомогательные средства (ложки с утолщенными ручками, специальные парты и др.). Психосоциальная поддержка: психологическое сопровождение, участие в лагерях и группах поддержки, обучение навыкам саморегуляции и преодоления стресса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы, останавливаясь на литературных данных, разработали стратегию реабилитации в зависимости от фазы ювенильного идиопатического артрита (табл. 1).

Таблица 1
Стратегии реабилитации в зависимости от фазы ювенильного идиопатического артрита
Table 1
Rehabilitation strategies depending on the phase of juvenile idiopathic arthritis

Острое начало / обострение	Подострая фаза	Хроническая фаза
Адекватный отдых при обострении Холодные компрессы Осторожная разработка движений	Стратегии защиты суставов Мобилизация Упражнения на восстановление объема движений	Стратегии защиты суставов Массаж Йога
Ортезы для поддержания оси (колени и запястья)	Теплотерапия (парафиновые ванночки для рук)	Программа упражнений: – растяжка – укрепление – аэробика и водная терапия
Коррекция обуви (лодыжки и стопы)	Гидротерапия Вспомогательные устройства	Ночные фиксирующие шины Вспомогательные устройства

Из табл. 1 ясно то, что каждая фаза заболевания требует различного подхода. В активной фазе основное внимание уделяется снятию боли, тогда как в неактивной фазе приоритет отдается восстановлению двигательной функции и активности. Образование пациента и консультирование играют важную роль в обеспечении приверженности к лечению и активного участия в реабилитационной программе. Первичная оценка при направлении ребенка на реабилитацию включает клиническое обследование, направленное на выявление: суставного выпота, утолщения синовиальной оболочки, болезненности, крепитации, деформации, нестабильности, ограничения активных и пассивных движений, мышечной атрофии, асимметрии длины конечностей, нарушений осанки и походки. Также оцениваются интенсивность боли, мышечная сила, физическое функционирование и качество жизни, связанное со здоровьем. Для оценки боли у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) используются различные шкалы:

визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) – представляет собой 100-миллиметровую горизонтальную линию, где левая граница означает «боли нет», а правая – «самая сильная боль». Ребенок (или родитель, если ребенку менее 8 лет) отмечает уровень боли вертикальной чертой;

шкала боли Вонга – Бейкера (Wong – Baker Faces Pain Rating Scale) – содержит 6 лиц с выражением боли, от «не болит» до «очень сильно болит»;

шкала Oucher – самозаполняемая шкала боли, включает: для маленьких детей – 6 цветных фотографий лиц с разной степенью выраженности боли, для детей старше 8 лет – числовую шкалу от 0 («не болит») до 10 («самая сильная боль»);

опросник Varni / Thompson Pediatric Pain Questionnaire (PPQ) – позволяет ребенку или родителю оценить интенсивность боли, сенсорные, аффективные и оценочные характеристики боли, а также ее локализацию. Включает ВАШ, цветную схему тела и открытые вопросы. Существует в 3 версиях: для детей 5–7, 8–12 и подростков 13–18 лет. Для измерения объема движений используется гониометр – транспортер с 2 рычагами: один фиксированный, другой подвижный, измеряющий амплитуду движения в суставе. Гидравлический динамометр Jamar и викориметр Мартина применяются для измерения изометрической силы сжатия и динамической силы кисти соответственно. В ручном мышечном тестировании изометрическая сила оценивается путем максимального надавливания мышечной группы пациента на руки обследующего. Для оценки физического функционирования у детей применяются следующие инструменты: JAFAR (Juvenile Arthritis Functional Assessment Report) – самооценка способности выполнять 23 повседневные активности за последнюю неделю. JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale) – тест, выполняемый с помощью простых приборов под контролем физиотерапевта, включает 10 задач. C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) – оценка 30 видов активности по 8 категориям: одевание/уход, вставание, питание, ходьба, гигиена, доведение, хват, активность. JASI (Juvenile Arthritis Status Index) – состоит из 2 частей: первая включает 100 функциональных задач по 5 категориям: самообслуживание, быт, мобильность, школа, внеучебная деятельность; во второй части пациент выбирает до 5 наиболее проблемных задач, которые пересматриваются на последующих визитах. Качество жизни при ЮИА оценивается с помощью Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). Наиболее часто используемые инструменты для оценки боли, объема движений, мышечной

Таблица 2
Инструменты для оценки боли, диапазона движений, мышечной силы, физической функции и качества жизни, связанного со здоровьем
Table 2
Tools for assessing pain, range of motion, muscle strength, physical function, and health-related quality of life

Боль	Объем движений / мышечная сила	Физическое функционирование	Качество жизни, связанное со здоровьем
ВАШ (VAS)	Гониометр	JAFAR	JAQQ
Шкала лиц Вонга – Бейкера	ММТ (ручное мышечное тестирование)	JAFAS	PedsQL
Шкала Oucher	Гидравлический кистевой динамометр Jamar	C-HAQ	C-HAQ
Опросник боли Varni/Thompson (PPQ)	Сжимательный динамометр типа Мартин	JASI	JASI

силы, физического функционирования и качества жизни, связанного со здоровьем, перечислены в табл. 2.

Лечебная физкультура является важнейшим компонентом стандартного ухода за детьми с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Наиболее часто используемые вмешательства включают: мобилизацию суставов, силовые упражнения, аэробные тренировки, занятия по методу Пилатеса, акватерапию и лечебные игры. У детей с ЮИА лечебная физкультура способствует увеличению мышечной силы, минеральной плотности костей, улучшению физической выносливости и качества жизни, не вызывая усиления болевого синдрома или обострения артрита.

В систематическом обзоре с метаанализом, выполненном Kuntze и соавт., были рассмотрены 9 рандомизированных контролируемых исследований, включающих акватерапию, силовые, аэробные и проприоцептивные упражнения, а также пилатес. Несмотря на разнообразие программ, они показали общее улучшение функциональных результатов. Программы, сосредоточенные на развитии силы, гибкости и равновесия (с контролем или частичным надзором), способствовали улучшению функций тела, активности и качества жизни у детей. Однако установлено, что высокоударные нагрузки вызывают боль и не рекомендуются пациентам с ЮИА. При наличии активного воспаления в суставе допустимы мягкие активные и активные с помощью упражнения на объем движения (ROM). Пассивную растяжку следует применять крайне осторожно из-за риска разрыва суставной капсулы при выраженном выпоте. По мере уменьшения воспаления начинают активные упражнения с поддержкой. Программа укрепления мышц начинается с изометрических упражнений (напряжение без изменения длины мышцы или положения сустава), чтобы минимизировать нагрузку на воспаленный сустав. Все упражнения должны выполняться с субмаксимальным усилием для предотвращения мышечной атрофии. Далее переходят к изотоническим упражнениям (нагрузка постоянна, но изменяется длина мышцы и угол сустава). Эти упражнения противопоказаны при остро воспаленных суставах. Концентрическое сокращение – мышца укорачивается при напряжении. Эксцентрическое сокращение – мышца удлиняется при напряжении. Исокинетическое сокращение, требующее максимального усилия, противопоказано при активном артрите и применяется только при стабильных суставах. После стабилизации

состояния и уменьшения боли рекомендованы аэробные активности: ходьба, велосипед, плавание, водная аэробика и танцы с низким уровнем воздействия. Интенсивность, частота и длительность упражнений должны адаптироваться к возможностям ребенка. Занятия тайцзи помогают улучшить гибкость, силу, равновесие и проприоцепцию. Увеличение мышечной силы и выносливости обычно наблюдается через 1,5–3 месяца. Следует избегать любых интенсивных нагрузок при обострении. Боль в суставе, сохраняющаяся более 2 часов после тренировки, требует снижения нагрузки. Контролируемые тренировки под наблюдением эффективнее домашних программ. Упражнения по методу Пилатеса направлены на укрепление мышц корпуса, улучшение подвижности позвоночника и суставов, координации и баланса.

Mendonça и соавт. показали, что программа Пилатеса, включающая занятия на полу, с тренажерами (reformer, stability chair, Cadillac и Ladder Barrel), оказывает более выраженное положительное влияние на физическое и психосоциальное качество жизни, чем традиционные программы. Аквааэробика широко применяется благодаря поддержке тела водой, уменьшению гравитационного давления и созданию условий для мягкой мобилизации суставов. Температура воды 28,3–31,1 °C считается оптимальной.

Takken и соавт. провели 2 исследования. В первом 15-недельная программа для 25 детей улучшила HRQOL, но не оказала значимого влияния на функцию и физическую форму. Во втором РКИ с участием 54 детей 20-недельная программа привела к снижению числа отечных и болезненных суставов на 55%, но статистически значимого улучшения функциональных показателей не зафиксировано.

Fragala-Pinkham и соавт. наблюдали улучшение мобильности, выносливости, силы и объема движений у детей после аквааэробики. Игровая и групповая физическая активность вызывает положительный отклик у детей, улучшает соблюдение режима, объединяет аэробные, мобилизующие и силовые элементы, а также способствует психоэмоциональному благополучию и социализации. Оттавская панель (2017) рекомендовала: пилатес, кардиокаратэ, домашние программы и аквааэробика для улучшения качества жизни, функции, ROM и уменьшения количества активных суставов. Методика проприоцептивного нейромышечного содействия (PNF) – метод «удержания и расслабления» или «медленного обратного удержания» – применяется для повышения эффективности тренировок. Усталость, часто наблюдаемая у детей с ЮИА, уменьшается под влиянием аэробных тренировок.

Houghton и соавт. показали, что 6-месячная программа привела к снижению утомляемости у пациентов, строго придерживавшихся режима. Для пациентов с сакроилеитом характерны утрата поясничного лордоза, усиление грудного кифоза, переразгибание шеи, сгибание бедер и коленей. Центр тяжести смещается вперед и вниз. Рекомендуется разминка 5–10 минут перед занятиями. Программа включает упражнения на растяжку, укрепление и коррекцию осанки. Дыхательные упражнения и упражнения со спирометром улучшают респираторную функцию при прогрессирующем поражении осевого скелета. Стратегии повышения приверженности к ЛФК: предоставить письменные инструкции по выполнению упражнений и начать с простой программы с иллюстрациями; указать точную продолжительность, частоту и интенсивность выполнения упражнений; поощрять ведение пациентом дневника физических нагрузок; обсудить с пациентом перечень допустимых упражнений и их значение; обеспечить контроль боли с помощью медикаментов или физиопроцедур; предоставлять пациенту обратную связь по поводу программы упражнений.

К физическим модальностям, применяемым в реабилитации детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), относятся: теплотерапия (нагревание), криотерапия (охлаждение), электротерапия, ультразвук и низкоинтенсивная лазерная терапия. Теплотерапия делится на поверхностное и глубокое прогревание и используется преимущественно при подострых и хронических воспалениях. Поверхностные тепловые агенты повышают температуру кожи и подкожной клетчатки, однако из-за слабой проникающей способности (<1 см) они в основном воздействуют на кожный кровоток и рецепторы. Кроме улучшения микроциркуляции, тепло оказывает анальгезирующий эффект за счет расслабления скелетной мускулатуры, снижения порога чувствительности мышечных веретен и уменьшения частоты импульсов по γ -эфферентам. К распространенным поверхностным методам относятся: горячие компрессы, электрические грелки, парафиновые ванночки (смесь парафина и минерального масла), инфракрасное излучение, гидротерапия. Парафиновые ванны особенно эффективны при поражении мелких суставов (например, межфаланговых). Инфракрасная лампа дает сухое тепло, не требующее прямого контакта с кожей, и подходит пациентам с повреждениями кожных покровов. Гидротерапия (лечение водой) снижает боль, отечность и мышечный спазм. Глубокое прогревание достигается при помощи ультразвука, коротковолновой (КВ) и микроволновой диатермии. Ультразвук преобразует акустическую энергию в тепло, особенно эффективно при воздействии на плотные структуры (кости, сухожилия). Несмотря на то, что у людей не описано нарушений роста, исследования на животных показывают возможное микроскопическое влияние на зону роста (физис), поэтому его применение у детей требует осторожности, особенно вблизи зон роста. Коротковолновая диатермия (КВ) преобразует электромагнитную энергию в тепло. Непрерывный режим позволяет равномерно прогревать ткани и суставы. Эффективна при подострых и хронических состояниях, но из-за способности проникать в костную ткань и влиять на эпифизарные зоны роста требует особой осторожности в педиатрии. Криотерапия снижает локальную температуру тканей и оказывает следующие эффекты: замедляет проведение болевых импульсов, вызывает вазоконстрикцию (сужение сосудов), уменьшает отечность и мышечные спазмы. Она особенно эффективна при остром воспалении и болевом синдроме. Варианты криотерапии: ледяные компрессы, массаж льдом, холодные ванны / вихревые ванночки, спреи с испаряющимся охлаждающим эффектом (varoscoolants), контрастные ванны (чередование горячей и холодной воды). Противопоказания к криотерапии: гиперчувствительность к холоду, синдром Рейно, криоглобулинемия, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия. Механизмы действия электротерапии: сегментарное торможение болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга (теория ворот Мелзак – Уолла), активация нисходящих тормозных путей и выделение эндогенных опиоидов, серотонина и ГАМК. Применяемые методы: чрескожная электрическая нейростимуляция (TENS), интерференционная терапия. Низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT) использует свет низкой мощности (<100 – 200 мВт) и оказывает нетепловое стимулирующее воздействие на ткани. Она снижает боль и утреннюю скованность, улучшая метаболизм в очаге воспаления.

Ортез – это наружное устройство, которое: улучшает функцию, ограничивает или направляет движения, стабилизирует и разгружает сустав. Ортезы выполняют функции защиты, коррекции деформаций, улучшения походки. Примеры: шины для

покоя кистей – фиксируют сустав в физиологическом положении, уменьшают воспаление и боль, улучшают функцию в состоянии покоя; функциональные ортезы – поддерживают сустав во время активности. Важно, чтобы ортез был легким, удобным и эстетичным, чтобы повысить приверженность пациента. Необходимо обучение семьи: как надевать и снимать ортез, зачем зафиксирована конечность в определенной позиции, какова цель и ожидаемый эффект. Краткий обзор часто применяемых ортезов и показаний к ним представлен в табл. 3.

Таблица 3
Часто применяемые ортезы и показания к ним
Table 3
Frequently used orthoses and indications for them

Ортез и модификации	Назначение	Иллюстрации
Статический ортез для кисти и запястья Модификации: – ограничитель разгибания ПФС (предотвращает переразгибание) – помощь в разгибании ИФС – фиксация большого пальца в оппозиции	Используется у детей со слабостью или когтевидной кистью для предотвращения контрактур, спаек сухожилий. ИФС фиксируются в разгибании, ПФС – в сгибании. Большой палец фиксируется в ладонном разгибании и отведении для улучшения захвата	
Шины для пальцев	Поддержание правильного положения пальцев. Формирование двух поперечных сводов пястных костей (проксимальных и дистальных)	
Супрамалеоларный ортез с полиэтиленовой формованной вставкой	Корректирует деформации, обеспечивает плотное прилегание за счет вакуумной формовки и мягкой подкладки из этафлекса	
Коленный голеностопный ортез (Knee AFO) Модификации: – поддержка седалищной области (при слабых квадрицепсах и сильном сгибании бедра) – контроль стояния (при сохраненной активности мышц бедра и квадрицепсов) – фиксация колена (при выраженной мышечной слабости) – смещенный назад шарнир (предотвращает переразгибание колена, не снижая устойчивости)	Применяется для стабилизации коленного сустава при хорошем сгибании бедра, слабых квадрицепсах и хорошем равновесии	

Вспомогательные технологии – это средства и устройства, используемые людьми с ограниченными возможностями для выполнения действий, которые в противном случае могли бы быть затруднены или невозможны. Эти технологии направлены на повышение функциональной способности, содействие независимости в повседневной жизни и поддержание вовлеченности в значимые активности у людей с инвалидностью. У детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) наиболее часто применяются следующие виды вспомогательных устройств: средства личного ухода и защиты – приспособления для одевания и гигиены (например, удлинители для застегивания молний, щетки с длинной ручкой и др.); средства для приема пищи – адаптированная посуда: ложки и вилки с утолщенными и нескользящими ручками, специальные чашки, универсальные манжеты, позволяющие удерживать прибор при нарушении функции хвата; средства передвижения: инвалидные кресла, ходунки, костыли, трости и опоры; средства для ведения домашнего хозяйства: ножи и овощечистки с эргономичными ручками, облегченные принадлежности для готовки; адаптации жилого пространства и помещений: приподнятые сиденья унитазов, стулья для душа, лифты, пандусы и поручни; средства для манипуляций с предметами и товарами: устройства для открывания крышек, удлинители для захвата предметов – ремни и приспособления для переноски.

Кинезиотейп – это эластичная терапевтическая лента, которая применяется с целью уменьшения боли, увеличения объема движений (ROM), снижения отека и обеспечения механической поддержки. Она способствует улучшению локального кровообращения в области наложения за счет увеличения пространства между кожей и подкожной клетчаткой, а также стимуляции лимфооттока. Кинезиотейп обеспечивает сенсорную обратную связь, помогает в сокращении мелких мышц, подтягивая фасцию, что способствует повышению мышечной силы. Тренировка функции кисти. Обучение функции руки направлено на повышение самостоятельности пациента. В рамках эрготерапии, направленной на восстановление функции кисти и навыков самообслуживания, применяются различные приспособления, такие как



Рис. 1. Трудотерапия для улучшения функции рук и перемещений
Fig. 1. Occupational therapy to improve hand function and movement

крючки для застегивания молний, палочки (например, китайские), дощечки с штырями (pegboards) – для развития точности движений и силы (рис. 1). Также в программу включаются: упражнения на кормление с использованием массы (пластилина или замазки), тренировка ловкости пальцев – для освоения навыков застегивания и расстегивания пуговиц.

Некоторым детям с умеренными контрактурами коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, а также мелких суставов кистей может быть полезно серийное гипсование. Этот метод заключается во временном выпрямлении и иммобилизации пораженного сустава в гипсе на 2–3 дня. После снятия гипса проводится физиотерапия, затем накладывается новый гипс – уже с большим углом выпрямления сустава. Процедура повторяется с постепенным увеличением выпрямления при каждом наложении, пока не будет достигнуто максимально возможное распрямление сустава (рис. 2). После завершения курса пациенту назначают шину для покоя, которую необходимо использовать ночью в течение 3–6 месяцев для закрепления достигнутого результата и предотвращения рецидива контрактуры.

За последние 2 десятилетия в сфере реабилитационной медицины произошел значительный прогресс, связанный с внедрением робототехники и технологий виртуальной реальности (VR) в стратегии реабилитации. Робот определяется как «устройство, выполняющее различные сложные действия, присущие человеку» и «автоматически исполняющее сложные, часто повторяющиеся задачи». Системы роботизированной терапии: терапевтические роботы, такие как стационарные устройства для физических упражнений и носимые экзоскелеты (активные ортезы),



Рис. 2. Последовательное гипсование и клиновидная фиксация при сгибательной деформации колена

Fig. 2. Sequential plastering and wedge-shaped fixation in flexion deformity of the knee



Рис. 3. Ортез для лечения деформаций пальцев, напечатанный на 3D-принтере. 3D: Трехмерный
Fig. 3. Orthosis for the treatment of finger deformities, printed on a 3D printer. 3D: Three-dimensional

функциональные роботы, включая роботов-помощников в повседневной жизни и роботов-компаньонов. Виртуальная реальность (VR) – это интерфейс «человек – компьютер», который позволяет пользователю взаимодействовать с компьютерной средой через различные сенсорные каналы. Виртуальная среда может обеспечивать зрительную, слуховую или тактильную обратную связь. VR может быть использована как дополнение к традиционной терапии (VR-усиленная реабилитация) либо как полноценная замена стандартным методам (VR-ориентированная реабилитация). Современные технологии также существенно продвинули разработку ортопедических приспособлений: при наличии определенной деформации индивидуальные ортезы могут быть изготовлены с помощью 3D-печати всего за несколько часов (рис. 3).

Пандемия COVID-19 побудила специалистов здравоохранения искать альтернативные способы оказания медицинской помощи, в том числе через телемедицину. Телемедицина – это использование телекоммуникационных и виртуальных технологий для оказания медицинских услуг, включая реабилитацию пациентов на расстоянии (телереабилитация). Телереабилитация особенно полезна для пациентов, которые испытывают трудности с регулярными посещениями лечебного учреждения, но при этом нуждаются в постоянных реабилитационных мероприятиях, поскольку активность заболевания может ограничивать объем движений в суставах и вызывать осложнения, такие как атрофия от бездействия и мышечная слабость.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитация является неотъемлемой составляющей комплексного лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Это не просто дополнение к медикаментозной терапии, а активная и обязательная часть лечебного процесса, направленная на восстановление двигательной функции, предотвращение деформаций, улучшение психоэмоционального состояния ребенка и его интеграцию в общество. Эффективность реабилитационных мероприятий существенно возрастает при междисциплинарном взаимодействии специалистов, включая ревматолога,

физиотерапевта, ортопеда, психолога, педагога, эрготерапевта и родителей. Каждый из участников команды вносит вклад в формирование индивидуальной стратегии, адаптированной к клиническому профилю пациента, форме и фазе заболевания, а также социальным и бытовым условиям семьи. Стратегии реабилитации дифференцируются по фазам заболевания: в активной фазе приоритет отдается купированию болевого синдрома, снижению воспаления, щадящей мобилизации суставов и профилактике контрактур. Здесь активно используются криотерапия, щадящие упражнения, ортезирование. В неактивной фазе и в период ремиссии основное внимание направлено на восстановление подвижности, наращивание мышечной силы, коррекцию походки, улучшение координации и выносливости, возвращение ребенка к полноценной активности и обучению. Программа реабилитации может включать: лечебную физкультуру, в том числе аэробные и силовые упражнения, пилатес, аква-терапию; физиотерапевтические процедуры: теплотерапию, лазер, ультразвук, электростимуляцию; ортопедические устройства: ортезы, фиксирующие шины, индивидуальные стельки; вспомогательные технологии: адаптированная посуда, средства для передвижения и самообслуживания; обучение моторным навыкам: развитие мелкой моторики, тренировка бытовых и игровых навыков; социальная и психологическая поддержка: для профилактики депрессии, изоляции, тревожных расстройств. Особое внимание в современной реабилитации уделяется индивидуализации подхода. План мероприятий разрабатывается с учетом: стадии и формы ЮИА, уровня физической активности и функциональных ограничений, когнитивного и эмоционального статуса ребенка, возможностей и мотивации семьи к участию в процессе. Участие мультидисциплинарной команды, регулярное наблюдение за динамикой и гибкое изменение программы позволяют улучшить не только клинический прогноз, но и общее качество жизни ребенка. Реабилитация становится средством возвращения пациента к максимально полноценной и самостоятельной жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–78. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Juvenile+idiopathic+arthritis&publication_year=2007&author=A+Ravelli&author=A+Martini.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=International+League+of+associations+for+rheumatology+classification+of+juvenile+idiopathic+arthritis%3a+Second+revision%2c+Edmonton%2c+2001&publication_year=2004&author=RE+Petty&author=TR+Southwood&author=P+Manners&author=J+Baum&author=DN+Glass&author=J+Goldenberg.
3. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46:190–7. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Toward+new+classification+criteria+for+juvenile+idiopathic+arthritis%3a+First+steps%2c+pediatric+rheumatology+international+trials+organization+international+consensus&publication_year=2019&author=A+Martini&author=A+Ravelli&author=T+Avcin&author=MW+Beresford&author=R+Burgos-Vargas&author=R+Cuttica.
4. Nigrovic PA. Review: Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1405–13. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Trial+of+early+aggressive+therapy+in+polyarticular+juvenile+idiopathic+arthritis&publication_year=2012&author=CA+Wallace&author=EH+Giannini&author=SJ+Spalding&author=PJ+Hashkes&author=KM+O%27Neil&author=AS+Zeft.
5. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:819–28. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Treating+juvenile+idiopathic+arthritis+to+target%3a+Recommendations+of+an+international+task+force&publication_year=2018&author=A+Ravelli&author=A+Consolaro&author=G+Horneff&author=RM+Laxer&author=DJ+Lovell&author=NM+Wulffraat.
6. Ilhamdzhan A, Karimdzhanov, Gulshan KH Iskanova, Nigora A Israilova, Diloram R Dinmuhammadiyeva, Malika Sh Madaminova. Juvenile Idiopathic Arthritis: Etiopathogenesis, Therapy And Outcomes. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;10.9.13. Available at: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=Uh5sf9EAAAAJ&citation_for_view=Uh5sf9EAAAAJ:_FxGoFyzp5QC.

Уважаемые читатели журнала «Рецепт»!

23 мая 2025 г. в Бресте состоялась республиканская школа врача – клинического фармаколога «Коморбидный пациент – мультидисциплинарный подход в реальной клинической практике», которая была организована и проведена специалистами кафедры клинической фармакологии УО БГМУ, ОМО «Клиническая фармакология и терапия».

Ссылка на просмотр:

https://www.youtube.com/watch?v=9U1PZsT7KPA&list=PLI_dRjBRew3UZdrgJbkXXiOd4tfOXp5jb



Школа была посвящена актуальным вопросам клинической фармакологии, фармакотерапии и оценке медицинских технологий, проводилось обсуждение наиболее значимых аспектов клинической фармакологии в области применения антибактериальных, гипотензивных, анальгетических препаратов, антикоагулянтов и средств, применяемых для лечения сахарного диабета. Была представлена актуальная нормативная правовая информация в области регулирования лекарственного обеспечения пациентов.

Предлагаем вашему вниманию новую рубрику «По итогам работы школы клинического фармаколога», в которой будут освещены наиболее интересные и важные материалы научно-практических конференций по клинической фармакологии и фармакотерапии. В этом номере журнала авторами докладов уже представлены два сообщения.



Чак Т.А.✉, Мацкевич С.А., Кардаш О.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика и аспекты рационального применения основных групп лекарственных препаратов в лечении сахарного диабета 2-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Чак Т.А. – сбор и интерпретация данных, подготовка статьи; Кардаш О.Ф. – редактирование статьи; Мацкевич С.А. – окончательное утверждение версии статьи.

Подана: 05.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: tatyanachak@mail.ru

Резюме

В статье представлена клинико-фармакологическая характеристика наиболее широко используемых сахароснижающих лекарственных препаратов в Республике Беларусь. Обсуждаются особенности применения, меры предосторожности, основные показания, противопоказания и нежелательные лекарственные реакции для метформина, производных сульфонилмочевины, агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа и ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа. На основании доказательной медицины дана сравнительная оценка отдельных представителей различных групп в отношении дополнительных свойств: кардиопротекции, нефропротекции, влияния на вес пациента, риска гипогликемий и других эффектов. Кратко изложены принципы фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа на основании современных международных рекомендаций.

Ключевые слова: метформин, производные сульфонилмочевины, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа, фармакотерапия сахарного диабета 2-го типа

Chak T.✉, Matskevich S., Kardash V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characteristics and Aspects of Rational Use of the Main Groups of Drugs in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Chak T. – data collection and interpretation, article preparation; Kardash V. – article editing; Matskevich S. – final approval of the article version for publication.

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: tatyanchak@mail.ru

Abstract

The article presents the clinical and pharmacological characteristics of the most widely used hypoglycemic drugs in the Republic of Belarus. The application features, precautions, main indications, contraindications, and undesirable drug reactions for metformin, sulfonylureas, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sodium–glucose co-transporter-2 are discussed. Based on evidence-based medicine, a comparative assessment of individual representatives of different groups is given in relation to additional properties: cardioprotection, nephroprotection, effect on patient weight, risk of hypoglycemia and other effects. The principles of pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus are summarized based on modern international recommendations.

Keywords: metformin, sulfonylurea, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus pharmacotherapy.

В настоящее время отмечается стремительный рост распространенности сахарного диабета, более выраженный в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в странах с высоким уровнем дохода. Число людей, живущих с диабетом, возросло с 200 миллионов в 1990 году до 830 миллионов в 2022 году. При этом, согласно данным ВОЗ, более половины людей, живущих с диабетом, не принимали лекарства от диабета в 2022 году.

Особая опасность диабета связана с его макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями, такими как слепота, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт и ампутации нижних конечностей. В 2021 году диабет и заболевания почек, вызванные диабетом, стали причиной более 2 миллионов смертей [1].

По данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) 2-го типа составляет около 90–95% от всех случаев диабета. Здоровое питание, регулярная физическая активность, поддержание нормального веса тела и отказ от курения являются основными нефармакологическими способами предотвратить или отсрочить начало СД 2-го типа.

На сегодняшний день известно более 10 патогенетических факторов развития СД 2-го типа. Наряду с прогрессирующей дисфункцией β -клеток и резистентностью к инсулину, особое значение придается нарушению инкретинового ответа на приемы пищи и увеличению реабсорбции глюкозы в почечных канальцах [2].

Исходя из указанных патогенетических механизмов развития гипергликемии и, как следствие, диабета, используются различные группы сахароснижающих лекарственных препаратов (ЛП). Фармакотерапия СД 2-го типа в настоящее время основана на комплексном подходе и может проводиться с использованием как монотерапии, так и комбинации различных ЛП с разнонаправленным механизмом действия.

Одной из основных групп являются бигуаниды, которые в настоящее время представлены одним препаратом – метформин.

Механизм действия метформина заключается в снижении как исходного уровня глюкозы, так и уровня глюкозы после приема пищи, не приводя при этом к развитию гипогликемии.

Гипогликемический эффект метформина может реализовываться посредством нескольких механизмов (ОХЛП глюкофаж). Метформин:

- снижает выработку глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет увеличения чувствительности к инсулину;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике;
- стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтазу;
- увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы;
- независимо от своего действия на гликемию вызывает положительный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Метформин с 1957 года используется в лечении СД 2-го типа и за все это время не только не утратил своих позиций, но и расширил сферу влияния на преддиабет и синдром поликистозных яичников. Лекарственная форма метформина с замедленным высвобождением (метформин лонг) показана для применения как для лечения СД 2-го типа, так и для снижения риска или отсрочки возникновения СД 2-го типа у пациентов с высоким риском развития диабета или преддиабетом. Преимущества лонг-формы заключаются в более высокой приверженности пациентов к лечению за счет приема таблетки только 1 раз в сутки и меньшей частоты и выраженности нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (лучшей переносимости данной формы по сравнению с обычной (немедленной) формой метформина). При этом следует отметить, что максимальная суточная доза метформина лонг составляет 2000–2250 мг, а если нужна большая доза, то используется форма немедленного высвобождения.

Следует помнить о целом ряде противопоказаний к применению метформина, таких как любой тип острого метаболического ацидоза, диабетическая прекома, почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни), печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.



Еще одной широко назначаемой группой в настоящее время являются производные сульфонилмочевины (СМ), первый представитель которой появился на фармацевтическом рынке в 1955 году [3]. ЛП СМ представляют собой гипогликемические лекарственные средства, способные оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата к секреции гормона.

ЛП СМ оказывают стимулирующий эффект на секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран. При взаимодействии СМ с рецепторами β -клетки происходит закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и инициируется каскад реакций, заканчивающийся секрецией синтезированного ранее и накопленного в β -клетке инсулина [4].

Из-за того, что СМ повышает чувствительность β -клеток к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду, стимуляция секреции инсулина происходит в соответствии с уровнем глюкозы, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции и, в частности, I фаза, необходимая для снижения постпрандиальной гликемии.

В настоящее время в медицинской практике используют только ЛП СМ второго поколения: глибенкламид (глибурид), гликвидон, гликлазид, глипизид, глимепирид. Данные ЛП имеют некоторые фармакокинетические особенности, которые могут обуславливать персонифицированный подход при выборе ЛП конкретному пациенту.

Например, преимущественно печеночный путь выведения гликвидона делает его препаратом выбора у пациентов с нарушением функции почек, в то время как использование гликлазида и глимеперида противопоказано при тяжелой почечной недостаточности [3, 5].

Более 60 лет ЛП СМ используются в лечении диабета, что обусловлено рядом преимуществ этой группы:

- ЛП СМ сопоставимы по эффективности и снижают гликированный гемоглобин A1c (HbA1c) на 1–1,25%;
- ЛП СМ второго поколения являются одними из наиболее используемых противодиабетических препаратов, поскольку они имеют низкую стоимость и выраженный гипогликемический эффект;
- пациенты с СД 2-го типа могут принимать СМ в сочетании с любыми другими пероральными противодиабетическими препаратами, за исключением меглитинидов (натеглинида и репаглинида).

Однако в последнее время, согласно различным международным рекомендациям, их применение должно быть несколько ограничено в связи с имеющимися недостатками, что ставит ЛП СМ в проигрышную позицию по сравнению с появляющимися новыми гипогликемическими лекарственными средствами [6, 7]. СМ имеют узкий терапевтический индекс, стимулируют секрецию инсулина независимо от уровня глюкозы в сыворотке крови, что может приводить к частому развитию гипогликемии, в том числе тяжелой, особенно после пропуска приема пищи, физических упражнений или приема СМ в большой дозе. Глипизид, глимепирид и гликлазид связаны с более низкой частотой гипогликемии по сравнению с глибенкламидом. Поскольку СМ связываются с белками плазмы с высоким сродством, риск гипогликемии увеличивается, когда определенные лекарства вытесняют СМ из их участков связывания с белками плазмы. Следовательно, имеется целый ряд широко

используемых ЛП, которые могут усилить гипогликемию на фоне использования ЛП СМ, в ряде случаев вплоть до развития гипогликемической комы. К неполному перечню таких ЛП можно отнести миконазол, флуконазол, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов и другие [5]. Значимый риск усиления гипогликемии отмечается при совместном применении с алкоголем.

ЛП СМ способствуют увеличению веса. За период использования ЛП СМ были получены неоднозначные данные в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Испытание UGDP показало повышенный риск смертности при приеме толбурамида. Глимепирид (ПКИ CAROLINA) и гликлазид с замедленным высвобождением (ПКИ ADVANCE) не связан с повышенным сердечно-сосудистым риском [8]. В отношении других представителей СМ исследования по сердечно-сосудистому риску не проводились. Все вышеперечисленные данные обосновывают выбор фармакотерапии СД 2-го типа не в пользу ЛП СМ все большему количеству пациентов.

В настоящее время борьба с гипергликемией не является единственной целью фармакотерапии пациентов с СД 2-го типа. Учитывая тот факт, что пациент с СД 2-го типа имеет значимо большие риски развития макро- и микрососудистых осложнений по сравнению с пациентом без диабета, при выборе оптимального ЛП учитываются его возможные кардиопротективные и нефропротективные свойства.

Более 40 лет назад физиологи установили, что инсулин не является единственным субстратом, стимулирующим выброс инсулина в портальный кровоток. Более выраженная секреция инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы (в сравнении с ответом на внутривенное введение эквивалентного количества глюкозы) опосредуется инкретинами: глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) и глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП), оказывающими прямое стимулирующее действие на I фазу инсулиновой секреции. Известно, что за счет инкретин у здоровых людей вырабатывается до 50–70% от суточной дозы инсулина. После приема пищи концентрация ГПП-1 в крови повышается в 2–3 раза [2, 9].

Рецепторы к ГПП-1 есть в разных органах, поэтому, кроме стимуляции выработки инсулина, активация рецепторов к ГПП-1 приводит к проявлению экстрапанкреатических эффектов гормона. Основным эффектом ГПП-1 является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. В доклинических исследованиях показано, что ГПП-1 также может увеличивать массу β-клеток за счет стимуляции их регенерации, пролиферации и угнетения апоптоза. Воздействуя на α-клетки поджелудочной железы, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как натощак, так и после приема пищи, что приводит к угнетению печеночного глюконеогенеза и снижению концентрации глюкозы в крови натощак. Прямое действие гормона на центры гипоталамуса, регулирующие потребление пищи и усиливающие чувство насыщения, позволяет использовать препараты группы агПП-1 для лечения ожирения без нарушений углеводного обмена [9].

В исследованиях было установлено, что ГПП-1 оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, включая мягкое снижение систолического артериального давления, улучшение функции желудочков сердца после острой ишемии миокарда или при дилатационной кардиомиопатии.

Часть кардиопротективных эффектов инкретина опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой этот жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез.

ГПП-1 мягко влияет на липидный спектр, снижая продукцию свободных жирных кислот, уровень триглицеридов и атерогенных липопротеинов, повышая уровень антиатерогенных фракций липопротеинов. Доказана способность ГПП-1 ослаблять проявления системного воспаления и иммунные реакции [9].

Благодаря расширению понимания патофизиологии СД 2-го типа в клиническую практику были внедрены два новых класса сахароснижающих препаратов, чье действие связано с эффектами инкретинов, – агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4).

При СД 2-го типа имеет место относительное снижение функционального потенциала инкретинов и, соответственно, замедленная и недостаточная по силе и по времени инсулиновая секреция, что влияет на уровень постпрандиальной глюкозы, глюкозотоксичность в отношении поджелудочной железы и других органов с развитием микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Применение аГПП-1 позволяет компенсировать снижение инкретинового эффекта при СД 2-го типа. Добавление аГПП-1 к терапии пероральными сахароснижающими препаратами обеспечивает лучший гликемический контроль, чем интенсификация сахароснижающей терапии с помощью препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, глинидов, ингибиторов альфаглюкозидазы и ингибиторов ДПП-4, сопоставимый с контролем гликемии на терапии базальным инсулином или готовыми смесями инсулина.

Риск гипогликемии при применении аГПП-1 значимо ниже, чем при применении производных сульфонилмочевины, глинидов, базального инсулина и готовых смесей инсулинов. Препараты класса аГПП-1 также оказывают другие эффекты, типичные для ГПП-1: глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка, снижение потребления пищи, улучшение функции левого желудочка и снижение артериального давления [9].

Ингибиторы ДПП-4 (глиптины)

Фермент ДПП-4 представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, широко экспрессирующийся во многих тканях, включая иммунные клетки, почки, печень, поджелудочную железу, жировые клетки. Механизм влияния на метаболизм глюкозы и инсулина сериновой протеазы ДПП-4 опосредован расщеплением и инактивацией ГПП-1 и ГИП, что в конечном итоге приводит к снижению постпрандиальной секреции инсулина [2].

Механизм действия иДПП-4 заключается в поддержании уровня эндогенного ГПП-1 за счет ингибирования активности фермента ДПП-4, участвующего в разрушении эндогенного ГПП-1. Таким образом, использование иДПП-4 сопровождается поддержанием физиологической концентрации ГПП-1 в организме и его инсулинотропного действия.

Согласно исследованиям, ДПП-4 играет роль в регулировании метаболизма, аппетита и расхода энергии тела. Было обнаружено, что аномальная экспрессия

и активность ДПП-4 связаны с возникновением гипергликемии и увеличением индекса массы тела, что означает, что этот фермент может способствовать развитию таких заболеваний, как СД 2-го типа и ожирение, опосредуя воспаление и резистентность к инсулину в жировой ткани [10].

Ингибиторы ДПП-4 (глиптины) относятся к классу инкретиномиметиков. Ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин широко доступны во всем мире, тогда как анаглиптин, гемиглиптин и тенелиптин используются преимущественно в азиатских странах. В Республике Беларусь зарегистрированы ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин.

К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупномасштабных исследований о сердечно-сосудистых эффектах иДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа с разным уровнем ССР: саксаглиптин (исследование SAVOR-TIMI 53), алоглиптин (исследование EXAMINE), ситаглиптин (исследование TECOS), линаглиптин (исследование CARMELINA и исследование CAROLINA). Применение ни одного из иДПП-4 не сопровождалось значительным улучшением прогноза в отношении сердечно-сосудистых событий в этих популяциях [6].

Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2 (глифлозины))

Глюкозные транспортеры представляют собой большую группу мембранных белков, осуществляющих перенос глюкозы через мембрану клеток различных органов и тканей. НГЛТ-2 селективно экспрессируется в почках и отвечает за реабсорбцию 90% глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Оставшиеся 10% глюкозы из первичной мочи реабсорбируются посредством транспортеров глюкозы 1-го типа (НГЛТ-1), находящихся дистальнее. У пациентов с СД 2-го типа повышенное содержание глюкозы в крови и моче увеличивает экспрессию и активность НГЛТ-2, емкость почечного транспорта глюкозы возрастает, а почечный порог глюкозы повышается. Таким образом, повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, способствующим поддержанию хронической гипергликемии при СД 2-го типа [6].

Опубликованы результаты пяти исследований, оценивавших сердечно-сосудистые исходы, в которых изучались различные иНГЛТ-2:

- EMPAREG OUTCOME – эмпаглифлозин (снижение риска развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, снижение частоты госпитализаций вследствие сердечной недостаточности, значимое снижение показателя общей смертности на 32%);
- CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) – канаглифлозин (снижение на 14% трехкомпонентной первичной конечной точки MACE, увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности);
- DECLARE-TIMI 58 – дапаглифлозин (снижение частоты развития сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие сердечной недостаточности, снижение прогрессирования патологии почек независимо от наличия атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы или анамнеза сердечной недостаточности);
- VERTIS CV – эртуглифлозин;
- SOLOIST-WHF – сотаглифлозин.



Результаты этих исследований указывают на высокий потенциал класса иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, сотаглифлозина и в меньшей степени эртуглифлозина) в снижении сердечно-сосудистого риска при их назначении у пациентов с СД 2-го типа.

Ингибиторы НГЛТ-2 имеют ряд преимуществ:

- уменьшают как тощаковую, так и постпрандиальную гипергликемию;
- механизм действия не зависит от функции β -клеток и пути выведения инсулина;
- низкий риск гипогликемии;
- уменьшают перегрузки объемом, АД, уменьшают пред- и постнагрузки – кардиопротекция;
- усиливают канальцево-клубочковую обратную связь и снижают внутриклубочковое давление – нефропротекция;
- снижают вес;
- могут комбинироваться с любыми другими группами сахароснижающих препаратов.

В настоящее время, согласно современным международным рекомендациям, иНГЛТ-2 считаются терапией первой линии для распространенных заболеваний, таких как СД 2-го типа, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность, из-за их доказанной способности снижать сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость и смертность.

Несмотря на эти преимущества, иНГЛТ-2 связаны с определенными нежелательными реакциями, в частности со стороны мочеполовой системы, которые могут привести к прекращению лечения у некоторых пациентов. Профилактика этих нежелательных реакций имеет важное значение для сохранения кардио- и ренопротективных эффектов иНГЛТ-2. Однако, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в ряде случаев временно или навсегда пациенты прекращают прием иНГЛТ-2 из-за развития нежелательных реакций, лишаясь метаболических преимуществ для сердечно-сосудистой системы и почек [11].

Генитальные грибковые инфекции определенно являются основной причиной отмены иНГЛТ-2, как показано в рандомизированных клинических исследованиях и в реальных наблюдательных исследованиях. Ключевым моментом является своевременное информирование пациентов, что позволит повысить приверженность к лечению. Пациентам и их партнерам должны быть даны разъясняющие практические рекомендации по соблюдению гигиенических правил, позволяющих минимизировать риск возникновения кандидозной инфекции. К ним следует отнести важность гигиены половых органов (например, поддержание сухости половых органов, особенно после мочеиспускания), а также адекватного водного режима.

В большинстве случаев генитальные инфекции проходят после стандартной противогрибковой терапии. Острая урогенитальная инфекция и лечение местными или системными антимикотиками не требуют прекращения приема иНГЛТ-2, однако рецидивирующая форма вульвовагинального кандидоза подразумевает отмену терапии глифлозинами и обязательную консультацию гинеколога [12].

Учитывая механизм действия, иНГЛТ-2 повышают доступность глюкозы в мочевыводящих путях, которая является потенциальным субстратом для роста бактерий. По данным масштабного метаанализа, включавшего 11 состоявшихся рандомизированных клинических исследований, риск развития инфекций мочевыводящего тракта на фоне приема глифлозинов незначителен и составляет лишь 7% [13].

Возможным объяснением отсутствия реальных доказательств увеличения частоты клинически значимых инфекций мочевыводящих путей, несмотря на глюкозурию и благоприятную среду для роста бактерий, может быть увеличение скорости потока мочи в результате осмотического диуреза и натрийуреза иНГЛТ-2 – феномен принудительного смыва. Этот диуретический эффект может снизить бактериальную нагрузку и/или предотвратить подъем бактерий по мочевыводящим путям. Тем не менее были отмечены отдельные сообщения о серьезных осложнениях, таких как уросепсис, у пациентов, получавших иНГЛТ-2, особенно в случаях обструкции мочевыводящих путей или аномального потока мочи. Важно учитывать эти риски у пациентов с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря до назначения иНГЛТ-2 [14]. В группе риска мужчины с аденомой предстательной железы.

Фармакотерапия

При выборе фармакотерапии конкретному пациенту для достижения целевых значений гликемии врач очень часто вынужден использовать комбинированное лечение. Большинство групп сахароснижающих препаратов могут рационально комбинироваться между собой, за исключением совместного применения иДПП-4 и аГПП-1. Использование данных групп вместе нецелесообразно по причине их однонаправленного механизма действия.

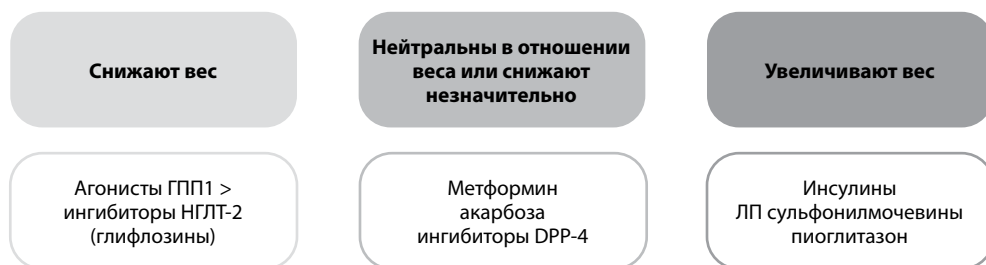
При выборе оптимальной комбинации ЛП должны учитываться основные цели, которые ставят врач и пациент: контроль гликемии и избегание гипогликемий, снижение веса, кардиопротекция, нефропротекция. Также при выборе терапии в большинстве случаев необходимо учитывать стоимость ЛП, что в ряде случаев ограничивает широкое применение дорогостоящих групп ЛП.

Сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2-го типа должна проводиться с целью снижения сердечно-сосудистого риска на основании наличия атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или тяжелого поражения органов-мишеней и оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью SCORE2-Diabetes. Приоритетный выбор ЛП в данном случае зависит от полученного риска [7]. У пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском приоритетным выбором начала фармакотерапии будет использование ЛП аГПП-1 и/или иНГЛТ-2. В случае высокого кардиоваскулярного риска помимо указанных ранее двух групп ЛП может использоваться метформин, при этом он может быть стартовым препаратом в терапии, но оптимальным будет его добавление к какому-то из назначенных ранее ЛП: аГПП-1 или иНГЛТ-2. У пациентов с низким и средним риском кардиоваскулярной патологии в качестве стартового препарата у пациентов с СД 2-го типа рекомендован метформин.

Если у пациента с СД 2-го типа уже имеется хроническая сердечная недостаточность или снижение функции почек, наиболее рекомендованными будут препараты из группы иНГЛТ-2. В данной ситуации глифлозины (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) могут быть назначены в качестве монотерапии или добавлены к любым используемым сахароснижающим ЛП.

При выборе ЛП для фармакотерапии СД 2-го типа пациенту с ожирением или избыточной массой тела необходимо учитывать влияние ЛП на вес пациента (см. рисунок).

Таким образом, при выборе оптимальной фармакотерапии пациенту с СД 2-го типа врач должен руководствоваться знаниями клинико-фармакологической



Влияние на вес пациента сахароснижающих ЛП The effect of hypoglycemic drugs on the patient's weight

характеристики ЛП, которые представлены на фармацевтическом рынке нашей страны, учитывать современные рекомендации, которые основаны на результатах клинических исследований, и при этом осуществлять персонифицированный подход к конкретному пациенту с оценкой его клинического состояния, а также социальных особенностей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diabetes. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed 16.06.2025).
2. Demidova T.Yu., Skuridina D.V. The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus. *RMZh*. 2021;(2):31–36. (in Russian)
3. Golubev S.A. Clinical and pharmacological characterization of sulfonylurea preparations: conclusions for outpatient practice. *Recipe*. 2024;27(1):98–111. DOI: 10.34883/PI.2024.27.1.002. (in Russian)
4. Burke M.A., Mutharasan R.K., Ardehali H. The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Circ Res*. 2008;102(2):164–176. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.165324.
5. General characteristics of the drug. Gliclazide. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/23_01_2593_s.pdf (accessed 16.06.2025). (in Russian)
6. Grishaev S.L., Cherkashin D.V., Salukhov V.V. et al. Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review). *Rus J Cardiol*. 2024;29(2):5689. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5689. (in Russian)
7. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
8. Riddle M.C. A Verdict for glimepiride: effective and not guilty of cardiovascular harm. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2161–2163. DOI: 10.2337/dci19-0034.
9. Gromova Yu.M., Bova A.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are leaders in reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Voen. medicina*. 2021;(4):101–105. DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.101. (in Russian)
10. Pilszyk A., Niebrzydowska M., Pilszyk Z. et al. Incretins as a potential treatment option for gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10101. DOI: 10.3390/ijms231710101.
11. Gorgojo-Martínez J.J., Górriz J.L., Cebrián-Cuenca A. et al. Clinical recommendations for managing genitourinary adverse effects in patients treated with SGLT-2 inhibitors: a multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med*. 2024;13(21):6509. DOI: 10.3390/jcm13216509.
12. Staplin N., Roddick A.J., Emberson J. et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101163. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101163.
13. Puckrin R., Saltiel M.P., Reynier P. et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):503–514. DOI: 10.1007/s00592-018-1116-0.
14. Hall V., Kwong J., Johnson D. et al. Caution advised with dapagliflozin in the setting of male urinary tract outlet obstruction. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219335. DOI: 10.1136/bcr-2017-219335.



Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Антитромботические препараты: вопросы и ответы. Акцент на антикоагулянты

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.05.2025

Принята: 23.06.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье представлена информация об антитромботических препаратах с особым вниманием к антикоагулянтам, их классификация, фармакологические свойства и основные рекомендации по использованию.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, тромбин, фибрин, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин

Ramanava I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Antithrombotic Drugs: Questions and Answers. Emphasis on Anticoagulants

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.05.2025

Accepted: 23.06.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

The article provides information about antithrombotic drugs, with special attention to anticoagulants, their classification, pharmacological properties and basic recommendations for use.

Keywords: oral anticoagulants, thrombin, fibrin, low molecular weight heparins, unfractionated heparin

Антикоагулянты – наиболее востребованная группа препаратов в клинической практике для профилактики распространения тромба в острую фазу и предупреждения ранних и поздних рецидивов венозного тромбоза в отдаленном периоде. Антикоагулянты – лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет

воздействия на плазменные факторы свертывания крови. Антикоагулянты в основном тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин [1]. Они также усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Антикоагулянты делятся на две группы:

1. Препараты прямого действия:
 - зависящие от антитромбина III: селективные ингибиторы Ха и IIa факторов: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия); селективные ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс натрия); гепариноиды (сулодексид);
 - независимые от антитромбина III (прямые ингибиторы тромбина) – бивалирудин;
 - пероральные антикоагулянты: прямые ингибиторы IIa фактора (дабигатран этексилат), прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).
2. Препараты непрямого действия:
 - производные кумарина (варфарин, аценокумарол, бисгидроксикумарол и др.);
 - производные индандиона (фениндион).

Чем отличаются низкомолекулярные гепарины от нефракционированного гепарина?

- Дозонезависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1–2 раза в сутки.
- Высокая биодоступность (более 90%) при подкожном введении (биодоступность для НФГ при подкожном введении составляет не выше 20%).
- Низкая связь с белками плазмы, что позволяет сохранить антикоагулянтную активность при введении небольших доз.
- Почечный клиренс косвенно пропорционален молекулярной массе, поэтому коррекция дозы чаще всего требуется при хронической болезни почек 4–5-й стадии.
- Низкая частота развития тромбоцитопении.
- Отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле показателей свертывающей системы.

Являются ли НМГ взаимозаменяемыми?

Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, так как обладают различными фармакокинетическими параметрами вследствие того, что количество фармакологически активного материала в различных препаратах варьирует из-за особенностей производственного процесса. НМГ имеют разный физический и химический состав, что приводит к различиям в биологической активности, и проводимые клинические исследования, согласно специфическим показаниям каждого препарата, учитывают оптимальный дозовый режим.

Какие антикоагулянты можно назначать без решения врачебного консилиума в стационарных условиях (вне отделений анестезиологии и реанимации)?

На основании Республиканского формуляра лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.) без решения врачебного консилиума в стационарных условиях

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия, включенные в Республиканский формуляр лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.)
The main properties of direct-acting oral anticoagulants included in the Republican Drug Formulary (No. 91 dated May 15, 2024)

Свойство	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксабан
Форма выпуска	Капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг	Таблетки 2,5 мг и 5 мг	Таблетки 2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Влияние пищи на биодоступность	Не влияет	Не влияет	Увеличивает биодоступность доз 15 и 20 мг
Пик концентрации в крови после приема внутрь	Через 1–2 ч.	Через 3–4 ч.	Через 2–4 ч.
Выведение почками	80%	27%	35%
Противопоказания	Клиренс креатинина менее 30 мл/мин; печеночная недостаточность; активное кровотечение	Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность	Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения
Взаимодействия	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина и CYP3A4	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина и CYP3A4

(вне отделений анестезиологии и реанимации) можно рекомендовать НФГ и варфарин; другие антикоагулянты – НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия), пероральные антикоагулянты прямого действия (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан) назначаются по решению врачебного консилиума.

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия, включенные в Республиканский формуляр лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.), представлены в таблице.

Какими являются показания к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия?

Показания к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия: раннее лечение стабильных пациентов и длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий, профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, а также вторичная профилактика сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда (только низкие дозы ривароксабана в дополнение к антиагрегантам) [2, 4].

Какие факторы влияют на выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина?

Противосвертывающее действие варфарина наблюдается через 36–72 ч. от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день

от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней.

На выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина могут влиять различные факторы, в том числе генетические, диетические, а также взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В качестве главного лабораторного показателя в оценке антикоагулянтного эффекта варфарина используется международное нормализованное отношение (МНО) [3]. На основе текущего значения МНО имеется возможность индивидуализировать дозу, в том числе при изменении состояния пациента или фармакотерапии.

Коррекция гипокоагуляции на фоне применения антикоагулянтов

К настоящему времени созданы антитоты к антикоагулянтам, позволяющие добиться быстрого восстановления нормальных коагулологических показателей плазмы крови:

- специфический для дабигатрана этексилата препарат идаруцизумаб;
- класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора, – андексанет альфа;
- универсальный антидот, связывающий НФГ и НМГ, а также ингибиторы IIa и Ха факторов, – цирапарантаг.

Например, купирование эффекта дабигатрана этексилата проводится с помощью внутривенной инфузии раствора идаруцизумаба в дозе 5 г. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизумаба показана внутривенная трансфузия свежезамороженной плазмы в дозе 15–20 мл/кг или инфузия коагуляционного фактора (II, VII, IX, X) в комбинации с протромбиновым комплексом (ПК) в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением инфузии транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг при наличии у пациента выраженного кровотечения.

При отсутствии андексанета альфа эффекты ривароксабана и апиксабана купируются внутривенной трансфузией свежезамороженной плазмы в дозе 15–20 мл/кг или инфузией коагуляционного фактора (II, VII, IX, X) в комбинации с ПК в дозе 50 МЕ/кг с возможной инфузией транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг при наличии у пациента выраженного кровотечения.

При отсутствии цирапарантага купирование эффекта НФГ проводится с использованием раствора протамина сульфата, который вводится в виде медленного внутривенного болюса (в течение 1–3 мин.) в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) выполняется инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ. Раствор протамина сульфата ингибирует не более 50% активности НМГ и вводится внутривенно в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ с последующим повторным введением в дозе 0,5 мг на 100 анти-Ха НМГ. Рекомендуется также внутривенная инфузия концентрата протромбинового комплекса или трансфузия свежезамороженной плазмы из расчета 15–20 мл/кг. Купирование эффекта фондапаринукса, введенного подкожно, проводится с использованием

внутривенной инфузии активированного VII фактора свертывания, режим дозирования зависит от тяжести и локализации кровотечения, клинического состояния пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ovchinnikov Yu.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Modern aspects of thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Clinical Medicine*. 2021;99(1):6–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14> (in Russian)
2. Povetkin S.V., Levashova O.V., Luneva Yu.V., et al. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases using antithrombotic drugs. Kursk: KSMU, 2019; 193 p. (in Russian)
3. Prasolov N.V., Shulutko E.M., Bulanov A.Yu., et al. Emergency treatment of bleeding in patients taking warfarin. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2015;60(2):72–76. (in Russian)
4. Morozov Yu.A., Charnaya M.A., Isaeva A.M. Oral anticoagulants and chronic kidney disease (literature review). *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;6:92–95. (in Russian)