

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

РЕЦЕПТ

2025, том 28, № 4

International Scientific–Practical Journal for General Practitioners and Family Doctors

Prescription

2025 Volume 28 Number 4



Христиан Эйкман
(1858—1930)



Нидерландский врач-патолог.
Продemonстрировал, что недостаток ряда специфических веществ в некоторых пищевых продуктах приводят к сложным физическим заболеваниям. Его эксперимент привел к открытию витаминов. Нобелевская премия 1929 года.

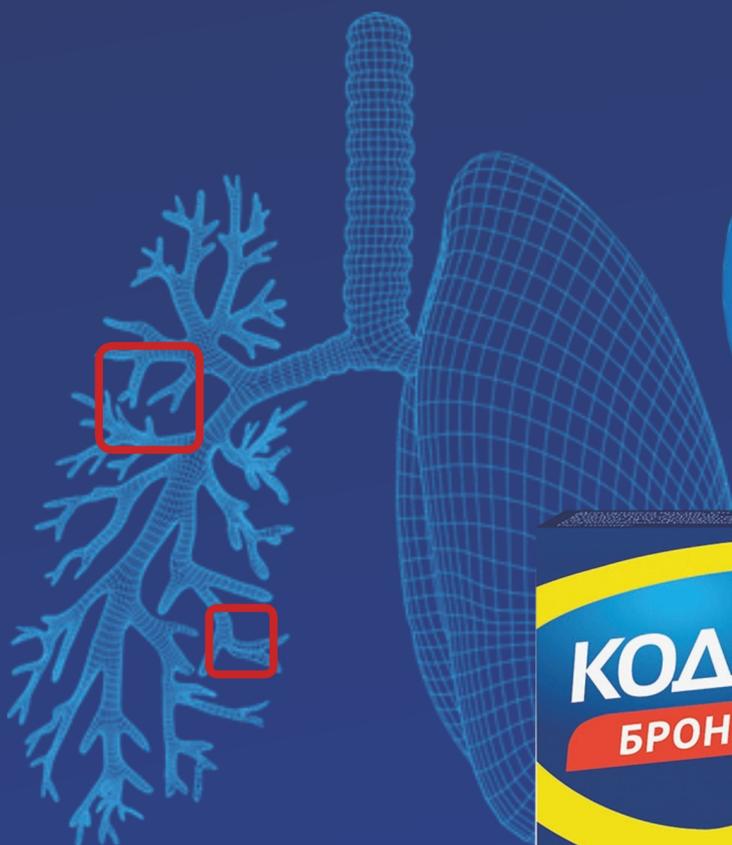
ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

КОДЕЛАК БРОНХО

БОРЕТСЯ С КАШЛЕМ И ЕГО ПРИЧИНАМИ



Активен
уже через

30
минут³



- Выводит мокроту
- Помогает очищать бронхи
- Уменьшает воспаление

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

Реклама. Имеются противопоказания и побочные действия.

Применение во время беременности, лактации и в возрасте до 18 лет противопоказано.

Коделак Бронхо. Производитель: ОАО "Фармстандарт-Лексредства", РФ.

Не рекомендуется применять без врачебного назначения более 4–5 дней

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2025, том 28, № 4

2025 Volume 28 Number 4

Основен 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:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
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: 29.08.2025
Формат 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 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 №3820000006490 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 "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
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 29.08.2025
Format 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 mm)
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 физиотерапии; 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, № 4

2025 Volume 28 Number 4

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Russia

Журнал зарегистрирован

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

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Адрес редакции и издателя:

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

Editorial and Publisher Address:

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

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Подписка

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

Subscription

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

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

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

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

Подписано в печать: 29.08.2025

Дата выхода в свет: 19.09.2025

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

+16

Sent for the press 29.08.2025

Release date 19.09.2025

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

Litho

+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.

Printed in printing house

© «Рецепт»

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

© "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 Phthysiology; 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, Professor 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. Shchavelva, 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.

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

12 августа 2025 г. утверждено постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 75 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 января 2024 г. № 19 "О порядке обеспечения граждан Республики Беларусь лекарственными средствами, не включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств"».

В соответствии с частью пятой статьи 38 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении» (далее – Закон) в редакции Закона Республики Беларусь от 25 октября 2023 г. № 308-3 «Об изменении законов по вопросам здравоохранения» при заболеваниях, которые включены в перечень, устанавливаемый Министерством здравоохранения, при оказании медицинской помощи по жизненным показаниям граждане Республики Беларусь в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, обеспечиваются за счет средств республиканского и (или) местных бюджетов иными лекарственными средствами в порядке, установленном Министерством здравоохранения.

Первоначально в постановление № 19 от 31.01.2024 было включено 83 заболевания с кодом по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра.

Постановлением № 75 от 12 августа 2025 г. предусматривается дополнение перечня заболеваний при оказании медицинской помощи по жизненным показаниям, при которых граждане Республики Беларусь в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, обеспечиваются иными лекарственными средствами за счет средств республиканского и (или) местного бюджетов, а также порядок такого обеспечения. В частности, были включены следующие нозологические единицы: «Другой уточненный сепсис А41.8»; «Сепсис неуточненный А41.9»; «Инфекции, вызванные вирусом герпеса [herpes simplex] В00»; «Цитомегаловирусная болезнь (CMV-инфекция, резистентная форма) В25»; «Аспергиллез В44»; «Оппортунистические микозы В48.7»; «Другие уточненные бактериальные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках В96. В96.0–В96.8»; «Саркомы костей и мягких тканей С22.4. С38. С40–С41. С47–С49. С76»; «Нейробластома, рецидивы и прогрессирование. Нейробластома, высокая группа риска С38. С47–С48. С74. С76»; «Малоклеточная лимфома В-клеток С83.0»;



«Лимфома клеток мантии С83.1»; «Лимфобластная (диффузная) лимфома С83.5 (проведение CAR-T клеточной терапии, осложнение синдром высвобождения цитокинов)»; «Макроглобулинемия Вальденстрема С88.0»; «Острый миелобластный лейкоз С92.0 (рецидивирующий или рефрактерный CD33-позитивный)»; «Феохромоцитомы D35.0»; «Новообразование неопределенного или неизвестного характера соединительных и других мягких тканей (гигантоклеточная опухоль головчатой и трапецевидной костей правой кисти) D48.1»; «Гемолитико-уремический синдром D59.3»; «Другие неуточненные гемолитические анемии D59.4»; «Вторичная тромбоцитопения D69.5»; «Тромбоцитопения неуточненная D69.6»; «Чистая гиперхолестеринемия (семейная гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия Фредриксона, тип IIa, гипер-бета-липопротеинемия, гиперлипидемия, группа A, гиперлипопротеинемия с липопротеинами низкой плотности) E78.0»; «Синдром лизиса опухоли E88.3»; «Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов G40.4»; «Наследственные ретинальные дистрофии. Пигментный ретинит H35.5»; «Другие уточненные ретинальные нарушения. Врожденный амавроз Лебера H35.8»; «Нестабильная стенокардия I20.0»; «Острый инфаркт миокарда I21.0–I21.9»; «Повторный инфаркт миокарда I22.0–I22.9»; «Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда I24.0»; «Острый и подострый эндокардит I33»; «Острый и подострый инфекционный эндокардит I33.0»; «Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках J15»; «Веноокклюзионная болезнь печени K76.5»; «Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых M06.1»; «Идиопатическая подагра M10.0»; «Полиммиозит, осложненный туморальным кальцинозом M33.2»; «Миозит оссифицирующий прогрессирующий M61.1»; «Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период O99.1»; «Туберозный склероз Q85.1».

Для принятия решений о включении заболеваний, предложенных главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения, на заседаниях Республиканской формулярной комиссии рассматривались сведения по клинико-экономическому обоснованию необходимости включения: информация, подтверждающая значимость заболевания – целевая категория пациентов, уровень заболеваемости (для редких заболеваний – с указанием количества пациентов, наличие регистра), летальности, риск потери трудоспособности; количество пациентов, нуждающихся в оказании

медицинской помощи по жизненным показаниям в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств; лекарственные средства, включенные в Республиканский формуляр лекарственных средств, предназначенные для лечения пациентов с заявленной нозологией; сведения о лекарственных средствах и лекарственных формах, не включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, в том числе наличие/отсутствие государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) или регистрации (подтверждения регистрации) в Республике Беларусь и в едином реестре Евразийского экономического союза, продолжительность применения и стоимость лечения предлагаемым лекарственным средством, а также лекарственным(-и) средством(-ами), включенным(-и) в Республиканский формуляр лекарственных средств. Кроме того, рассматривались любые дополнительные сведения, обосновывающие необходимость включения нозологии в перечень заболеваний при оказании медицинской помощи пациентам по жизненным показаниям в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, включая опыт применения в Республике Беларусь.

Принятие постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 75 от 12 августа 2025 г. «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 января 2024 г. № 19 "О порядке обеспечения граждан Республики Беларусь лекарственными средствами, не включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств"», безусловно, позволит улучшить качество медицинской помощи пациентам по жизненным показаниям и доступность использования лекарственных средств с лучшим терапевтическим эффектом.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Клиническая фармакология

Романова И.С., Врублевская Л.Ч.
Клинико-фармакологические аспекты антикоагуляции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе: актуальность, стратегии и регламентация410

Скельян Е.Н.

Клинико-фармакологические аспекты применения противовирусных и иммуностропных препаратов при респираторных инфекциях421

Терапия

Масько М.В.
Наследственные тромбофилии: современное состояние проблемы и возможности лечения прямыми оральными антикоагулянтами436

Авдей Г.М.

Эпидемиология боли у женщин среднего возраста и возможности коррекции450

Рыбак Р.Ф., Петрова Л.Г.

Клинический опыт лечения воспалительно-аллергических заболеваний полости носа в оториноларингологии460

Шишко Е.И.

Преимущества Вилдаглиптина в лечении сахарного диабета 2-го типа у пациентов с хронической болезнью почек469

Оригинальные исследования

Кенденков О.И., Гавриленко Л.Н.
Использование антибактериальной терапии резерва в условиях роста резистентности476

Богуш Л.С., Дюсьмикеева М.И., Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Суркова Л.К., Николенко Е.Н., Иванова А.Л., Романейко А.Ю., Мановицкая В.О.
Клинические и микробиологические аспекты диагностики микобактериоза легких, вызванного нетуберкулезными микобактериями не *Mycobacterium avium complex*482

Мазуркевич С.А., Бова А.А.
Клиническое значение КТ-паттернов в диагностике посткоронавирусных изменений в легких492

Сайфулдин Али Найеф, Мохаммад Абдул Гафур Мохаммад, Мохаммед А. Аль Анссари, Кутайба М. Давуд, Асаад А. Халаф, Абдуламир А. Хамид, Али Хазаал Джумаа, Ахмед Альшеверед
Индекс массы тела и риск рака у пациентов онкологического и гематологического центра Басры: исследование «случай – контроль»508

Клинический случай

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Ялонецкий И.З.
Агранулоцитоз как осложнение тиреостатической терапии: клинический случай519

Clinical pharmacology

Romanova I., Vrublevskaya L.
Clinical and Pharmacological Aspects
of Anticoagulation in Patients
with End-Stage Chronic Kidney Disease
on Program Hemodialysis:
Relevance, Strategies and Regulation411

Skepyan E.
Clinical and Pharmacological Aspects
of the Use of Antiviral and Immunotropic
Drugs in Respiratory Infections421

Therapy

Masko M.
Inherited Thrombophilia:
Current State of the Problem
and Treatment Options
with Direct Oral Anticoagulants437

Audzei H.
Epidemiology of Pain
in Middle-Aged Women
and Possibilities of Correction450

Rybak R., Petrova L.
Clinical Experience in the Treatment
of Inflammatory-Allergic
Diseases of the Nasal Cavity
in Otolaryngology461

Shyshko E.
The Benefits of Vildagliptin
in the Treatment of Type 2
Diabetes in Patients with Chronic
Kidney Disease469

Original research

Kendenkov O., Gavrilenko L.
The Use of Reserve
Antibacterial Therapy
Amid Increasing Resistance477

*Bohush L., Dziusmikeyeva M.,
Davidovskaya A., Ruzanau D.,
Surkova L., Nikolenka E., Ivanova A.,
Ramaneika H., Manavitskaya V.*
Clinical and Microbiological Aspects
of Diagnostics of Pulmonary
Mycobacteriosis caused
by Non-Tuberculous Mycobacteria
Other than Mycobacterium
Avium Complex483

Mazurkevich S., Bova A.
CT Signs and Patterns
of Postcoronavirus Lung Damage493

*Saifuldeen Ali Nayyef,
Mohammad Abdul Ghafoor Mohammad,
Mohammed A. Al anssari,
Qutaiba M. Dawood, Asaad A. Khalaf,
Abdulameer A. Hameed, Ali Khazaal Jumaa,
Ahmed Alshewered*
BMI and Cancer Risk in Basrah Oncology
and Haematology Centre Patients:
A Case-Control Study506

Clinical case

Kalenchic T., Kabak S., Yalonetski I.
Agranulocytosis as a Complication
of Thyrostatic Therapy:
a Case Report520



Романова И.С.¹✉, Врублевская Л.Ч.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Лидская центральная районная больница, Лида, Беларусь

Клинико-фармакологические аспекты антикоагуляции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе: актуальность, стратегии и регламентация

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Врублевская Л.Ч.; концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование – Романова И.С.

Подана: 28.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье представлены подходы к антикоагуляции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в программном гемодиализе, на основании национального клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 2 августа 2021 г. № 93, Клинических рекомендаций Российской Федерации 2024 г. «Хроническая болезнь почек у взрослых», общей характеристики лекарственных препаратов из группы антикоагулянтов прямого действия (нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины

Romanova I.¹✉, Vrublevskaya L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Lida Central District Hospital, Lida, Belarus

Clinical and Pharmacological Aspects of Anticoagulation in Patients with End-Stage Chronic Kidney Disease on Program Hemodialysis: Relevance, Strategies and Regulation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material, processing, writing of text, editing – Vrublevskaya L.; concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing – Romanova I.

Submitted: 28.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

The article presents approaches to anticoagulation in patients with end-stage chronic kidney disease requiring programmed hemodialysis based on the national clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with stage 5 chronic kidney disease using programmed hemodialysis", approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 2, 2021 No. 93, Clinical Guidelines of the Russian Federation 2024 "Chronic Kidney Disease in Adults", general characteristics of drugs from the group of direct-acting anticoagulants (unfractionated heparin and low molecular weight heparins).

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, unfractionated heparin, low molecular weight heparins

Глобальное бремя хронической болезни почек и роль заместительной терапии

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой одну из наиболее значимых проблем современного здравоохранения, характеризующуюся неуклонным ростом распространенности и высокой смертностью. Терминальная стадия ХБП, определяемая как необратимая потеря почечной функции со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м², требует пожизненной заместительной почечной терапии (ЗПТ) для поддержания жизнедеятельности. Среди методов ЗПТ программный гемодиализ (ГД) остается наиболее распространенным и технологически доступным методом во всем мире, включая Республику Беларусь. Актуальность гемодиализа для этой категории пациентов невозможно переоценить – это жизне-сохраняющая терапия, компенсирующая ключевые функции утраченных почек:

- детоксикация – эффективное удаление уремических токсинов (мочевина, креатинин), избытка электролитов (калий, фосфор), средних молекул (бета-2-микроглобулин) и других соединений, накапливающихся при уремии;

- коррекция водного баланса – устранение гипергидратации и связанных с ней осложнений – артериальной гипертензии, отеков (периферических, внутренних), острой левожелудочковой недостаточности (отека легких);
- коррекция электролитных нарушений – нормализация уровней калия, натрия, кальция, фосфора;
- коррекция кислотно-щелочного равновесия – устранение метаболического ацидоза;
- стабилизация гомеостаза (позволяет контролировать уремические симптомы, улучшить качество жизни и создать условия для возможной трансплантации почки).

Выделяют следующие стадии ХБП: I (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²), II (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²), IIIa (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²), IIIb (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²), IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), V (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) [1].

Последняя стадия относится к терминальной почечной недостаточности (ТПН), патологическому состоянию, характеризующемуся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² [11]. При V стадии пациенты при отсутствии противопоказаний переводятся на гемодиализ и/или им проводится трансплантация почек.

ГД остается основным методом заместительной почечной терапии у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Показания для начала программного гемодиализа (основные):

- общие признаки эндотоксикоза – слабость, недомогание, тошнота, рвота, головная боль, субфебрильная температура тела, нестабильная центральная гемодинамика;
- угрожающие жизни электролитные нарушения – тяжелая гиперкалиемия (K^+ >6,5 ммоль/л), не поддающаяся консервативной терапии;
- рефрактерная гипергидратация – выраженные периферические и/или полостные отеки, признаки застойной сердечной недостаточности или отека легких, рефрактерные к диуретической терапии;
- нарушения азотистого метаболизма – мочевины сыворотки крови свыше 30 ммоль/л, креатинин свыше 0,7 ммоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину ниже 10 мл/мин (у пациентов с сахарным диабетом и детей – ниже 15 мл/мин), даже при отсутствии выраженных симптомов, с целью профилактики тяжелых осложнений;
- развитие декомпенсированного метаболического ацидоза – pH капиллярной крови менее 7,35, стандартный бикарбонат (SB) – ниже 20 ммоль/л, дефицит буферных оснований (BE) – меньше 10 ммоль/л;
- угрожающие клинические проявления в виде отека головного мозга и легких, уремическое коматозное или предкоматозное состояние [2].

Патофизиология тромбообразования в диализном контуре: взгляд на проблему

Одной из ключевых проблем, напрямую влияющих на эффективность и безопасность процедуры гемодиализа, является тромбообразование в экстракорпоральном контуре. Этот процесс является результатом сложного взаимодействия множества факторов.

Контактная активация гемостаза. Это первичный и наиболее значимый механизм. При контакте крови с синтетическими поверхностями диализного контура

(материалы мембран, трубок) происходит немедленная адсорбция белков плазмы (фибриноген, фактор XII, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин). Активация фактора Хагемана (XII) запускает внутренний путь свертывания крови (каскад активации факторов XI, IX, VIII, X) и систему калликреин-кининов (активация компонента, воспалительная реакция). Активированный фактор XII (XIIa) также способствует активации тромбоцитов.

Активация и адгезия тромбоцитов. Чужеродные поверхности контура и возникающие при прохождении крови сдвиговые напряжения (турбулентность) приводят к активации тромбоцитов. Они изменяют форму, адгезируют к поверхности контура и мембраны, выделяют содержимое гранул (АДФ, тромбоксан А₂, фактор Виллебранда, фактор V, фибриноген), что усиливает их агрегацию и формирование первичной тромбоцитарной пробки. Уремия сама по себе вызывает дисфункцию тромбоцитов (чаще гипоагрегацию *in vivo*), однако в условиях экстракорпоральной циркуляции контактная активация преобладает, приводя к прокоагулянтному состоянию в контуре.

Активация плазменного каскада коагуляции. Контактная активация и высвобождаемые тромбоцитами прокоагулянты приводят к генерации тромбина (IIa) – ключевого фермента свертывания. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, формируя стабильный тромб. У пациентов с ХБП могут наблюдаться изменения в уровне факторов свертывания (например, повышение фибриногена, фактора VIII, фактора Виллебранда), что также способствует тромбогенности.

Гемодинамические факторы. Стаз крови в областях контура с низкой скоростью потока (например, в венозной камере диализатора, местах изгибов трубок) способствует накоплению активированных факторов свертывания и тромбоцитов, облегчая формирование сгустка. Гемоконцентрация вследствие ультрафильтрации повышает концентрацию клеточных элементов и прокоагулянтных белков в контуре.

Системное воспаление. Хроническое воспаление, характерное для уремии и усугубляемое контактом крови с чужеродной поверхностью, способствует эндотелиальной дисфункции и создает прокоагулянтный фон.

Последствия тромбообразования в контуре:

- снижение эффективности диализа. Тромбы закупоривают поры мембраны и просвет капилляров диализатора, резко уменьшая активную поверхность диффузии и конвекции. Это приводит к неадекватной очистке крови (низкий Kt/V, снижение клиренса мочевины, креатинина, фосфатов) и недостаточной ультрафильтрации;
- потеря контура. Необходимость преждевременной замены диализатора и/или линий до окончания запланированной процедуры, что увеличивает стоимость лечения, трудозатраты и риск инфицирования;
- потеря крови пациента. Значительный объем крови (100–200 мл и более) остается в затромбированном контуре и не возвращается пациенту, усугубляя анемию – частую и тяжелую проблему у диализных пациентов;
- риск микроэмболий. Хотя клинически значимая тромбоэмболия легочной артерии при ГД встречается редко, микротромбы могут попадать в кровоток пациента.

Таким образом, адекватная и безопасная антикоагуляция экстракорпорального контура является абсолютно необходимым условием для проведения эффективного,

беспрерывного и безопасного сеанса гемодиализа [3]. Поддержание полной проходимости экстракорпорального контура во время сеансов гемодиализа является необходимым условием для оптимального качества ГД.

Для предотвращения тромбоза в диализном контуре используются различные антикоагулянты.

Нефракционированный гепарин (НФГ) – гетерогенная смесь сульфатированных гликозаминогликанов с молекулярной массой от 3000 до 30 000 Да. НФГ остается самым распространенным антикоагулянтом при проведении сеансов заместительной почечной терапии. В соответствии с клинико-фармакологической характеристикой НФГ действие препарата развивается быстро в сравнении с низкомолекулярными гепаринами (НМГ), период полувыведения НФГ короче и зависит от вводимой дозы [4].

Антикоагулянтные свойства НФГ связаны с его способностью активировать анти-тромбин III – естественный антикоагулянт, связывающий прежде всего факторы IIa и Xa, но воздействующий и на другие факторы (IXa, XIa). В отличие от НФГ, НМГ имеют значительно бóльшую активность в отношении фактора X. Отношение активности анти-Xa к анти-IIa является одной из характеристик различных НМГ и определяет их антитромботическое действие (меньшее воздействие на активность тромбина (IIa) позволяет рассчитывать на меньшую выраженность серьезных геморрагических осложнений).

НФГ метаболизируется печенью и в виде неактивных метаболитов выводится с мочой, тогда как НМГ зависят от почечного клиренса [4]. Следовательно, при почечной недостаточности применение НМГ может привести к более выраженному антикоагулянтному эффекту. Тем не менее метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что применение НМГ при проведении гемодиализа ассоциировалось с меньшим, чем НФГ, количеством эпизодов кровотечений [5]. Предположительно, НМГ меньше связываются с тромбоцитами и это приводит к меньшей дисфункции тромбоцитов [3]. Более того, отмечено, что применение НМГ приводит лишь к преходящему снижению ингибитора активатора плазминогена-1 и тромбомодулина, в то время как НФГ приводил к заметному истощению их запасов, что может быть причиной развития нежелательной гиперкоагуляции и риска тромбообразования [6].

Риски нежелательных эффектов, которые необходимо учитывать при применении НФГ для проведения программного гемодиализа: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, потеря костной массы, гиперкалиемия (за счет уменьшения секреции альдостерона надпочечниками), гипертриглицеридемия (активирует фермент липопротеинлипазу).

Введение НФГ контролируют по показателю увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Считается, что в начале диализа удлинение должно составлять 80% от исходной величины (25–40 секунд), в конце сеанса – 40% [3].

НМГ получают путем контролируемой деполимеризации НФГ (химической или ферментативной). Они имеют меньшую молекулярную массу (средняя 4000–5000 Да, диапазон 2000–8000 Да). Основным механизмом действия – связывание с АТ III и преимущественное ингибирование фактора Xa. Способность ингибировать тромбин (IIa) значительно ниже, чем у НФГ, так как для инактивации тромбина требуется образование тройного комплекса (гепарин – АТ III – тромбин), что возможно только при длине

цепи гепарина не менее 18 сахаридных единиц (что характерно для более длинных, «высокомолекулярных» фракций НФГ).

В Республике Беларусь зарегистрированы и включены в Республиканский формуляр лекарственных средств и Перечень основных лекарственных средств следующие НМГ: эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и фондапаринукс [7, 8].

У НМГ перед НФГ имеется ряд преимуществ:

1. Более предсказуемая фармакокинетика. Благодаря меньшей молекулярной массе НМГ имеют более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), меньшую связь с белками плазмы и эндотелиальными клетками, меньшую вариабельность антикоагулянтного ответа между пациентами. Вследствие этого имеется возможность применения фиксированных весовых доз НМГ без обязательного рутинного мониторинга у большинства пациентов.
2. Удобство схемы применения: однократный болюс в начале процедуры гемодиализа против необходимости начального болюса и часто поддерживающей инфузии НФГ.
3. Меньшая потребность в мониторинге. Поскольку для НМГ основной является анти-Ха-фактор-активность, именно ее оценка могла бы служить критерием дозирования. Считается, что к концу сеанса диализа активность Ха-фактора не должна превышать 0,4 МЕ/мл. Остаточная анти-Ха-активность после проведения процедуры гемодиализа у НМГ неодинакова (далтепарин натрия – 0,2–0,26 МЕ/мл; эноксапарин натрия – 0,38–0,40 МЕ/мл; надропарин кальция – 0,5–0,6 МЕ/мл). Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение НМГ, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл [10]. Необходимо отметить, что определения анти-Ха-активности в стандартной практике не требуется. Важным моментом является состояние системы экстракорпорального кровообращения после процедуры гемодиализа и длительность кровотечения из места пункции артериовенозной фистулы.
4. Значительно меньший риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ): ГИТ типа II – тяжелое иммуноопосредованное осложнение. НМГ имеют гораздо меньшую способность связываться с тромбоцитарным фактором 4 (PF4) и индуцировать образование патологических антител (анти-PF4/гепарин), чем НФГ. Хотя ГИТ возможна и на фоне НМГ, риск оценивается как на порядок ниже у пациентов, проходящих гемодиализ, чем при использовании НФГ [9]. НМГ не рекомендуются для лечения пациентов с установленной ГИТ.
5. Меньшее влияние на функцию тромбоцитов. НМГ в меньшей степени ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов по сравнению с НФГ, что может быть преимуществом у пациентов с уремической тромбоцитопатией.
6. Потенциально меньший риск кровотечений. При эквивалентной анти-Ха-активности НМГ обладают существенно меньшей антитромбиновой (анти-IIa) активностью. Поскольку тромбин является ключевым ферментом в формировании фибринового сгустка и активации тромбоцитов, считается, что НМГ могут иметь лучший профиль безопасности в отношении геморрагических осложнений, особенно при длительном применении.
7. Меньшее влияние на липидный обмен. НФГ активируют липопротеинлипазу эндотелия, приводя к временному повышению уровня триглицеридов в плазме после введения. НМГ обладают этим эффектом в значительно меньшей степени.

Использование антикоагулянтов в контуре при гемодиализе

Дозы приведены в соответствии с обобщенными данными общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), зарегистрированных в Республике Беларусь, доступных на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (rceth.by), клинического протокола Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа» [2] и Клинических рекомендаций Российской Федерации (РФ) [11]. Дозы указаны для стандартных 3–4-часовых процедур ГД. Риск кровотечения оценивается врачом индивидуально перед каждой процедурой.

Нефракционированный гепарин. В соответствии с ОХЛП начальная доза гепарина составляет 1000–5000 МЕ/кг внутривенно. Затем применяются поддерживающие дозы по 1000–2000 МЕ/ч, откорректированные для поддержания времени свертывания >40 минут [4]. В ОХЛП подчеркивается необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ/АВС. Указывается на риск ГИТ, остеопороза, гиперлипидемии при длительном применении. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при высоком риске кровотечений [4].

В клинических рекомендациях Российской Федерации (2024 г.) схемы дозирования гепарина натрия в ходе процедуры гемодиализа [11] разделены на стандартную и низкие дозы.

Стандартная доза: исходная – 50 МЕ/кг. Поддерживающая – 800–1500 МЕ/час, остановить за 30–60 минут до окончания. Целевое активированное время свертывания (АВС) – 180% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости или признаках тромбоза изменить дозу на 500 МЕ/час.

Низкая доза: исходная – 10–20 МЕ/кг. Поддерживающая – 5–10 МЕ/кг/час, остановить за 30–60 минут до окончания. Целевое АВС – 140–150% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости исключить нагрузочную дозу. При персистирующей кровоточивости или тромбообразовании изменить дозу инфузии соответственно на 250 МЕ/час.

В клиническом протоколе, утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь, «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа» (далее – клинический протокол) [2] дозы НФГ при проведении гемодиализа зависят от длительности процедуры и исходного значения гемоглобина пациента: при длительности гемодиализа 4 часа и уровне гемоглобина пациента менее 100 г/л болюсно вводится часть дозы гепарина (5 тыс. ЕД), остальная часть (5 тыс. ЕД) вводится дозированно в течение всего диализа при помощи гепаринового насоса (при уровне гемоглобина более 100 г/л: болюсно вводится 6 тыс. ЕД, дозированно – 6 тыс. ЕД). При длительности гемодиализа 5 часов и уровне гемоглобина пациента менее 100 г/л болюсно вводится часть дозы гепарина (6 тыс. ЕД), остальная часть (6 тыс. ЕД) вводится дозированно в течение всего диализа при помощи гепаринового насоса (при уровне гемоглобина более 100 г/л: болюсно вводится 7 тыс. ЕД, дозированно – 7 тыс. ЕД). Контроль антикоагуляции проводится на основании показателей АЧТВ или АВС. Цель: удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза от исходного (до гепарина) или контрольного значения лаборатории. Для АВС: 120–180 секунд или в 1,5–2 раза выше базового. Забор крови осуществляется: для АЧТВ – из артериальной линии контура через

5–10 мин. после болюса и затем периодически (каждые 30–60 мин.) при инфузии. Для ABC (у постели пациента) – аналогично, из артериальной линии.

Низкомолекулярные гепарины (производится однократный болюс в артериальную линию контура перед началом диализа). Рекомендуемая доза эноксапарина натрия [13] в соответствии с ОХЛП и клиническим протоколом [2] составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг). При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 50 МЕ/кг (0,5 мг/кг) [2, 13] при двойном сосудистом доступе или 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) при одинарном сосудистом доступе [13]. При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета от 50 МЕ/кг до 100 МЕ/кг (от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг) массы тела [13]. ОХЛП эноксапарина натрия прямо указывает на применение для профилактики тромбоза в экстракорпоральном контуре при ГД. Подчеркивает необходимость снижения дозы при высоком риске кровотечения и возможность мониторинга анти-Ха-активности [13]. В клинических рекомендациях представлена информация о целевых значениях антикоагулянтной активности при применении эноксапарина в контуре: при низком риске кровотечения – целевой анти-Ха $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – целевой анти-Ха 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

ОХЛП надропарина кальция указывает на применение данного препарата для профилактики тромбообразования в экстракорпоральном контуре при ГД [14], при этом доза должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа. Упоминается необходимость индивидуального подбора дозы при ХБП и риске кровотечения [14]. Препарат при повторных сеансах гемодиализа вводится в виде болюса 65 МЕ/кг в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса (если процедура продолжается не более 4 часов). При проведении последующих сеансов диализа доза должна подбираться в зависимости от наблюдаемых эффектов. Для пациентов, не имеющих повышенных рисков развития кровотечения, рекомендованы начальные дозы надропарина кальция и в соответствии с ОХЛП [14] и клиническим протоколом [2], в зависимости от массы тела, достаточные для проведения 4-часового сеанса диализа: при массе пациента менее 51 кг – 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ); при весе 51–70 кг – 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ); при весе более 70 кг – 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ). У пациентов с повышенным риском кровотечения сеансы гемодиализа могут проводиться с использованием половинной дозы препарата. Клинические рекомендации позволяют получить информацию о целевых показателях анти-Ха-активности надропарина кальция: при низком риске кровотечения – целевой анти-Ха $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – целевой анти-Ха 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

Далтепарин натрия [12] следует вводить в часть аппарата для гемодиализа с артериальной кровью или внутривенно. Согласно ОХЛП мониторинг анти-Ха-активности рекомендуется при высоком риске кровотечения или почечной недостаточности (примечание: у всех диализных пациентов) [12]: у пациентов с высоким риском развития кровотечения начальная доза в виде болюсной инъекции составляет 5–10 МЕ/кг анти-Ха; поддерживающая доза – 4–5 МЕ/кг/час анти-Ха. Уровни анти-Ха в плазме крови должны находиться в пределах 0,2–0,4 МЕ/мл [12]. У пациентов с низким

риском развития кровотечения или без риска развития кровотечения начальная доза в виде болюсной инъекции составляет 30–40 МЕ/кг анти-Ха; поддерживающая доза – 10–15 МЕ/кг/час анти-Ха.

При кратковременном гемодиализе (≤ 4 часов) вместо описанных выше режимов дозирования можно использовать следующую схему. Далтепарин натрия можно вводить однократно путем болюсной инъекции внутривенно или в часть аппарата экстракорпоральной системы с артериальной кровью в начале процедуры. Рекомендуемая начальная доза составляет 5000 МЕ; в качестве альтернативы при наличии клинических показаний можно использовать более низкую начальную дозу. Начальная доза 5000 МЕ для режима однократного болюсного введения может быть откорректирована в зависимости от сеанса на основании результатов предыдущего сеанса гемодиализа; доза может быть увеличена или уменьшена с шагом по 500 МЕ или 1000 МЕ до получения удовлетворительного результата. В качестве альтернативы можно вводить препарат в виде внутривенной болюсной инъекции в дозе от 30 до 40 МЕ/кг общей массы тела, а затем в дозе от 10 до 15 МЕ/кг/ч в виде внутривенной инфузии.

Для промывания гемодиализных трубок требуется 2500 МЕ анти-Ха далтепарина натрия [12].

Согласно клиническому протоколу, утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь [2], доза далтепарина натрия составляет 0,2 мл (5000 МЕ). В клинических рекомендациях РФ 2024 г. указано, что при низком риске кровотечения целевой анти-Ха составляет $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

Согласно ОХЛП фондапаринукса основное показание для данного препарата – профилактика венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) [15]. Использование при ГД является off-label (вне зарегистрированных показаний), но распространено в клинической практике, особенно при ГИТ или высоком риске кровотечения. Необходимо подчеркнуть, что фондапаринукс, как и другие НМГ, имеет почечный путь элиминации, высокий риск накопления и кровотечений у пациентов с ХБП (СКФ < 30 мл/мин) и необходимость крайней осторожности при его применении. Фондапаринукс противопоказан при СКФ < 20 мл/мин для профилактики ВТЭО, что делает использование при ГД (СКФ < 15 мл/мин) особенно ответственным решением с обязательной оценкой риска/пользы [15].

Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации 2024 г. дозирование препарата при стандартном риске кровотечений осуществляется в дозе 2,5 мг в артериальную линию контура в начале процедуры; при длительных процедурах (> 4 ч.) или у пациентов с высоким риском тромбоза контура – 5,0 мг [11]. При высоком риске кровотечений: 2,5 мг или отмена/альтернатива (цитрат, промывка) [11]. Необходимо отметить, что у фондапаринукса отсутствует специфический антидот (гемодиализ слабо удаляет фондапаринукс). Также в клинических рекомендациях Российской Федерации 2024 г. указан диапазон показателя анти-Ха-активности для ГД (однако он четко не стандартизирован): ориентируются на уровни 0,2–0,5 мг/л (или эквивалентные им Ед/мл анти-Ха-активности фондапаринукса) в плазме через 2–4 часа после введения (забор крови осуществляется из периферической вены) – стандартные тесты на анти-Ха-активность, калиброванные для НМГ, дают завышенные результаты для фондапаринукса.

Важно для всех НМГ:

- АЧТВ непригодно для адекватного мониторинга активности НМГ;
- накопление НМГ возможно у пациентов с ХБП из-за почечного пути элиминации, особенно при частых или длительных процедурах. Это требует осторожности при назначении и рассмотрения сниженных доз у пациентов с высоким риском кровотечения или при необъяснимых кровотечениях;
- рутинный мониторинг не требуется, но рекомендован в особых ситуациях (риск кровотечения/тромбоза, ожирение/кахексия, беременность, дети, неэффективность стандартной дозы).

В рамках изучения рациональной антикоагуляции при проведении сеансов программного гемодиализа проведен ретроспективный анализ 85 карт пациентов отделения программного гемодиализа многопрофильной городской организации здравоохранения, проходивших лечение в данном отделении за период 01.07.2024–01.07.2025. Средний возраст пациентов, проходивших лечение, составил 61 год. Из 85 пациентов 34 (40%) женщины, 51 мужчина (60%).

Предварительный анализ фармакотерапии показал, что из 85 пациентов 31 (36,5%) при проведении сеансов гемодиализа вводился эноксапарин натрия, 24 пациентам (28,2%) вводился надропарин кальция и эноксапарин натрия (в разные дни), 22 пациентам (25,9%) вводился эноксапарин натрия и гепарин (в разные дни), 7 пациентам (8,2 %) вводился надропарин кальция, эноксапарин натрия и гепарин (в разные дни), 1 пациенту (4,7%) при проведении сеансов гемодиализа в контур вводился нефракционированный гепарин. Осложнений проводимой антитромбоцитарной терапии в анализируемых случаях установлено не было.

Ввиду наличия сопутствующих заболеваний и показаний для назначения иных антитромбоцитарных лекарственных препаратов 7 (8%) пациентов на постоянной основе принимали клопидогрел, 4 (4,7%) пациента принимали ацетилсалициловую кислоту, 2 (2,4%) пациента принимали варфарин, 1 (1,2%) пациент принимал ривароксабан.

Необходимо отметить, что рутинный контроль за антикоагулянтным эффектом у пациентов не осуществлялся. Данный факт не позволяет лабораторно оценить эффективность антикоагулянтного эффекта НФГ и НМГ у пациентов, получающих лечение посредством процедур программного гемодиализа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагуляция экстракорпорального контура является фундаментальным компонентом успешного проведения программного гемодиализа у пациентов с терминальной ХБП. Глубокое понимание патофизиологии тромбообразования, связанного с контактом крови с чужеродной поверхностью, активацией тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, позволяет обоснованно подходить к выбору стратегии антикоагуляции.

Современный клинико-фармакологический арсенал предоставляет несколько эффективных опций: НФГ, НМГ, фондапаринукс. Международные рекомендации KDIGO 2024 и клинический протокол Республики Беларусь единогласно признают НМГ препаратами первого выбора для большинства пациентов благодаря предсказуемой фармакокинетике этих препаратов, удобству однократного болюсного введения и, что крайне важно, значительно меньшему риску развития

гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) по сравнению с НФГ. Тем не менее НФГ сохраняет свою роль, особенно при необходимости гибкого контроля антикоагуляции и быстрой обратимости.

Для пациентов с высоким риском кровотечения или подтвержденной ГИТ фондапаринукс является важной альтернативой, однако требует осторожности из-за отсутствия антидота и потенциального накопления у пациентов с анурией.

Дозирование антикоагулянтов требует строгой индивидуализации, основанной на массе тела пациента, длительности процедуры, и прежде всего оценке индивидуального риска кровотечения и тромбоза. Лабораторный мониторинг (АЧТВ/АВС для НФГ, анти-Ха-активность для НМГ и фондапаринукса, ионизированный кальций для цитрата) является неотъемлемой частью обеспечения безопасности процедуры, особенно в сложных клинических ситуациях. Отсутствие должного лабораторного контроля требует тщательного клинического контроля эффекта антикоагулянтных препаратов с учетом особенностей пациентов, включающих возраст, коморбидность, полифармакотерапию с применением нескольких препаратов, направленных на коагуляцию и агрегацию тромбоцитов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:572–86. doi: 10.1038/ki.2011.223
2. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adult population) with chronic kidney disease stage 5 using programmed hemodialysis". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 2, 2021 No. 93. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/>
3. Vishnevskij K., Zemchenkov A., Gerasimchuk R. Anticoagulation in hemodialysis: prospects for the use of low-molecular-weight heparins in dialysis optimization. *Clinical Nephrology.* 2013;3:38–41.
4. General characteristics of the drug. Heparin-Belmed. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_01_59_s.pdf
5. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for haemodialysis patients with end stage renal failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004.
6. Naumnik B., Pawlak K., Mysliwicz M. Unfractionated heparin but not enoxaparin causes delayed plasma PAI-1 depletion in hemodialysis patients: a prospective study. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2009;15(1):84–91.
7. Republican formulary of medicines. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 15, 2024, No. 91.
8. List of essential medicines. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 3, 2024 No. 96 (registered in the National Register – No. 8/41720 dated June 14, 2024).
9. Kellum J.A., et al. Guidelines for the Use of Anticoagulants in Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2012;59(4):e1–e23.
10. Strokov A., Poz YA. Anticoagulation in renal replacement therapy: classical approaches and new possibilities. *Bulletin of transplantology and artificial organs.* 2010;XII(4):80–85.
11. Chronic kidney disease in adults. Republican Center for Healthcare Development. Version: Clinical guidelines of the Russian Federation 2024 (Russia).
12. General characteristics of the medicinal product. Fragmin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3311_98_03_08_13_16_18_23_s.pdf
13. General characteristics of the drug. Enoxaparin-Belmed. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_04_3139_s.pdf
14. General characteristics of the drug. Fraxiparin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/4921_01_06_10_15_15_20_i.pdf
15. General characteristics of the drug. Arixtra. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7997_06_11_15_17_20_i.pdf

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.4.003>



Скепьян Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологические аспекты применения противовирусных и иммунотропных препаратов при респираторных инфекциях

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: skepyan-el.nik@mail.ru

Резюме

В обзоре приведены данные актуальных исследований по эпидемиологии респираторной инфекции, факторах ее рецидивирующего течения у детей. Уделено внимание вопросу эффективности иммуномодуляторов в лечении и профилактике инфекционных заболеваний органов дыхания у взрослых и часто болеющих детей на основе данных клинических исследований. Представлены подходы к классификации, тактике применения, доказательная база и ключевые прикладные клинико-фармакологические особенности отдельных противовирусных и иммунотропных препаратов, включая механизм действия, особенности фармакокинетики, показания, противопоказания к применению, форму выпуска иммуностимулирующих (иммуномодулирующих) средств, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, рекуррентные инфекции, часто болеющие дети, лечение, профилактика, противовирусные средства, иммуностимулирующие (иммуномодулирующие) лекарственные препараты

Skepyan E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Aspects of the Use of Antiviral and Immunotropic Drugs in Respiratory Infections

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: skepyan-el.nik@mail.ru

Abstract

The review provides data from current research on the epidemiology of respiratory infection and the factors of its recurrent course in children. Attention is paid to the

efficacy of immunomodulators in the treatment and prevention of infectious respiratory diseases in adults and frequently ill children based on clinical trials data. Approaches to classification, tactics of application, and the evidence base of antiviral and immunotropic drugs are presented. The key applied clinical and pharmacological features of individual antiviral and immunotropic drugs are described, including the mechanism of action, pharmacokinetic features, indications, contraindications for use, and the form of release of immunostimulating drugs registered in the Republic of Belarus.

Keywords: acute respiratory viral infections, recurrent infections, frequently ill children, treatment, prevention, antiviral drugs, immunostimulating (immunomodulating) drugs

Респираторные инфекции: особенности на современном этапе

В структуре заболеваемости как у детей и подростков, так и у взрослых инфекционная патология дыхательной системы занимает первое место в мире в целом и в Республике Беларусь в частности [1, 2]. Подавляющее большинство случаев как в эпидемический сезон, так и в течение года – вирусные поражения: их доля достигает 95–97%. Оставшаяся часть приходится на инфекции, вызванные бактериями. В спектре актуальных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – гемофильная палочка, пневмококк, золотистый и пиогенный стрептококк, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. viridians* и другие [3]. В последние годы стоит отметить рост частоты выявления микоплазменной инфекции, в том числе пневмонии [4].

Нарушенная сезонность циркуляции респираторных вирусов из-за так называемого иммунного долга ввиду новой коронавирусной инфекции и принятых для борьбы с ней противоэпидемических мер постепенно восстанавливается [4–6]. Среди актуальных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в постпандемийном периоде отмечалось сезонное доминирование вирусов гриппа А и В, респираторно-синцициального вируса (РСВ), рино- и аденовирусов, увеличение количества эпизодов метапневмовирусной инфекции [4, 7].

Восстановление сезонных паттернов возбудителей ОРВИ сопровождается ростом случаев тяжелого течения заболевания [8, 9]. Например, у детей до 2 лет выявлена высокая частота рино-, метапневмовирусных и гриппозных бронхоиолитов [8]. При этом установлено, что тяжелые ОРВИ ассоциированы с повышением риска хронической патологии дыхательных путей, включая рецидивирующие хрипы и бронхиальную астму (БА) [10]. В обсервационном исследовании с участием 10 803 взрослых пациентов от 18 лет с ОРВИ продемонстрировано, что почти 2/3 (68%) пациентов старше 60 лет с риновирусной, РСВ, парагриппозной 3-го типа и метапневмовирусной инфекцией потребовалась госпитализация, завершившаяся летальным исходом в 10% случаев [8]. Важным с позиций практического подхода к лечению ОРВИ представляется факт увеличения частоты вирусных коинфекций [11]. Так, при гриппе у детей младшего возраста одновременная детекция другого вируса может отмечаться более чем в трети случаев [12].

Как с вирусными, так и с бактериальными возбудителями инфекций дыхательных путей могут быть ассоциированы повторные эпизоды, и именно они являются частой причиной посещения врача, госпитализаций, необоснованной антибиотикотерапии, повышения риска осложнений.

Особенности течения респираторных инфекций, а также их частота обусловлены силой и скоростью совокупного иммунного ответа, базирующегося на индивидуальных и средовых особенностях организма человека, и характеристиками вируса. Известно, что респираторные вирусы при взаимодействии с иммунной системой способны избегать иммунного ответа, подавляя врожденный, адаптивный иммунитет, включая и клеточное, и гуморальное звенья. Например, в исследованиях показано угнетение функциональной активности натуральных киллеров у детей раннего возраста на фоне ОРВИ почти на треть [8].

Один из ключевых факторов высокой частоты ОРВИ у детей – физиологическая функциональная незрелость иммунной системы. Доказанными фактами являются, например, недостаточность локального иммунитета: по сравнению со взрослыми значительно меньшая в раннем возрасте концентрация IgA (секреторного иммуноглобулина А) и лизоцима в носовом секрете, меньший функционал и количество антигенпрезентирующих клеток, а также сниженная способность продуцировать интерфероны (ИФН) до 1 года – в 9 раз, от 1 года до 3 лет – в 6 раз. Кроме того, присутствует ряд других физиологических отклонений в работе иммунитета, включая нарушение межклеточной кооперации и слабую функциональную активность фагоцитов [8]. В связи с этим важно помнить о возрастной норме иммунитета, которая во многом определяет подходы к лекарственной профилактике и терапии ОРВИ и других респираторных инфекций. В частности, неадекватный или парадоксальный иммунный ответ на инфекцию может отмечаться у ребенка в так называемые критические периоды развития иммунной системы: первые 4 недели, 3–6-й месяцы, 2-й год, 4–6–7-й год жизни и подростковый возраст [8]. В данном контексте стоит заметить, что рецидивирующие респираторные инфекции отмечаются наиболее часто (25%) у детей первых 4 лет жизни, далее – у 6% детей в течение первых 6 лет, уменьшаясь с возрастом с полным разрешением к 12 годам, и в большинстве случаев протекают в легкой форме [13, 14]. Таким образом, с одной стороны, респираторные инфекции способствуют формированию адаптивного (приобретенного) иммунитета, а с другой – дефицит резервных возможностей иммунной системы повышает риск тяжелого и затяжного течения, возникновения и обострения хронической патологии [15].

Среди причин рекуррентных инфекций – особенности респираторного микробиома, алиментарная недостаточность, генетическая восприимчивость к инфекциям, ожирение, иммунодефициты (первичные, вторичные), генетические нарушения (например, первичная цилиарная дискинезия или муковисцидоз, аутовоспалительные заболевания), ятрогенные факторы, включая нерациональное использование антибиотикотерапии, нестероидные противовоспалительные средства или глюкокортикостероиды; они могут усугублять это состояние, еще больше ослабляя иммунный ответ и, возможно, создавая порочный круг [13, 14]. Дети с рекуррентными инфекциями относятся к категории часто болеющих детей (ЧБД), в соответствии с определением ВОЗ к ним относят детей более чем с 8 эпизодами респираторной инфекции в год [16, 17]. Соответственно, ЧБД – это не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям, которые возникают из-за транзиторных, корригируемых отклонений защитных систем организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них [17]. Исследования иммунного статуса у ЧБД показали отсутствие реального

иммунодефицитного состояния, но есть функциональная нестабильность иммунитета, повышающая восприимчивость к инфекции [18]. У таких пациентов высок риск развития бактериальных осложнений при ОРВИ, требующих антибактериальной терапии [17]. Стоит отметить, что рекуррентные инфекции могут быть клинической маской ранее не диагностированной БА, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и т. п. [17, 18]. Но в ряде случаев рекуррентные респираторные инфекции могут быть следствием других заболеваний. Сигналами тревоги, требующими дополнительного внимания врача, становятся появление на первом году жизни, вовлечение других систем, необычные патогены, замедление роста, тяжелые инфекции нижних дыхательных путей, рецидив очага инфекции.

Еще одним фактором широкой распространенности инфекций дыхательных путей в детском возрасте является микробиом, который также продолжает развиваться по мере взросления ребенка [10]. В связи с этим представляется важной прослеживаемая в последние годы тенденция к повышению научно-практического интереса к респираторному и кишечному микробиому при ОРВИ и других респираторных инфекциях как фактору риска [10, 19, 20]. Микробиом является своеобразным посредником при взаимодействии вируса и организма человека, поскольку их первый контакт происходит на поверхности слизистых оболочек дыхательных путей, и во многом определяет результат взаимодействия патогенного микроорганизма с макроорганизмом. Установлено, что между вирусом и микробиотой существует прямое вирусно-бактериальное взаимодействие и/или взаимодействие, опосредованное влиянием на врожденный и/или адаптивный иммунитет [19]. Например, в систематическом обзоре показано модулирующее действие вируса гриппа в виде трансформации здорового микробиома носоглотки с комменсальной микробиотой в патобиом с потенциально патогенной микробиотой, влияющее на тяжесть заболевания [20].

Вышеописанное обуславливает необходимость решения ключевой задачи медикаментозного лечения ОРВИ, заключающейся в сбалансированном влиянии на функциональную систему возбудитель – иммунный ответ [8]. В настоящее время в мире существуют различные подходы к лечению ОРВИ. В одних странах рекомендуется применение только симптоматических препаратов при всех ОРВИ, кроме гриппа и РСВ-инфекции, в других в дополнение к симптоматической терапии рекомендуют широкий спектр препаратов противовирусного действия, включая иммуностропные препараты для обеспечения адекватного противовирусного иммунного ответа [7, 21]. Такой подход является наиболее оправданным, поскольку в отсутствие противовирусных препаратов прямого действия, разработанных только против вируса гриппа и РСВ, с учетом подавляющей иммунитет активности вируса на первый план выходят препараты с непрямым, иммуноопосредованным противовирусным действием, ряд которых относится к иммуностропным препаратам [22].

Иммуностропные препараты при респираторных инфекциях: практический подход

Спектр иммуностропных препаратов чрезвычайно широк и включает в себя различные лекарственные средства (ЛС). Актуальный термин «иммуностропные препараты» объединяет лекарственные препараты, эффект которых связан с преимущественным (или селективным) воздействием на иммунную систему человека [21].

Он постепенно заменяет в рутинной практике понятия «иммуномодуляторы» и «иммуностимуляторы», которыми ранее называли ЛС данной группы [16].

В Республике Беларусь в настоящее время имеется большое количество зарегистрированных препаратов, которые относятся к категории иммуномодуляторов и противовирусных препаратов. Стоит отметить, что за последние 15 лет практической медициной пройден путь от полного отрицания иммуномодуляторов к чрезмерному увлечению ими, особенно на фоне пандемии COVID-19, и наконец к взвешенному, обоснованному данными доказательной медицины подходу к их применению [21]. Последний Кокрейновский обзор с метаанализом 35 плацебо-контролируемых РКИ, включавших данные 4060 пациентов и проведенных для оценки профилактической эффективности иммуностимуляторов/иммуномодуляторов, показал результат для данной группы препаратов, на 39% превышающий плацебо [23].

Единой классификации иммуностимулирующих/иммуномодулирующих/иммунотропных препаратов не существует. По их преимущественному действию на иммунную систему все иммулотропные препараты на практике принято классифицировать на 3 группы: иммуностимуляторы – препараты, повышающие ее активность, иммунокорректоры, собственно иммуномодуляторы – препараты, восстанавливающие ее функции, и иммунодепрессанты, или иммуносупрессоры, которые предназначены для снижения и подавления ее активности [16, 21]. Существует классификация, предлагающая выделять следующие группы иммулотропных ЛС: иммуномодуляторные пептиды, цитокины, препараты на основе антител, иммуномодуляторы синтетического происхождения, иммунодепрессанты, нуклеиновые кислоты, препараты бактериального происхождения, препараты растительного происхождения [18]. Еще один вариант предполагает распределение препаратов по группам в зависимости от происхождения и включает цитокины, индукторы ИФН, препараты на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител, препараты антител, тимические, бактериальные, растительные и синтетические [18].

На кафедре клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета разработана клинико-фармакологическая классификация ЛС, согласно которой к иммуностимулирующим относятся следующие группы препаратов [24]:

- I. Природные вещества (и их аналоги):
 1. Препараты эндогенного происхождения и их аналоги:
 - иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный;
 - пептиды: тималин;
 - цитокины:
 - а) ИФН: ИФН- α натуральный (ИФН человеческий лейкоцитарный); ИФН- α -2а; ИФН- β -1а; ИФН- β -1б; пегИФН- α -2б; ИФН- α -2б;
 - б) интерлейкины (ИЛ): ИЛ-2;
 - в) колониестимулирующие факторы: филграстим, пегфилграстим.
 2. Препараты микробного происхождения.
 3. Препараты растительного происхождения – эхинацея пурпурная, лобазник вязолистный, женьшень, солодка, лимонник китайский, элеутерококк, заманиха, радиола розовая, аралия маньчжурская.
 4. Комплексные препараты, содержащие: экстракты баптизии красильной, эхинацеи пурпурной, эхинацеи бледной; траву эхинацеи пурпурной, корни женьшеня, корни солодки голой; траву эхинацеи пурпурной, корни женьшеня, апилак.

II. Синтетические препараты:

- производные азолов: левамизол;
- производные пурина: инозин пранобекс;
- производные нуклеиновых кислот: натрия нуклеинат;
- производные полисахаридов: фруглюмин А, фруглюмин В;
- полиэлектролиты: азоксимера бромид;
- пептиды: альфа-глутамил-триптофан натрия, глюкозамилдипептид, глатирамера ацетат;
- производные пирамидина.

В связи с широким использованием в клинической практике в течение длительного времени, глубоко изученным механизмом действия, обширной и весомой доказательной базой, включающей систематический обзор и метаанализы РКИ при ОРВИ/гриппе, вышеприведенную классификацию стоит дополнить биологическими противовирусными препаратами на основе технологически обработанных антител: Анаферон, Анаферон детский в таблетках для рассасывания, Анаферон детский в каплях для приема внутрь, Эргоферон [2, 25–29]. Иммуностропное и противовирусное действие данных препаратов реализуется путем таргетного влияния на свои фармакологические мишени – ИФН-γ для препаратов Анаферон и Анаферон детский; ИФН-γ, CD4-рецептор и гистамин для препарата Эргоферон – ключевые молекулы иммунопатогенеза ОРВИ [25, 28, 29]. В соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации XV издания, действующей с сентября 2023 года, данные ЛС относятся к новому классу препаратов, впервые введенному в виде отдельной фармакопейной статьи «Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии» (<https://pharmacopoeia.regmed.ru>).

В рутинной практике иногда возникает вопрос об оправданности риска вмешательства в работу иммунной системы ввиду ее сложной организации и высокой чувствительности. Обращаясь к мнению ведущих мировых иммунологов, стоит привести цитату, дающую не вызывающий сомнений ответ в руководстве для врачей по иммунотерапии: «Если в организме все в порядке, то <...> не следует... Если же организм болен, произошло проникновение возбудителя и налицо неблагоприятное развитие острого инфекционного процесса <...>, то рассуждать о возможном вреде иммунотропной коррекции уже неуместно. Произошедшее инфекционное вторжение внесло такие сильные искажения в иммунный статус, каких не привнесет ни один из иммунокорректирующих препаратов, разрешенных для медицинского применения. Необходимо отбросить сомнения и помогать иммунной системе в ее борьбе с инфекцией. Однако проводить коррекцию иммунитета нужно со знанием дела» [30]. Понятие «коррекция иммунитета» в контексте применения иммуностропных/иммуномодулирующих препаратов подразумевает 4 основных аспекта: усиление ослабленной иммунной защиты, устранение дисбаланса иммунных реакций, подавление аутоагрессивных иммунных реакций, ослабление патологических иммунных процессов. При ОРВИ в связи с доминирующими особенностями иммунопатогенеза основной фокус смещен на первые 2 направления. При этом чрезвычайно важно именно направленное действие.

В соответствии с консенсусными рекомендациями по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике «ПРИМА» (2025), разработанными при участии Федерации педиатров стран СНГ, применение иммуностропных ЛС при респираторных инфекциях рекомендовано ЧБД с хроническими заболеваниями органов

дыхательной системы (назофарингитами, тонзиллитами, синуситами, бронхитами и др.), при часто рецидивирующих инфекциях даже на фоне своевременной и адекватной терапии, а также при наличии лабораторно подтвержденных персистирующих вирусных инфекций [16]. Кроме того, общими показаниями к применению иммуномодуляторов/ иммуностимуляторов являются первичные иммунодефициты; трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, сепсис, хронический кожно-слизистый кандидоз (за исключением селективной недостаточности IgA), а также клинические проявления хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося традиционной терапии; лечение детей с атопическим дерматитом, осложненным персистирующей бактериальной, грибковой, вирусной инфекцией [17, 18].

Применение противовирусных и иммуномодулирующих (иммуностимулирующих) препаратов: клинико-фармакологический аспект

При решении об использовании иммунотропных препаратов стоит обратить внимание на важность оценки пользы/риска и необходимость коррекции не отклонившихся от нормальных значений параметров иммунитета пациента, применять для подбора терапии совокупность анамнеза и клинико-лабораторных данных с учетом клинико-фармакологических особенностей того или иного ЛС, его доказательной базы.

Умифеновир. Препарат группы индолов, сходный по структуре с индометацином. Механизм противовирусного действия заключается в ингибировании слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Обладает широким спектром активности – действует на вирусы гриппа А и В, включая *H5N1* и пандемический *H1N1*, РСВ, вирусы парагриппа, адено-, коронавирусы. В некоторых исследованиях *in vitro* было показано, что препарат активен в отношении устойчивых к адамантанам и ингибиторам нейраминидазы штаммов гриппа. Иммуномодулирующее действие ассоциировано с индукцией выработки ИФН, гуморальных и клеточных реакций иммунитета, фагоцитирующей функции макрофагов. Метаболизируется в печени, около 40% выводится в неизмененном виде, в основном с желчью и в незначительном количестве почками. В течение первых суток выводится 90% от введенной дозы.

Противопоказан при наличии гиперчувствительности к нему, а также у детей до 3 лет (в таблетках 50 мг в Республике Беларусь), до 6 лет (в таблетках 50 мг; 100 мг), до 12 лет (в таблетках 200 мг); при беременности и лактации.

Рекомендован для лечения и профилактики гриппа А и В, ОРВИ у взрослых и детей, тяжелого острого респираторного синдрома.

Форма выпуска (ФВ): таблетки 50 мг, 100 мг, 200 мг.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Уменьшает репродукцию вируса гриппа, препятствует миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро клетки. Спектр активности распространяется на вирусы гриппа А и В, включая *H5N1*, пандемический *H1N1*, РСВ и аденовирусы. Повышает выработку и функциональную активность ИФН, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и активность миелопероксидазы. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Не метаболизируется в печени, выводится в неизмененном виде в среднем через 24 часа почками. Применяется независимо от приема пищи, доза не требует коррекции при патологии печени/почек.

Рекомендован для лечения гриппа А и В, ОРВИ у детей от 3 лет и взрослых.

ФВ: капсулы 90 мг, сироп 30 мг / 5 мл во флаконах 90 мл, порошок для приготовления раствора внутрь 90 мг.

ИФН. Условно делятся на природные (1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный ИФН, и рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии. К последним относятся ИФН- α -2b. Механизм действия связан с тем, что ИФН-индуцированные белки блокируют вирусные мРНК, при этом происходит подавление трансляции вирусных белков и репродукции вируса.

Имеют ограничения к применению при наличии тромбоцитопении, нейтропении, опухлей кожи (кроме инъекционных форм), атопического дерматита, себорейного дерматита, сопутствующей терапии транквилизаторами и антидепрессантами, нарушений функции иммунной системы. Нежелательные явления (НЯ, побочные эффекты) чаще встречаются при парентеральном, реже при ректальном введении ИФН – в виде озноба, повышения температуры, утомляемости, кожных высыпаний и зуда, лейко- и тромбоцитопении.

При интраназальном применении ЛС, содержащих ИФН- α -2b, концентрация действующего вещества в крови значительно ниже предела обнаружения и не имеет клинической значимости. При ректальном введении суппозитория, содержащего ИФН- α -2b, биодоступность ЛС составляет около 80%, максимальная концентрация достигается через 3–8 часов, период полувыведения – 12 часов, выводятся почками. Активно метаболизируясь в печени, ИФН способны снижать активность ферментной системы цитохромов P450 и влиять на метаболизм ряда ЛС: циметидина, фенитоина, дипиридамола, теофиллина, диазепамы, пропранолола, варфарина, некоторых цитостатиков; усиливать нейротоксическое, миелотоксическое или кардиотоксическое действие ЛС, назначавшихся ранее или одновременно с ними. Нельзя совместно назначать препараты ИФН с ЛС, угнетающими центральную нервную систему, а также с иммуносупрессивными ЛС (включая пероральные и парентеральные формы глюкокортикоидов).

ФВ: ЛС, содержащие ИФН- α -2b, выпускаются в различных формах – для интраназального применения (капли назальные, спрей назальный дозированный), в виде суппозитория, лиофилизатов для приготовления раствора для инъекций и местного применения. Курс применения составляет 5 дней, в отдельных случаях 10 дней, для инъекционных форм курс лечения составляет от 2 недель до 4 месяцев.

Меглюмина акридонат. Содержит акридонуксусную кислоту, обладает иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием.

Могут появляться НЯ в виде гиперчувствительности, диспепсических расстройств. Противопоказан до 4 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату, декомпенсированном циррозе печени. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога.

Назначается детям старше 4 лет: внутримышечно, внутривенно 1 раз/сутки через день из расчета суточной дозы 6–10 мг/кг по схеме, в таблетках (0,06, 0,125 г) 1 раз/сутки согласно зарегистрированной схеме применения.

ФВ: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 125 мг/мл в ампулах 2 мл; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг в контурной ячейковой упаковке № 10, 50.

Тилорон. Является синтетическим индуктором ИФН. Биодоступность составляет 60%, при этом (до 80%) препарат связан с белками плазмы крови, выводится преимущественно в неизменном виде через кишечник.

НЯ при назначении тилорона – гиперчувствительность, диспепсические расстройства, кратковременный озноб. Препарат противопоказан детям до 7 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности.

Применяется для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

ФВ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60, 125 мг.

Инозин пранобекс. Оказывает иммуномодулирующее, противовирусное действие, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Блокирует размножение вируса путем повреждения его генетического аппарата.

НЯ в >1% случаев могут включать повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и карбамидного азота в крови, диспепсические расстройства, боли в суставах, головную боль, утомляемость.

Противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к препарату, мочекаменной болезнью, подагрой, тяжелой почечной недостаточностью, детям до 1 года, в период беременности и кормления грудью.

Назначается детям при вирусных инфекциях внутрь в дозе 50 мг/кг/сут, 3–4 раза в день, курс лечения – 5–8 дней.

ФВ: таблетки по 500 мг, сироп 250 мг / 5 мл во флаконах по 150 мл.

Азоксимера бромид. Оказывает стимулирующее действие на фагоцитарные клетки и естественные киллеры, а также на образование антител. Обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, ингибирует перекисное окисление липидов. Биодоступность от 50% до 90% в зависимости от формы выпуска, максимальная концентрация определяется через 1 час после введения ЛС. T_{1/2} – 36,2 часа. В печени гидролизует до олигомеров, выводится преимущественно почками.

НЯ могут включать болезненность в месте введения препарата, индивидуальную непереносимость.

Противопоказания к применению: беременность, лактация, возраст до 6 мес. при парентеральном, интраназальном, сублингвальном применении, возраст до 6 лет при применении в суппозиториях, до 12 лет для таблеток, острая почечная недостаточность. С осторожностью применяют препарат при нарушении функции почек, у пациентов пожилого возраста, с нарушением функции печени.

Может применяться парентерально, интраназально, ректально (суппозитории).

ФВ: суппозитории вагинальные и ректальные 6, 12 мг, таблетки 12 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 3 мг/мл, 6 мг/мл во флаконах 1 мл, 2 мл; 3 мг/мл, 6 мг/мл в шприцах одноразовых 1 мл, 2 мл с иглой; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 6 мг во флаконах.

Натриевая соль карбоксиметил глюкозы карбоксиметоксиметил. Обладает противовирусным, интерфероногенным действием. Действующее вещество – сополимер госсипола (одного из пигментов хлопчатника, природного полифенола). Природный полифенол госсипол обладает противоопухолевым эффектом, высокой химиотерапевтической активностью в отношении различных вирусов и бактерий, высокотоксичен в свободном виде, при длительном применении угнетает

сперматогенез, в некоторых случаях необратимо. В препарате действующее вещество связано с полимерным носителем. При назначении в терапевтических дозах нетоксичен. У человека влияние на фертильность не изучалось. Эффективен при применении не позднее четвертого дня заболевания. ЛС имеет большой объем распределения, проникает в различные органы и ткани, создавая высокие концентрации в печени, в меньшей степени в легких, тимусе, селезенке. Обладая высокой молекулярной массой, не проникает через гематоэнцефалический барьер. В крови циркулирует в основном в связанном с белками состоянии (более 80%). Выводится преимущественно через ЖКТ.

Применение противопоказано при беременности и лактации, гиперчувствительности, дефиците лактазы, мальабсорбции, у детей до 3 лет. Проблематичность применения препарата связана с отсутствием данных о влиянии на фертильность у людей в указанных дозировках.

ФВ: таблетки по 12 мг.

Полисахариды побегов *Solanum tuberosum*. Противовирусный, иммуномодулирующий препарат растительного происхождения, обладает противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Фармакокинетика не изучалась в связи с химической природой и малыми действующими дозами.

Противопоказан при гиперчувствительности, лактации, возрасте до 12 лет.

НЯ могут быть связаны с реакциями гиперчувствительности. Случаев передозировки и взаимодействия с другими ЛС не зарегистрировано.

Показаниями к применению являются различные вирусные заболевания в составе комплексной терапии, включая ОРВИ и грипп. Вводится внутривенно медленно.

ФВ: раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл в ампулах 5 мл.

Протефлазид. Комбинированный противовирусный препарат растительного происхождения, содержит этиловый спирт, подавляет РНК-, ДНК-вирусы. Препарат быстро всасывается, биодоступность при энтеральном применении около 80%, концентрация в клетках крови выше, чем в плазме.

НЯ: диспепсические расстройства, обострение гастродуоденита, возникновение рефлюкс-эзофагита, головная боль, аллергические реакции, транзиторное повышение температуры, у 10–15% пациентов с вирусными гепатитами наблюдается повышение трансаминаз.

Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к компонентам препарата, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. При одновременном приеме с алкоголем и наркотическими средствами способствует снижению их эффективности и возникновению чувства отвращения к их применению.

Препарат показан для лечения и профилактики рецидивов заболеваний, связанных с вирусами простого герпеса. В Республике Беларусь не применяется в педиатрической практике.

ФВ: капли для внутреннего применения в светозащитных флаконах по 30 мл, 50 мл.

Глюкозаминилмурамилдипептид. Синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок. Механизм действия связан с повышением бактерицидной, цитотоксической активности фагоцитов, пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов с преобладанием Th1. Биодоступность невысокая (7–13%), степень связывания с альбуминами крови слабая.

Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5 часа, $T_{1/2}$ – 4,3 часа, выводится через почки в неизмененном виде.

Противопоказаниями к применению являются гиперчувствительность; беременность и лактация; возраст до 3 лет для таблеток 1 мг и до 16 лет для таблеток 10 мг; врожденные нарушения обмена веществ (синдром мальабсорбции, непереносимость сахарозы, глюкозы, галактозы, фруктозы, сукраизомалятазы). Прием препарата противопоказан на фоне состояний, сопровождающихся фебрильной температурой на момент приема препарата, при аутоиммунных заболеваниях.

НЯ могут включать, чаще в начале лечения, в 1–10% случаев кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений, при этом нет необходимости отменять препарат, артралгии, миалгии. В 0,01–0,1% случаев может фиксироваться повышение температуры тела до фебрильных значений, при этом возможен прием жаропонижающих средств. Очень редко, с частотой меньше 0,01%, может отмечаться диарея.

При одновременном назначении препарата с противомикробными, противовирусными и противогрибковыми ЛС увеличивается их эффективность. Антациды и энтеросорбенты значительно уменьшают биодоступность глюкозаминилмурамилдипептида, глюкокортикоиды снижают его биологический эффект.

Применяется у взрослых и детей с 3 лет внутрь или сублингвально за 30–40 минут до еды 1 раз/день 10 дней.

ФВ: таблетки 1 мг (детям от 3 до 16 лет), таблетки 10 мг (детям от 16 лет и взрослым).

Биологические противовирусные препараты на основе аффинно очищенных антител Анаферон детский, Анаферон и Эргоферон. Применяются для фармакотерапии вирусных инфекций у детей и взрослых – в комплексном лечении ОРВИ [2]. Механизм действия препаратов реализуется посредством селективного модифицирующего влияния на ключевые эндогенные молекулы-мишени противовирусного иммунитета, позволяя тем самым регулировать опосредованные ими биологические процессы в организме. Благодаря особой технологии производства препараты отличаются выраженным, максимально физиологичным действием и не требуют индивидуального подбора дозы [11, 31].

Анаферон детский, Анаферон в качестве действующего вещества содержат технологически обработанные аффинно очищенные антитела к ИФН- γ . Спектр фармакологической активности препаратов включает противовирусное и иммуномодулирующее действие за счет изменения конформационных характеристик ИФН- γ , что приводит к увеличению числа молекул данного цитокина, связавшихся со своими рецепторами – CD119, и к последующей активации внутриклеточных сигнальных путей [25]. Благодаря этому в условиях инфицирования уменьшается блокирующее действие вирусов на передачу сигнала от рецептора ИФН- γ . Запускается каскад последующих естественных реакций противовирусной защиты – клеточного и гуморального иммунного ответа. Препарат повышает экспрессию ИФН- γ , ИФН- α/β и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.); увеличивает экспрессию CD119; стимулирует ИФН-зависимые биологические процессы, значимые для ускорения элиминации вирусов и защиты здоровых клеток от инфицирования, запускает продукцию ИФН- γ -зависимых генов, повышает активность нейтрофилов, макрофагов, естественных киллеров, регулирует баланс Th1/Th2-активностей, усиливает продукцию иммуноглобулинов, в том числе секреторного IgA [11, 16, 31]. Вовлечение

в реализацию фармакологической активности универсальной системы естественной противовирусной защиты организма позволяет препарату оказывать максимально физиологичное действие без гиперстимуляции иммунного ответа и ее последствий, а также предотвращать формирование гипореактивности системы интерферонов с риском ее истощения [11, 16, 18]. Экспериментально и клинически установлена эффективность в отношении возбудителей ОРВИ – РНК- и ДНК-вирусов: гриппа А и В, парагриппа, риновируса, РСВ, аденовируса, сезонных коронавирусов, метапневмовируса, бокавируса. В экспериментальных исследованиях установлено, что препарат снижает концентрацию вируса в пораженных тканях [18].

Систематический обзор с метаанализом данных 11 РКИ с участием 3079 пациентов в возрасте от 1 месяца до 69 лет для оценки эффективности и безопасности препаратов Анаферон и Анаферон детский для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ продемонстрировал в 1,5 раза превосходящую плацебо лечебную эффективность препарата Анаферон детский, в 1,3 – профилактическую, а профилактическая эффективность препарата Анаферон у взрослых была выше более чем в 7 раз относительно терапии сравнения. Безопасность терапии была сопоставима с плацебо. Эффективность препарата Анаферон детский не зависела от возбудителя и наличия коморбидности, включая БА, и принадлежности к ЧБД [28].

Противопоказания к применению ограничены возрастом в зависимости от препарата – см. далее, а также гиперчувствительностью / индивидуальной непереносимостью компонентов препарата.

НЯ включают аллергические реакции и проявления повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

Случаев несовместимости с другими лекарственными средствами до настоящего времени не выявлено. При необходимости препараты можно сочетать с другими противовирусными, антибактериальными и симптоматическими средствами.

Анаферон детский в таблетированной форме рекомендован к применению в комплексной терапии и профилактике ОРВИ у детей от 6 месяцев, в каплях для приема внутрь – для комплексной терапии ОРВИ у детей от 1 месяца до 3 лет. Анаферон рекомендован к применению в комплексной терапии и профилактике ОРВИ у взрослых.

Лечебная схема предусматривает первые 5 приемов по 1 таблетке или 10 капель, в зависимости от формы выпуска, через каждые полчаса, затем до конца дня через равные промежутки времени еще 3 приема по 1 таблетке или 10 капель. Со 2-го дня – по 1 таблетке / 10 капель 3 раза в день для таблетированных форм – до выздоровления, для жидкой – до 5 дней. Профилактическая схема: 1 таблетка 1 раз в день на протяжении 1–3 месяцев.

ФВ: Анаферон детский – таблетки для рассасывания и капли для приема внутрь во флаконах 25 мл. Анаферон – таблетки для рассасывания.

Эргоферон. Содержит технологически обработанные аффинно очищенные антитела к ИФН- γ , CD4 и гистамину. Спектр фармакологической активности препарата включает противовирусное, иммуномодулирующее, антигистаминное, противовоспалительное действие [16, 18, 26, 27, 31]. Препарат оказывает модулирующее влияние на биологически активные молекулы-мишени (ИФН- γ , CD4-рецептор и гистамин), участвующие в реакциях противовирусного иммунитета и воспаления, в виде повышения функциональной активности рецепторов к ИФН- γ , CD4-рецептора

и модификации гистаминзависимых реакций, что проявляется выраженным направленным иммуотропным действием с активацией гуморального и клеточного иммунного ответа для усиления механизмов противовирусной иммунной защиты и коррекции вирус-индуцированного воспаления [16, 18, 26, 31]. Запускается каскад ИФН- γ -опосредованных реакций противовирусного иммунного ответа, регулируется функциональная активность CD4-рецептора с повышением эффективности Т-клеточного противовирусного иммунного ответа, уменьшается проницаемость капилляров, что приводит к сокращению длительности и выраженности симптомов ринита, боли в горле, кашля, чихания и сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций за счет подавления высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, продукции лейкотриенов, синтеза молекул адгезии, снижения хемотаксиса эозинофилов и агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном; уменьшается воспаление – снижается инфильтрация воспалительными клетками, включая макрофаги и лимфоциты [16, 81, 31]. Входящие в состав препарата активные компоненты оказывают взаимоусиливающее противовирусное и противовоспалительное действие за счет нормализации и улучшения функциональной активности естественных факторов иммунной защиты [16, 26, 27, 31]. Это позволяет препарату действовать на вирус как на причину заболевания и купировать симптомы. В экспериментальных и клинических исследованиях установлена терапевтическая эффективность в отношении возбудителей ОРВИ – РНК- и ДНК-вирусов: вирусов пандемического и сезонного гриппа, парагриппа, риновируса, метапневмовируса, сезонных штаммов коронавирусов, бокавируса, РСВ, респираторных и кишечных штаммов аденовируса, а также неспецифическая профилактическая эффективность в отношении SARS-CoV-2 [16, 31].

Метаанализ 10 РКИ с участием 1732 пациентов от 6 месяцев продемонстрировал существенно превосходящую плацебо эффективность в виде средней продолжительности лихорадки 2,6 дня [29]. Эргоферон облегчает тяжесть течения заболевания и снижает частоту бактериальных осложнений, что сопровождается значимым уменьшением необходимости назначения антибиотиков. Показана более низкая частота НЯ по сравнению с плацебо за счет снижения числа случаев ОРВИ и гриппа, протекающих с ухудшением, и отсутствие лекарственного взаимодействия с ЛС различных классов, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. Наличие антигистаминного и противовоспалительного действия, по данным исследований, снижает потребность в дополнительной терапии и, таким образом, уменьшает полипрагмазию и связанные с ней проблемы, что особенно важно для ЧБД [16, 31]. Сочетанное применение противовирусных средств прямого действия и препарата Эргоферон целесообразно при среднетяжелом и тяжелом гриппе с целью усиления противовирусного действия и повышения эффективности терапии [2].

Противопоказания к применению ограничены возрастом и повышенной индивидуальной чувствительностью к компонентам препарата.

НЯ включают проявления повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

Случаев несовместимости с другими ЛС не зарегистрировано. При необходимости можно сочетать с другими противовирусными и симптоматическими средствами.

Эргоферон рекомендован к применению у детей от 2 лет и взрослых для комплексной терапии ОРВИ. Схема приема: первые 5 приемов по 1 таблетке через

каждые полчаса, затем до конца дня через равные промежутки времени еще 3 приема по 1 таблетке. Со 2-го дня – по 1 таблетке 3 раза в день до выздоровления.

ФВ: таблетки для рассасывания.

Следует подчеркнуть, что внедрение в клиническую практику иммуностимулирующих препаратов с противовирусным действием, сочетающих доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности, таких как Анаферон детский, Анаферон и Эргоферон, дает новые возможности для улучшения и качества терапии, и качества жизни пациентов с ОРВИ и другими респираторными заболеваниями в различных возрастных категориях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Niederman M.S., Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220150. doi: 10.1183/16000617.0150-2022
2. Resolution of the Expert Council of Healthcare Specialists of the Republic of Belarus on approaches to the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Recipe.* 2021;24(6):865–870. (in Russ.)
3. Vecherkovskaya M.F., Tets G.V., Kardava K.M. Typical and atypical bacterial pathogens of respiratory system diseases. *Practical pulmonology.* 2021;1:87–94. (in Russ.)
4. Lee P.I., Hsueh P.R., Chuang J.H., et al. Changing epidemic patterns of infectious diseases during and after COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024;57(5):685–690. doi: 10.1016/j.jmii.2024.07.002
5. Yang M.C., Su Y.T., Chen P.H., et al. Changing patterns of infectious diseases in children during the COVID-19 pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1200617. doi: 10.3389/fcimb.2023.1200617
6. Lozy T., Perotte R., Eigen A., et al. Changes in Seasonal Patterns for Common Pediatric Respiratory Viruses During the COVID Pandemic. *Pediatr Emerg Care.* 2025;41(6):415–422. doi: 10.1097/PEC.0000000000003340
7. Kleinehr J., Wilden J.J., Boergeling Y., et al. Metabolic Modifications by Common Respiratory Viruses and Their Potential as New Antiviral Targets. *Viruses.* 2021;13(10):2068. doi: 10.3390/v13102068.
8. Geppé N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., et al. The Common Cold and Influenza in Children: To Treat or Not to Treat? *Microorganisms.* 2023;11:58. doi: 10.3390/microorganisms11040858
9. Nagasawa M., Udagawa T., Kato T., et al. Observational Study on the Clinical Reality of Community-Acquired Respiratory Virus Infections in Adults and Older Individuals. *Pathogens.* 2024;13(11):983. doi: 10.3390/pathogens13110983
10. Ballarini S., Rossi G.A., Principi N., et al. Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms.* 2021;9(2):448. doi: 10.3390/microorganisms9020448
11. Zaplatnikov A.L., Geppé N.A., Blokhin B.M., et al. Acute respiratory viral infections: focus on severity. A brief overview. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2024;7(3):270–275. doi: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-11 (in Russ.)
12. Rua I.B., Diogo J., Januário G., et al. Severe Influenza Virus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Intensive Care Over the Last 15 Years. *Cureus.* 2023;15(10):e46966. doi: 10.7759/cureus.46966
13. Cardinale F., La Torre F., Tricarico L.G., et al. Why do some children get sick with recurrent respiratory infections? *Curr Pediatr Rev.* 2023. doi: 10.2174/1573396320666230912103056
14. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 (Suppl 24):19–21. doi: 10.1111/pai.13160
15. Lloyd C.M., Saglani S. Early-life respiratory infections and developmental immunity determine lifelong lung health. *Nat. Immunol.* 2023;24:1234–1243. doi: 10.1038/s41590-023-01550-w
16. Revyakina V.A., Astafieva N.G., Geppé N.A., et al. (2025) *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus).* Moscow: MedCom-Pro. (in Russ.)
17. Skepyan E.N. Modern possibilities of increasing the effectiveness of immunorehabilitation in frequently ill children. *Medical Journal.* 2017;(1):24–32. (in Russ.)
18. Revyakina V.A., Astafieva N.G., Geppé N.A., et al. (2021) *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus).* Moscow: MedCom-Pro. (in Russ.)
19. Shi Z., Gewirtz A.T. Together Forever: Bacterial-Viral Interactions in Infection and Immunity. *Viruses.* 2018;10(3):122. doi: 10.3390/v10030122
20. Hao Y., Lee Y.J., Yap K., et al. Comparison of Respiratory Microbiomes in Influenza Versus Other Respiratory Infections: Systematic Review and Analysis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):778. doi: 10.3390/ijms26020778
21. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya.* 2020;41(2):101–6. (in Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106
22. Skepyan E.N. Some aspects of clinical pharmacology of antiviral drugs used to treat influenza. *General Medicine. Minsk.* 2017;6(58):11–15. (in Russ.)
23. Noriega N.R. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal.* 2012. doi: 10.1002/EBCH.1833
24. Kevra M.K., Vasilevsky I.V., Kozhanova I.N., et al. (2020) *Clinical and pharmacological classification of medicines. Teaching materials.* Minsk: BSMU. (in Russ.)
25. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *The Journal of Immunology.* 2020;205(5):1345–1354. doi: 10.4049/jimmunol.2000098
26. Emelianova A.G., Tarasov S.A., Morozov S.G. Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection. *Patogenez [Pathogenesis].* 2019;17(1):85–89. doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.85-89 (in Russ.)



27. Bunkin N.F., Voeikov V.L. Preclinical studies of Russian biological drugs based on technologically processed antibodies: Review of foreign publications. *Practitioner*. 2023;26(10):66–70. doi: 10.51793/OS.2023.26.10.010
28. Geppe N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., et al. Efficacy and safety of Anaferon for children and Anaferon for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: Systematic review and metaanalysis. *Russ Med Inquiry*. 2021;5(5):335–347. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347 (in Russ.)
29. Gorelov A.V., Geppe N.A., Blokhin B.M., et al. Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Clin Pract Pediatrics*. 2021;16(4):91–105. doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-91-105 (in Russ.)
30. Khaïtov R.M., Balabolkin I.I., Shulzhenko A.E., et al. (2020) *Immunotherapy. A guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russ.)
31. Geppe N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., et al. Antibody-based biological antiviral drugs for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised patients: focus on safety. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(3):368–381. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA16949> (in Russ.)



Масько М.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Наследственные тромбофилии: современное состояние проблемы и возможности лечения прямыми оральными антикоагулянтами

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 11.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Наследственная тромбофилия – это генетически обусловленная склонность к венозной тромбоземболии, которая развивается у молодых пациентов и имеет тенденцию к рецидивированию. В настоящее время описаны несколько генетических мутаций, которые приводят к повышенному тромбообразованию. Наиболее частой является резистентность к активированному протеину С, вызванная мутацией в человеческом факторе V (factor V Leiden), эта аномалия присутствует у 40% пациентов, у которых развивается венозная тромбоземболия, и имеет высокую частоту в общей популяции европейского происхождения. Вклад других мутаций и их комбинаций также активно изучается.

После разработки прямых оральных антикоагулянтов исследуется возможность их применения при тромбозах, ассоциированных с наследственными тромбофилиями. К настоящему времени установлена сопоставимая с варфарином эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при тяжелых наследственных тромбофилиях.

Ключевые слова: тромбоз, гиперкоагуляционный синдром, тромбофилия, наследственная тромбофилия, прямые оральные антикоагулянты

Masko M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Inherited Thrombophilia: Current State of the Problem and Treatment Options with Direct Oral Anticoagulants

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 11.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Hereditary thrombophilia is a genetically determined predisposition to venous thromboembolism, which develops in young patients and tends to recur. Currently, several genetic mutations have been described, that lead to increased thrombus formation. The most common is resistance to activated protein C, caused by the mutation in human factor V (factor V Leiden), which is present in 40% of patients who develop venous thromboembolism and has a high frequency in the general European population. The contribution of other mutations and their combinations is also being actively studied. After the development of direct oral anticoagulants, their use in thrombosis associated with hereditary thrombophilias is being investigated. To date, direct oral anticoagulants have been shown to be as effective and safe as warfarin in the treatment of severe hereditary thrombophilias.

Keywords: thrombosis, hypercoagulation syndrome, thrombophilia, hereditary thrombophilia, direct oral anticoagulants

■ ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), к которой относится тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), является третьей по распространенности причиной смерти во всем мире [1].

Достижения здравоохранения последних лет привели к линейному снижению заболеваемости и смертности, связанных с ВТЭ, с 12,8 до 6,5 на 100 000 человек [2]. Однако расходы на здравоохранение, связанные с ВТЭ, остаются высокими и оцениваются в 1,5–2,2 миллиарда евро в Европе [2] и 7–10 миллиардов долларов США в Соединенных Штатах Америки ежегодно, при этом в первый год на каждого выжившего после ВТЭ приходится 12 000–14 000 долларов США [3]. Во многих случаях ВТЭ является предотвратимым заболеванием, поэтому ранняя стратификация пациентов по риску и выявление пациентов с высоким риском может привести к разработке более эффективных терапевтических стратегий, что, по оценкам, сэкономит 0,5–1,1 миллиарда евро в год [2, 4].

К ВТЭ могут приводить внутренние факторы риска и факторы окружающей среды посредством нескольких различных механизмов [5]. Одним из внутренних факторов риска является наследственная тромбофилия.

Наследственная тромбофилия – это генетически обусловленная склонность к венозной тромбоземболии, которая развивается у молодых пациентов (моложе 45 лет) и имеет тенденцию к рецидивированию. Среди наследственных дефектов механизмов гемостаза, которые вызывают тромбофилическое состояние, наиболее частым является резистентность к активированному протеину С, вызванная мутацией Arg506Gln в коагуляционном факторе V (factor V Leiden). Эта аномалия присутствует у 40% пациентов с венозной тромбоземболией и имеет высокую частоту встречаемости в общей популяции европейского происхождения. Дефекты естественных антикоагулянтных белков антитромбина, протеина С и протеина S в общей сложности составляют от 5 до 10% случаев ВТЭ [6]. Наследственная тромбофилия часто ассоциируется с неконтролируемой ВТЭ у молодых пациентов [7]. Существующие данные о риске ВТЭ при наследственной тромбофилии достаточно обширны, но содержат противоречивые результаты, требующие систематических обзоров для более точной оценки риска. Ранее опубликованные систематические обзоры либо не актуальны [8], либо посвящены конкретным подгруппам, таким как беременные женщины [9], дети [10] или пациенты с определенными заболеваниями [11]. Исследования, посвященные изучению эффективности прямых антикоагулянтов у пациентов с тяжелой формой тромбофилии, пока малочисленны.

В статье проанализированы современные данные о рисках ВТЭ при наследственной тромбофилии, а также возможности использования прямых пероральных антикоагулянтов в этой группе пациентов.

■ ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Некоторые случаи ВТЭ возникают без какой-либо очевидной серьезной причины (так называемые неспровоцированные ВТЭ), однако большинство ВТЭ имеют один или несколько идентифицируемых факторов риска, которые могут вызывать ВТЭ или способствовать ее возникновению. Эти факторы могут быть связаны как с особенностями пациентов, обычно постоянными, так и с острыми клиническими состояниями, обычно преходящими [12]. Имеются убедительные доказательства того, что риск ВТЭ возрастает с увеличением числа предрасполагающих факторов [12]. Известно, что различные факторы имеют различный риск ВТЭ. По результатам крупных обсервационных исследований все факторы риска были классифицированы на слабые (определяемые как отношение шансов <2), умеренные (определяемые как отношение шансов 2–9) и сильные (определяемые как отношение шансов >9) (см. таблицу) [13].

Сильные факторы риска, такие как серьезные хирургические вмешательства, травмы или переломы шейки бедра, как правило, хорошо распознаются клиницистами. Однако наличие факторов умеренного или слабого риска может остаться незамеченным [13]. Пока не исследованным остается суммарный риск ВТЭ у пациентов с наличием нескольких факторов умеренного или слабого риска.

Для стратификации риска ВТЭ в клинической практике разработано несколько моделей, но единого мнения о том, какую из них лучше использовать, пока нет. Например, у госпитализированных пациентов используются показатели Caprini, Padua и IMPROVE [14]. Шкалы Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO могут быть использованы для прогнозирования риска ВТЭ у онкологических пациентов [15].

Следует отметить, что не все эти шкалы получили убедительную валидацию, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении и разработка надежных инструментов для стратификации риска ВТЭ.

Факторы риска ВТЭ
Risk factors for VTE

Слабые факторы риска
<ul style="list-style-type: none">■ Постельный режим >3 дней / длительное путешествие;■ Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет / артериальная гипертензия / ожирение);■ Пожилой возраст;■ Небольшая операция;■ Беременность / послеродовой период;■ Варикозное расширение вен
Умеренные факторы риска
<ul style="list-style-type: none">■ Артроскопические вмешательства на коленном суставе;■ Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз, системный васкулит и другие);■ Переливание крови / препараты, стимулирующие эритропоэз;■ Центральные венозные катетеры;■ Хроническая застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность;■ Заместительная гормональная терапия / экстракорпоральное оплодотворение;■ Оральная контрацепция;■ Инфекции (в частности, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и ВИЧ);■ Воспалительные заболевания кишечника;■ Рак (высокий риск метастазирования) / химиотерапия;■ Паралитический инсульт;■ Тромбоз поверхностных вен;■ Тромбофилия
Сильные факторы риска
<ul style="list-style-type: none">■ Перелом нижней конечности / эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава / повреждение спинного мозга;■ Госпитализация по поводу сердечной недостаточности, фибрилляции/трепетания предсердий или инфаркта миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев);■ Серьезная травма;■ Перенесенная ВТЭ;■ Антифосфолипидный синдром;■ Тромбофилия (гомозиготность по лейденскому фактору V или протромбину 20210, дефицит анти-тромбина и комбинированная тромбофилия)
Неопределенные факторы риска
<ul style="list-style-type: none">■ Тромбофилия (гетерозиготность по лейденскому фактору V или протромбину 20210, мутация PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), дефицит протеинов C и S);■ Мужской пол;■ Курение;■ Миопатии

■ ТРОМБОФИЛИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ВТЭ

Тромбофилия – это состояние, при котором нарушение свертываемости крови увеличивает риск образования тромба внутри кровеносного сосуда.

Тромбофилия может быть как приобретенной, так и унаследованной. Взаимодействие между генетическими и приобретенными факторами также может вызывать тромбоз [16]. Антифосфолипидный синдром (АФС), приобретенная тромбофилия, характеризуется тромбозом, осложнениями при беременности и наличием характерных антител. Наследственная тромбофилия вызывается установленными генетическими факторами, включая лейденский фактор V, дефект гена протромбина G20210A, дефицит белка C, дефицит белка S и дефицит анти-тромбина [17]. Мутации в генах, кодирующих фактор V и протромбин, являются наиболее распространенными

из известных наследственных тромбофилий. Другие наследственные тромбофилии, возникающие в результате дефицита физиологических ингибиторов свертывания крови (дефицит протеинов С и S и антитромбина), встречаются реже. В то же время наименьший риск тромбоза связан с носительством генов лейденского фактора V и протромбина G20210A (незначительная тромбофилия). Наибольший риск связан с дефицитом белков С и S и особенно с приобретенной тяжелой тромбофилией (АФС). Эти варианты тромбофилии представляют собой значимую клиническую проблему из-за потенциальной тяжести клинических исходов и отсутствия клинических исследований, посвященных изучению особенностей их лечения [18].

Лейденский фактор V (ЛФ V). В физиологических условиях фактор V является белком-прокоагулянтом, который ускоряет превращение протромбина в тромбин и инактивируется активированным белком С. Фактор V Лейденская мутация (ЛФ) – это мутация с усилением функции, вызывающая резистентность к активированному протеину С, что определяет состояние гиперкоагуляции и повышенный риск ВТЭ [19]. ЛФ V является наиболее распространенной наследственной тромбофилией в общей популяции, но редко встречается у неевропейцев. Мутация может передаваться по наследству в гетерозиготном состоянии с предполагаемой распространенностью 4,7% среди европейцев или лиц с европейским происхождением [20] или в гомозиготном состоянии с распространенностью, оцениваемой в 0,06–0,25% [21]. Риск ВТЭ различается в зависимости от того, наследуется ли он в гомозиготной или гетерозиготной форме. Риск первого эпизода ВТЭ у гетерозиготных носителей ЛФ V примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без него (ОШ 3,61, 95% ДИ 2,02–5,95) [22], в то время как риск развития первого эпизода ВТЭ у гомозиготных носителей ЛФ V примерно в 11 раз выше (ОШ 11,45, 95% ДИ 2,02–5,95). 95% ДИ, 6,79–19,29) [23]. Риск рецидива у пациентов, не получающих надлежащую антикоагулянтную терапию, также заметно повышается (ОШ 5,81, 95% ДИ 4,03–8,38) [23].

Распространенность этой наследственной тромбофилии возрастает до 19% у пациентов с диагнозом ТГВ [24] и до 28,4% у пациентов с рецидивирующей ВТЭ [25].

Метаанализ, включающий 1748 случаев тромбоза вен сетчатки и 2716 контрольных случаев, также показал повышенную распространенность ЛФ V у пациентов с обструкцией вен сетчатки (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,19–2,32) [26]. Повышенная распространенность мутации ЛФ V была также обнаружена в когорте пациентов с тромбозом спланхниальных вен, ее распространенность варьировала от 4 до 26% у пациентов с синдромом Бадда – Киари [27].

В недавнем метаанализе гетерозиготность по ЛФ V была оценена у 68 939 человек, из которых у 8687 (12,5%) выявили носительство мутации. Общий риск ВТЭ составил 2,97 (95% ДИ: 2,41–3,67), риск первичной ВТЭ составил 2,74 (95% ДИ: 1,59–4,75), рецидивирующей ВТЭ – 2,16 (95% ДИ: 1,16–4,03). На гомозиготность по ЛФ V были обследованы 62 722 пациента, из них 338 (0,5%) были гомозиготными по ЛФ V. Общий риск ВТЭ составил 5,58 (95% ДИ: 4,61–6,74), риск первичной ВТЭ составил 7,38 (95% ДИ: 4,68–11,65), рецидива ВТЭ – 3,82 (95% ДИ: 0,87–16,67) [28].

Мутация гена протромбина (фактора II) G20210A. Мутация гена протромбина G20210A (МГП), по оценкам, является второй наиболее часто наследуемой тромбофилией после ЛФ V [29]. При этой мутации повышается уровень протромбина, а также может повышаться уровень тромбина, что приводит к повышенному риску ВТЭ [30].

Распространенность МГП составляет 2,0% в общей популяции [31] и колеблется в пределах 3–22% у пациентов с тромбозом воротной вены [27]. Также сообщалось о встречаемости МГП у пациентов с тромбозом вен головного мозга (ОШ 5,84, 95% ДИ: 3,96–8,58) [32]. Риск развития первого эпизода ВТЭ у носителей МГП повышается почти в 2–3 раза (ОШ 2,80, 95% ДИ: 2,25–3,48) [23], в то время как риск развития тромбоза воротной вены, по оценкам, в 4 раза выше (ОШ 4,48, 95% ДИ: 3,10–6,48), чем у лиц, не являющихся носителями мутации. Распространенность МГП у пациентов, у которых развивается рецидив ВТЭ, оценивается в 6% [24], у носителей МГП нет очевидного более высокого риска рецидива ВТЭ (ОШ 1,45, 95% ДИ: 0,96–2,21) [33], что ставит под сомнение необходимость длительной антикоагулянтной терапии у этих пациентов.

В недавнем системном анализе гетерозиготность МГП была оценена у 60 648 человек, из которых у 2614 (4,3%) выявили носительство мутации. Общий уровень риска ВТЭ составил 2,21 (95% ДИ: 1,70–2,87), риск первичной ВТЭ составил 2,39 (95% ДИ: 0,74–7,71), рецидива ВТЭ – 1,26 (95% ДИ: 0,78–2,03). Гомозиготность по МГП была исследована у 56 260 человек, из которых 27 (0,05%) были гомозиготными по МГП. Общий риск ВТЭ составил 5,16 (95% ДИ: 3,12–8,52), риск первичной ВТЭ составил 5,46 (95% ДИ: 2,73–10,93). Для расчета риска повторной ВТЭ данных было недостаточно [28].

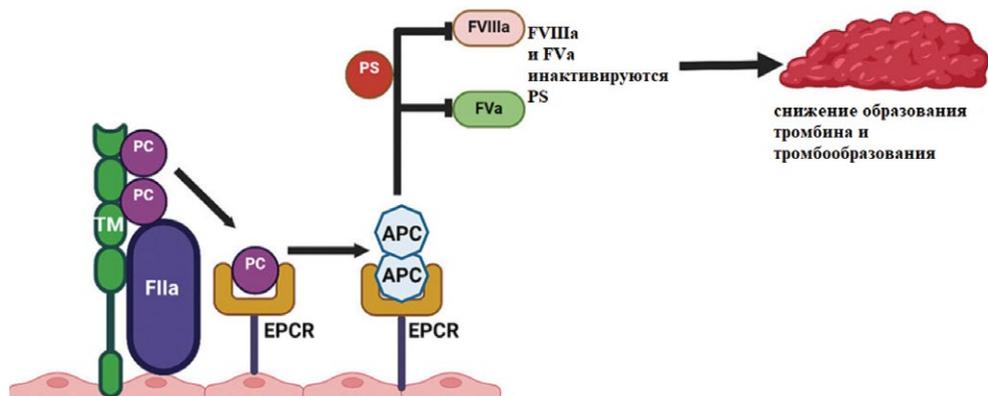
Сложная гетерозиготность по ЛФV и МГП. Сложная гетерозиготность по ЛФV и МГП была оценена у 9483 пациентов, и у 119 (1,3%) было выявлено носительство обеих мутаций. Общий риск ВТЭ составил 4,64 (95% ДИ: 2,25–9,58). Риск первичной ВТЭ составил 2,82 (95% ДИ: 0,48–16,57), для расчета риска повторной ВТЭ данных было недостаточно.

Недостаточность протеина S и протеина C. Протеин S – это многофункциональный белок, участвующий в различных физиологических процессах, таких как гемостаз, воспаление и другие клеточные механизмы [34]. В контексте гемостаза антикоагулянтный протеин S играет решающую роль в каскаде свертывания крови (см. рисунок) [35]. Он является кофактором для других белков и действует как ингибитор прямого связывания фактора IXa. Дефицит протеина S может быть как наследственным, так и приобретенным в результате внешних факторов. Наследственный дефицит протеина S – это редкое, но значимое аутосомно-доминантное заболевание, преобладающими клиническими проявлениями которого у лиц с гетерозиготным дефицитом протеина S являются ТГВ и ТЭЛА [36]. Случаи гомозиготного и сложного гетерозиготного дефицита протеина S регистрируются нечасто [37], и в большинстве случаев они связаны с развитием тяжелой молниеносной пурпуры у новорожденных. Точная распространенность дефицита протеина S среди населения в целом остается неопределенной.

На предмет генетического дефицита протеина S было обследовано 39 673 пациента, из которых у 1103 (2,8%) был выявлен дефицит протеина S. В целом относительный риск ВТЭ составил 3,01 (95% ДИ: 2,26–4,02). Риск первичной ВТЭ составил 2,71 (95% ДИ: 2,14–3,43), а риск повторной ВТЭ – 1,59 (95% ДИ: 0,54–4,67) [28].

Протеин C – это витамин K-зависимый зимоген, который играет важную роль в регуляции тромбоза и гемостаза у человека (см. рисунок).

Этиология дефицита протеина C может быть генетической (врожденной) или приобретенной. Генетический вариант заболевания может быть гетерозиготным или гомозиготным. Большинство пациентов с дефицитом протеина C имеют гетерозиготный дефицит, проявления которого варьируют от бессимптомного течения до ВТЭ и ТЭЛА [38].



Механизмы активации белков С и S. На поверхности мембраны эндотелиальных клеток тромбин (FIIa) связывается с тромбомодулином (TM), образуя комплекс FIIa-TM, который активирует белок С (APC). Сродство и эффективность протеина С значительно повышаются после связывания с рецептором эндотелиального протеина С (EPCR), а после диссоциации повышается его антикоагулянтная активность. APC связывается с белком S (PS) в качестве кофактора с образованием комплекса APC-PS и подавляет активность теназы и протромбиназы путем ингибирования FVa и FVIIIa и последующего снижения выработки тромбина и тромбообразования [34]

Mechanisms of protein C and S activation. On the endothelial cell membrane surface, thrombin (FIIa) binds to thrombomodulin (TM) to form the FIIa-TM complex, which activates protein C (APC). The affinity and potency of protein C are greatly enhanced after binding to the endothelial protein C receptor (EPCR), and its anticoagulant activity is enhanced after dissociation. APC binds to protein S (PS) as a cofactor to form the APC-PS complex and inhibits tenase and prothrombinase activity by inhibiting FVa and FVIIIa and subsequently reducing thrombin generation and thrombus formation [34]

Серьезным потенциальным осложнением дефицита протеина С, которое встречается у взрослых, является некроз кожи, вызванный варфарином [39]. Обычно этот процесс развивается на третий или четвертый день после начала приема варфарина у пациентов с дефицитом протеина С. Симптомы начинаются с боли, кровоподтеков и покраснения пораженной области и могут прогрессировать. Гомозиготное носительство дефектных генов протеина С манифестирует уже в младенческом возрасте, сопровождается тяжелыми тромботическими событиями, такими как фульминантная пурпура, тромбоз почечных вен, тромбоз вен стекловидного тела (приводящий к слепоте), гидроцефалия, и является жизнеугрожающим при отсутствии лечения [40].

Риск ВТЭ при дефиците протеина С варьирует у отдельных пациентов и членов их семей и, вероятно, связан как со степенью дефицита, так и с наличием других приобретенных или наследственных факторов риска тромбоза. Имеются данные, что около 5% пациентов с ВТЭ могут иметь гетерозиготный дефицит протеина С [38]. Было показано, что наличие приобретенных факторов риска, таких как беременность, терапия экзогенными эстрогенами, иммобилизация или хирургическое вмешательство, увеличивает частоту ВТЭ у лиц с дефицитом протеина С. Однако не все тромбофилические расстройства повышают риск тромбоза у гетерозиготных пациентов с дефицитом протеина С [38].

Недостаточность протеина С была исследована у 43 439 человек, из которых у 715 (1,6%) были выявлены генетические изменения. Общий показатель относительного риска для ВТЭ составил 3,23 (95% ДИ: 2,05–5,08). Риск первичной ВТЭ составил 2,70 (95% ДИ: 1,14–6,43) и 1,97 (95% ДИ: 0,60–6,53) соответственно рецидивирующей ВТЭ [28].

Дефицит антитромбина. Антитромбин (АТ) является ключевым регулятором свертывания крови, ингибируя прокоагулянтные сериновые протеазы, такие как тромбин и активированный (а) фактор (F) X, FIXa, FXIIa и FVIIa, в комплексе с тканевым фактором. Дефицит АТ наследуется аутосомно, и его пенетрантность очень высока, более чем у 50% носителей в возрасте до 50 лет развивается тромбоземболия [6]. У пациентов с дефицитом АТ наблюдается значительная клиническая неоднородность в зависимости от факторов риска окружающей среды, типа дефицита и генетических факторов [41]. Существует два типа дефицита АТ. Дефицит I типа является количественным дефектом и приводит к параллельному снижению уровня активности АТ и уровня белка в плазме. II тип – это качественный дефект, характеризующийся наличием варианта белка АТ, который секретируется в нормальных количествах, но с нарушенной функцией. Дефицит II типа подразделяется на три подтипа: мутации, влияющие на реактивный участок (тип IIa), при котором дефекты нарушают взаимодействие фермента с ингибитором; дефекты сайта связывания гепарина (HBS), приводящие к нарушению связывания гепарина с АТ (тип IIb); и плейотропная группа мутаций вблизи реактивной петли, приводящая к снижению активности АТ (тип IIc). У 80% людей с дефицитом АТ и тромбоземболическими осложнениями наблюдается дефицит I типа. Пациенты с дефицитом I и IIa/IIc типов демонстрируют значительно более тяжелый фенотип с более высоким риском тромбоземболии, чем лица с гетерозиготными мутациями HBS (тип IIb) [42]. Пациенты, как правило, гетерозиготны, поскольку при гомозиготном состоянии шансы на выживание минимальны. Важно подчеркнуть, что приобретенный дефицит АТ встречается чаще, чем наследственный. Активность АТ может снижаться в нескольких клинических ситуациях, таких как нарушение функции печени, повышенное потребление белка (например, хирургическое вмешательство, острая тромбоземболия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, беременность), потеря белка (например, нефротический синдром, энтеропатия с потерей белка), вызванное лекарственными препаратами истощение АТ (например, гепарином, L-аспарагиназой, терапия эстрогенами) и экстракорпоральное кровообращение [43].

Генетически обусловленный дефицит антитромбина был оценен у 64 893 человек, из которых 3161 (4,9%) имел генетически обусловленную недостаточность этого белка. Общий относительный риск для ВТЭ составил 4,01 (95% ДИ: 2,50–6,44). Риск первичной ВТЭ составил 2,541 (95% ДИ: 0,64–10,10), а риск повторной ВТЭ – 2,13 (95% ДИ: 1,09–4,13) [28].

Мутации гена ингибитора активатора плазминогена-1. Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) – это сериновая протеаза, которая играет ключевую роль в фибринолитической системе, ингибируя активаторы фибринолиза tPA и uPa. Благодаря этому механизму PAI-1 нарушает превращение плазминогена в плазмин, который растворяет фибриновые сгустки крови [44]. 4G/4G – этот гомозиготный генотип PAI-1 проявляется улучшением функции и связан с более высоким уровнем PAI-1, который может нарушать клиренс фибрина с патологическим отложением фибрина

и повышенным риском ВТЭ [45]. В исследовании, проведенном Folsom et al., распространенность этой мутации в ее гомозиготной форме оценивается в 7,2% у пациентов с эпизодом ВТЭ и 3,4% у здоровых лиц контрольной группы [46]. Мутация PAI-1 ассоциирована с повышенной восприимчивостью к ВТЭ (ОШ 1,25, 95% ДИ: 1,05–1,49), если рассматривать ее в гомозиготной форме 4G/4G по сравнению с диким типом 5G/5G, и с ОШ 1,38 (95% ДИ: 1,06–1,81), если рассматривать общую предрасположенность к ВТЭ носительства мутантного аллеля по сравнению с диким типом [45].

Данные о частоте рецидивов ВТЭ при носительстве мутации PAI-1 в настоящее время отсутствуют.

■ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТЕРАПИИ ВТЭ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) стали антикоагулянтами первой линии для лечения венозной тромбоземболии (ВТЭ) [47, 48].

Ривароксабан представляет собой небольшую молекулу, которая обратимо ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха и тем самым является прямым ингибитором фактора Ха.

Терапевтическое действие ривароксабана было изучено при различных тромбоземболических и атеротромботических состояниях [49]. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлен европейский дженерик ривароксабана – Рикულатрон (производство ОАО «Гедеон Рихтер»), который биоэквивалентен оригинальному препарату и обладает сравнимой эффективностью. Преимуществом Рикулатрона является более доступная по сравнению с оригинальным ривароксабаном цена.

До недавнего времени ривароксабан использовался в основном для лечения неклапанной фибрилляции предсердий с риском 2 по шкале CHA2DS2-VASc [50], ТГВ или ВТЭ [51], но его применение расширяется при растущем разнообразии сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и тромбопрофилактике.

Установлена безопасность и эффективность ривароксабана для профилактики тромбозов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [52], а также у онкологических пациентов [53].

Рассматривается возможность использования ПОАК при остром коронарном синдроме [54] и заболеваниях периферических артерий [55], однако внедрение этой терапии в практику ограничено повышенным риском кровотечений.

Использование прямых оральных антикоагулянтов в терапии ВТЭ при тромбофилии. Исследования, посвященные изучению эффективности ПОАК у пациентов с тяжелой формой тромбофилии, пока малочисленны. Эффективность и безопасность ПОАК, используемых при лечении ВТЭ у пациентов со всеми типами наследственной тромбофилии, были оценены в 2019 году в систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Elsebaie и соавт. [56]. Они показали, что частота рецидивов ВТЭ (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,34–1,44) и всех кровотечений (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,62–1,36) была сходной у пациентов с тромбофилией, получавших ПОАК, по сравнению с антагонистами витамина К (АВК), что позволяет предположить, что ПОАК являются подходящим вариантом лечения в этой популяции пациентов [56]. Однако, несмотря на то, что анализ подгруппы пациентов с наследственным физиологическим дефицитом антикоагулянтов показал равную эффективность/безопасность ПОАК и АВК, этот метаанализ был ограничен небольшим размером исследуемой выборки.

Campello E. и соавторы в своем проспективном когортном исследовании сравнили эффективность ПОАК с эффективностью АВК, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса для лечения ВТЭ у 597 пациентов с наследственной тромбофилией при наблюдении в течение 24 месяцев после прекращения приема антикоагулянтов. В исследовании приняли участие 204 (34%) пациента с тяжелой формой тромбофилии (91 – на ПОАК против 113 – на АВК / низкомолекулярном гепарине). Совокупная частота рецидивов тромбоза во время приема антикоагулянтов составила 1,09% против 1,83%; скорректированный ОР составил 0,67 (95% ДИ: 0,16–2,77), при этом совокупная частота кровотечений составила 10,2% против 4,97% (ОР 2,24; 95% ДИ: 1,10–4,58). После прекращения приема антикоагулянтов те, кто получал ПОАК, имели значительно более низкий риск рецидива тромбоза в течение 2 лет по сравнению с традиционными антикоагулянтами (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,82), в то время как частота кровотечений была ниже у тех, кто получал АВК [57].

Margaglione и соавторы провели наблюдательное многоцентровое когортное исследование с участием 4866 пациентов с ВТЭ. Результаты тестирования на тромбофилию были доступны у 2756 из этих пациентов. Тромбофилия была доказана у 446 пациентов, из которых у 140 пациентов была тяжелая форма тромбофилии. Среди пациентов с тяжелой формой тромбофилии 84 пациента получали лечение препаратами ПОАК и 56 – препаратами АВК. Кровотечения возникали чаще при лечении АВК, чем при лечении ПОАК (7% против 2,2%), в то время как тромбоз возник у 0,6% пациентов, получавших АВК, по сравнению с 1,1% пациентов, получавших ПОАК [58]. Ограничением этого исследования является отсутствие данных о типе используемых ПОАК.

Cohen и соавторы представили результаты из регистра RIETE для сравнения частоты рецидивов ВТЭ, крупных кровотечений и смертности во время лечения антикоагулянтами у пациентов с ВТЭ с наследственной тромбофилией и без нее в зависимости от типа антикоагулянтной терапии. В общей сложности в исследование были включены 8342 пациента с тромбофилией, которые находились под наблюдением в течение 6–12 месяцев. Было обследовано 4555 пациентов с тяжелой тромбофилией, но только 101 из них первоначально получал лечение с помощью ПОАК, а 407 – длительное лечение с помощью ПОАК (ривароксабан – у 242, аписабан – у 101, эдоксабан – у 48 и дабигатран – у 16). Результаты регистра RIETE среди пациентов с тромбофилией показали частоту рецидивов ВТЭ в группах ПОАК и варфарина 1,9% и 2,7% соответственно (скорректированный ОР – 0,75; 95% ДИ: 0,46–1,24). Серьезные кровотечения чаще возникали при лечении стандартными антикоагулянтами, чем при лечении ПОАК (1,26% против 0,55%; ОР 0,66; 95% ДИ: 0,27–1,66). Что касается клинических исходов и типа антикоагулянтов, то у пациентов с дефицитом протеина S, получавших ПОАК (n=69), частота рецидивов ВТЭ была выше, чем у пациентов, получавших стандартные антикоагулянты (n=657), 4,3% против 2,2%. Частота рецидивов ВТЭ при лечении всеми антикоагулянтами была самой высокой у пациентов с дефицитом антитромбина, в то время как частота серьезных кровотечений на фоне лечения была самой низкой среди пациентов с мутациями ЛФ V и МГП по сравнению с пациентами без тромбофилии [59].

Результаты этих когортных исследований убедительно свидетельствуют об отсутствии четких различий в эффективности ПОАК и других стандартных антикоагулянтов у пациентов с тяжелой тромбофилией. Частота рецидивов ВТЭ, рассчитанная

по результатам когортных исследований для ПОАК, в сравнении с варфарином, низкая и составляет от 0,3 до 0,75, а преимущества ПОАК аналогичны преимуществам данных препаратов при лечении других пациентов с ВТЭ. Данных о риске кровотечений меньше, но в целом риск кровотечений на фоне приема препарата ПОАК у пациентов с тяжелой формой тромбофилии сопоставим или ниже, чем у пациентов, принимающих АВК [56].

В целом ПОАК и АВК показали сходную эффективность и частоту кровотечений при лечении ВТЭ у пациентов с тяжелой тромбофилией [60].

В общей сложности в когортные исследования было включено более 5000 пациентов с тяжелой формой тромбофилии, и лишь меньшинство из них получали ПОАК. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования эффективности и безопасности ПОАК при тромбофилии, когортные исследования имеют очень неоднородные дизайн и результаты. В проведенных исследованиях представлена ограниченная информация о генетическом исследовании пациентов, а также о соблюдении режима приема пациентами антикоагулянтов.

Значительным ограничением проведенных исследований является то, что эффективность ПОАК по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией оценивалась при всех наследственных тромбофилиях в целом, без подразделения по типу тромбофилии. Исключением является исследование RIETE, которое показало, что у пациентов с тяжелой тромбофилией риск повторного венозного тромбоза при лечении ПОАК аналогичен таковому при лечении АВК (ОР 1,05, 95% ДИ: 0,61–1,79) [59].

Основным недостатком проведенных исследований является недостаточная представленность случаев дефицита физиологических антикоагулянтов, а также неоднородность используемых терапевтических методов, отсутствие информации о диагностических тестах, используемых для диагностики функционального дефицита физиологических антикоагулянтов. Кроме того, в проведенных исследованиях не учитывалась вариабельность риска развития тромботических осложнений в зависимости от генетического дефекта и наличия приобретенных факторов риска у конкретного человека, например, ожирения, возраста и сопутствующих заболеваний. Также не исследовались вопросы комплаентности и приверженности лечению, которые являются важным фактором эффективности терапии. Анализ этих данных необходим для понимания причин неэффективности ПОАК у отдельных пациентов [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент мы располагаем ограниченными данными о рисках рецидивирующей ВТЭ или кровотечения при терапии ПОАК при тромбофилии. В основном эти данные базируются на результатах когортных исследований [57, 59, 60]. В целом получены убедительные свидетельства об эффективности и безопасности применения ПОАК для вторичной профилактики ВТЭ у пациентов с тяжелой наследственной тромбофилией. Очевидно, что понимание риска тромбоза важно для определения необходимости тромбопрофилактики и продолжительности лечения антикоагулянтами при тромбофилии. Риск ВТЭ, связанный с индивидуальной тромбофилией, должен приниматься во внимание наряду с другими факторами риска. Согласно современным рекомендациям следует тестировать бессимптомных родственников первой степени родства пробандов с дефицитом естественных антикоагулянтов [61] и начинать тромбопрофилактику у асимптомных лиц с дефицитом протеина S,

протеина С или дефицитом АТ [62]. Результаты исследований пока не подтверждают это однозначно, поскольку дефицит естественных антикоагулянтов приводит к промежуточному риску ВТЭ. Однако необходимо учитывать различия в риске ВТЭ при дефиците естественных антикоагулянтов, обусловленных различными генетическими подтипами.

При тромбофилиях с низким риском ВТЭ, т. е. при гетерозиготном ЛФ V и МГП, в настоящее время не рекомендуют проводить тестирование родственников с симптомами или без симптомов [60].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ни наличие, ни тип тромбофилии не должны быть единственными факторами, определяющими продолжительность лечения антикоагулянтами после ВТЭ. Поэтому пациенты должны, независимо от типа наследственной тромбофилии, проходить индивидуальную оценку риска рецидива ВТЭ с учетом как наследственных, так и внешних факторов риска ВТЭ [5]. Предполагается, что на величину риска влияет как тромбогенность основной мутации, так и другие, еще не установленные наследственные факторы тромбофилии. Для обеспечения точного лечения пациентов с наследственной тромбофилией необходимы хорошо спланированные клинические исследования, определяющие риск ВТЭ для конкретных генотипов и дающие представление о риске ВТЭ в целом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klemen N.D., Feingold P.L., Hashimoto B. et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7:e583–e593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8
2. Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L. et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–2015: Analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:277–287. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6
3. Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A. et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb. Res.* 2016;137:3–10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033
4. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C. et al. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2016;115:800–808. doi: 10.1160/TH15-08-0670
5. Pastori D., Cormaci V.M., Marucci S. et al. A Comprehensive Review of Risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4). doi: 10.3390/ijms24043169
6. Martinelli I., Mannucci P.M., De Stefano V. et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;1;92(7):2353–8.
7. Weingarz L., Schwonberg J., Schindewolf M. et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013;163(5):655–665. doi: 10.1111/bjh.12575
8. Langlois N.J., Wells P.S. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2003;90(1):17–26.
9. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvекот J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452
10. Tormene D., Gavasso S., Rossetto V., Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):724–728. doi: 10.1055/s-2006-951457
11. Giri S., Angadi S., Varghese J. et al. Prothrombotic states in portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in India: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(5):629–641. doi: 10.1007/s12664-023-01400-5
12. Anderson F.A., Jr; Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:16–19. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
13. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020;41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
14. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S. et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: A systematic review. *BMJ Open.* 2021;11:e045672. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045672
15. Van Es N., di Nisio M., Cesарman G. et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102:1494–1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060
16. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167–73. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0
17. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;4(15). doi: 10.1186/1477-9560-4-15
18. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A. et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):129–43. doi: 10.1007/s11239-015-1308-1
19. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64–67. doi: 10.1038/369064a0

20. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: Clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998;24:367–379. doi: 10.1055/s-2007-996025
21. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;41:154–164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1
22. Heit J.A., Sobell J.L., Li H., Sommer S.S. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: A community-based cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:305–311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x
23. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;28:621–647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8
24. Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352–2361. doi: 10.1001/jama.293.19.2352
25. Ho W.K., Hankey G.J., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:729–736. doi: 10.1001/archinte.166.7.729
26. Rehak M., Rehak J., Muller M. et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2008;99:925–929. doi: 10.1160/TH07-11-0658
27. De Stefano V., Martinelli I. Splanchic vein thrombosis: Clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern. Emerg. Med.* 2010;5:487–494. doi: 10.1007/s11739-010-0413-6
28. Alnor A.B., Gils C., Vinholt P.J. Venous thromboembolism risk in adults with hereditary thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2024;103:4285–4294. doi: 10.1007/s00277-024-05926-2
29. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703.
30. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Crit. Care Med.* 2010;38:3–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9
31. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.* 1998;79:706–708.
32. Gonzalez J.V., Barboza A.G., Vazquez F.J., Gandara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0151607. doi: 10.1371/journal.pone.0151607
33. Segal J.B., Brotman D.J., Necochea A.J. et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: A systematic review. *JAMA.* 2009;301:2472–2485. doi: 10.1001/jama.2009.853
34. Alshehri F.S., Bashmeil A.A., Alamar I.A., Alouda S.K. The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency. *Platelets.* 2024;35(1):2337907. doi: 10.1080/09537104.2024.2337907
35. Walker F.J. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem.* 1980;255(12):5521–4. doi: 10.1016/S0021-9258(19)70660-7
36. Kearon C., Crowther M., Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000;51(1):169–85. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.169
37. Pung-Amritt P., Poort S., Vos H. et al. Compound heterozygosity for one novel and one recurrent mutation in a Thai patient with severe protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1999;81(2):189–92. doi: 10.1055/s-0037-1614440
38. Dinarvand P., Moser K.A. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;10:1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-R5
39. McGehee W.G., Klotz T.A., Epstein D.J., Rapaport S.I. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):59–60. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-59
40. Ichiyama M., Ohga S., Ochiai M. et al. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. *Brain Dev.* 2016;38(2):253–256. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.004
41. Bravo-Pérez C., Vicente V., Corral J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(06):397–405 doi: 10.1080/17474086.2019.1611424
42. Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J. MHGFHT Study Group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost.* 2017;117(06):1040–1051. doi: 10.1160/TH16-08-0635
43. Linnemann B., Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie.* 2019;39(01):49–61. doi: 10.1055/s-0039-1677840
44. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb. Res.* 2008;122:736–742. doi: 10.1016/j.thromres.2007.09.005
45. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – A meta-analysis and systematic review. *Vasa.* 2020;49:141–146. doi: 10.1024/0301-1526/a000839
46. Folsom A.R., Cushman M., Heckbert S.R. et al. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J. Clin. Epidemiol.* 2003;56:598–603. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00052-0
47. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709–18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697
48. Campello E., Prandoni P. Evolving knowledge on primary and secondary prevention of venous thromboembolism in carriers of hereditary thrombophilia: a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48:937–48. doi: 10.1055/s-0042-1753527
49. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics.* 2014;53(1):1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7
50. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(21):e1–76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
51. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
52. Liu J., Zhao J., Yan Y., Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(9):e14539. doi: 10.1097/MD.00000000000014539

53. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034
54. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H. et al. New oral anti coagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2013;34(22):1670–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehh049
55. Bauersachs R., Wu O., Briere J.B. et al. Antithrombotic treatments in patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020:3057168. doi: 10.1155/2020/3057168
56. Elsebaie M.A.T., van Es N., Langston A. et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:645–56. doi: 10.1111/jth.14398
57. Campello E., Spiezia L., Simion C. et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018917. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018917>
58. Margaglione M., Antonucci E., D'Andrea G. et al. Anticoagulation in Italian patients with venous thromboembolism and thrombophilic alterations: findings from START2 register study. *Blood Transfus*. 2020;18:486–95. doi: 10.2450/2020.0091-20
59. Cohen O., Kenet G., Levy-Mendelovich S. et al. Outcomes of venous thromboembolism in patients with inherited thrombophilia treated with direct oral anticoagulants insights from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:710–20. doi: 10.1007/s11239-024-02957-4
60. Goldhaber S.Z., Eriksson H., Kakkar A. et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY. *Vasc Med*. 2016;21:506–14. doi: 10.1177/1358863X16668588
61. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443–458. doi: 10.1111/bjh.18239
62. Luxembourg B., Pavlova A., Geisen C. et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):249–257. Available at: <https://doi.org/10.1160/TH13-05-040>



Авдей Г.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эпидемиология боли у женщин среднего возраста и возможности коррекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.06.2025

Принята: 22.08.2025

Контакты: neuron1960@mail.ru

Резюме

Представлена эпидемиология болевого синдрома у женщин в пре- и постменопаузе. Показано, что дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития болевого синдрома, частоты скелетно-мышечной боли и аутоиммунных нарушений. Комплексное использование препаратов, таких как ацеклофенак с толперизоном, имеющих схожее с эстрогенами воздействие на структуры нервной системы и метаболизм суставного хряща, способствует быстрому регрессу боли, мышечного напряжения, увеличению подвижности позвоночника и суставов и значительному улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: эстроген, болевой синдром, ацеклофенак, толперизон

Audzei H.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Epidemiology of Pain in Middle-Aged Women and Possibilities of Correction

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.06.2025

Accepted: 22.08.2025

Contacts: neuron1960@mail.ru

Abstract

The epidemiology of pain syndrome in pre- and postmenopausal women is presented. It is shown that estrogen deficiency associated with menopause or iatrogenic effects is associated with an increased risk of developing pain syndrome, frequency of musculoskeletal pain and autoimmune disorders. The complex use of drugs such as aceclofenac with tolperisone, which have an effect similar to estrogens on the structures of the nervous system and the metabolism of articular cartilage, contributes to the rapid regression of pain, muscle tension, increased mobility of the spine and joints and a significant improvement in the quality of life of patients.

Keywords: estrogen, pain syndrome, aceclofenac, tolperisone

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни. К 2000 г. средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляла приблизительно 75–80 лет, а в развивающихся странах – 65–70 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным: во всем мире – 48,8 года, в Российской Федерации – от 49 до 51 года, в Республике Беларусь – 45–55 лет [1].

Климактерический период объединяет несколько этапов: перименопауза – период, начиная с 45 лет и 1–2 года после менопаузы, менопауза – стойкое прекращение менструаций, дата ее наступления оценивается ретроспективно спустя 12 месяцев отсутствия менструации, и постменопауза. Первые 5 лет после окончания менструаций принято считать ранней постменопаузой, а последующие годы (до 70–75 лет) – поздней постменопаузой. Соответственно, вопросы качества жизни женщины в этот период особенно актуальны [2, 3].

Более 90% людей подвержены болевым синдромам. Распространенность хронической боли в старшей возрастной группе может достигать 86%. Наиболее частой причиной развития синдрома хронической боли становится патология, связанная со скелетно-мышечной системой: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей, системные воспалительные ревматические заболевания и фибромиалгия. По данным серии популяционных исследований, число жителей развитых стран, испытывающих хроническую боль, достигает 25–30% [4]. Боль в шее (цервикалгия) наблюдается преимущественно у женщин после 40 лет в 50% случаев, а в возрасте 60 лет – у 85%, болевой синдром в нижней части спины – у примерно 85%, в коленных (тазобедренных) суставах – у 57,8%, плечевом суставе – у 26% (с вовлечением периартикулярных тканей – у 48–84%). Отмечается высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов (в частности, остеоартрит) в популяции лиц старше 60 лет. Выявлено, что у женщин старше 50 лет остеоартрозы протекают тяжелее, чем у мужчин, и при этом поражают большее количество суставов [5].

В исследовании китайской популяции женщин 44–55 лет (n=2125) суставная боль или скованность встречалась в среднем в 27,1% случаев (в пременопаузе в 25,2%, а в перименопаузе в 41,3%), а в шведской популяции среди женщин 35–64 лет (n=2991) в 27% случаев в пременопаузе и в 35% в постменопаузе [6, 7].

Результаты российского эпидемиологического исследования свидетельствуют о большой распространенности невропатической боли среди лиц с неврологическими заболеваниями [8]. Невропатическая боль (по данным опросника DN4) была диагностирована у 17,8% пациентов. Наибольшую долю составили пациенты в возрасте 50–59 лет. Самые частые состояния, при которых диагностировалась невропатическая боль, возникали у лиц с поражением поясничного и шейного отделов позвоночника, диабетической полиневропатией, тригеминальной и постгерпетической невралгиями. При этом средняя интенсивность боли колебалась от 5 до 7,2 балла по визуально-аналоговой шкале боли, что соответствовало диапазону от умеренной до очень сильной боли [8]. Остеоартрит и боли в пояснице являются главными причинами утраты трудоспособности в возрастной группе старше 50 лет [9].

Распространенность синдрома фибромиалгии в общей популяции составляет 2–3%, из них более 80% – женщины, преимущественно в пре- и менопаузе [10]. Женщины в постменопаузе предъявляют жалобы на более выраженную боль,

чем в пременопаузе [11]. Мужчины с фибромиалгией сообщают о меньшей интенсивности боли и имеют меньшее число триггерных точек. Для них характерен и более низкий уровень депрессии [11].

Мужчины и женщины воспринимают и переносят боль по-разному [12, 13]. Эти особенности восприятия боли обусловлены гормональными различиями. Абсолютная концентрация в крови половых гормонов и ее колебания являются факторами, определяющими про- и антиноцицептивную активность половых гормонов [14]. Три основных половых гормона (эстроген, прогестерон, тестостерон) функционально активны у обоих полов, однако есть значительные различия между женщинами и мужчинами по их абсолютным уровням и по колебаниям концентрации по времени [4, 15]. Многочисленные данные об усилении болевых состояний (например, суставной и вагинальной боли) после менопаузы, когда значительно снижается уровень эстрогена, позволили сделать заключение о его участии в процессах ноцицепции и антиноцицепции [16, 17]. Мужчины также подвержены гормональным изменениям, однако они менее значительны и более постепенны, чем у женщин.

Существует множество доказательств, указывающих, что эстроген, воздействуя на α - и β -рецепторы, может регулировать активность первичных чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли [18, 19].

Согласно экспериментальным работам, оба типа эстрогеновых рецепторов широко представлены в центральной нервной системе – в ядрах тройничного нерва, задних корешков спинного мозга, а также в областях мозга, отвечающих на модуляцию стресса, тревоги и боли (в гипоталамусе, миндалине, околосинаптическом сером веществе и дорсальном ядре шва) [20–22]. На уровне центральной нервной системы действие эстрогенов способно активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [22].

Другим механизмом контроля боли со стороны эстрогенов может быть опосредованное влияние на процессы периферического воспаления. Оба типа эстрогеновых рецепторов обнаруживаются в суставном хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке, участвует в метаболизме хрящевой и костной ткани [23]. Доказано, что эстрадиол и тестостерон проникают в хрящевые клетки, в которых подвергаются метаболическим превращениям. При этом основной аспект их влияния на метаболизм хрящей – участие в ростовых процессах и созревании хрящевой ткани [24]. Постменопаузальный остеопороз характерен для 30–50% женщин после наступления климакса. Показано, что во время менструального перехода женский гормональный статус меняется в сторону снижения концентрации эстрогенов, что сопровождается уменьшением минерализации костной ткани, активацией остеобластов и разрушением костей. Уменьшается анальгетический эффект эстрогенов и идет периферическое воспаление в синовиальной оболочке суставов и хрящей [15]. 25% женщин в постменопаузе и 40% в возрасте старше 80 лет имеют компрессионные переломы позвоночника. Уже через 6–12 месяцев после перелома шейки бедра из жизни уходят 20–52% пациентов [25].

Эстрогеновые рецепторы широко представлены и на клетках иммунной системы, обнаруживаются в тимусе, селезенке и костном мозге, что позволяет предполагать их участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [26, 27]. Эстрогены способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов, в первую

очередь интерлейкинов-1, 6 и фактора некроза опухоли- α , а также снижать активацию Т-клеточного иммунитета и развитие аутовоспаления [28]. Моделью, демонстрирующей связь между снижением влияния эстрогенов и развитием аутоиммунных нарушений, может служить дебют ревматоидного артрита у женщин в перименопаузальном периоде. Агонисты эстрогеновых рецепторов обладают противовоспалительным, обезболивающим, седативным и антидепрессивным действием [29].

Эстрогены способны непосредственно влиять на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Было установлено, что введение 17β -эстрадиола подавляет активацию пуринаргической системы и трансмембранных ионных кальциевых каналов, снижает гипералгезию и стимулирует периферические рецепторы опиоидной и эндоканнабиоидной систем [30, 31].

Одной из мишеней противоболевого действия эстрогенов является серотонинергическая система, нейроны которой широко представлены практически во всех отделах центральной нервной системы, начиная от ствола и заканчивая корой больших полушарий. Активация этой системы с повышением концентрации серотонина в ткани центральной нервной системы оказывает общее тормозящее действие, в том числе восходящих афферентных ноцицептивных путей [32]. Эстрогеновые рецепторы локализованы на нейронах серотонинергической системы, а их стимуляция приводит к экспрессии генов фермента триптофангидроксилазы, осуществляющего синтез серотонина из аминокислоты триптофана [33]. Эстрогены усиливают обратный захват серотонина, стимулируя синтез SERT (белок-транспортер), а также подавляют экспрессию гена MAO-B, одного из ключевых ферментов катаболизма серотонина [34].

Предполагается, что высокая концентрация эстрогенов в ткани центральной нервной системы увеличивает образование рецепторов серотонина и усиливает биологические эффекты последнего. Показана высокая плотность этих структур в отделах центральной нервной системы (ядре срединного шва, поясной и префронтальной коре, области островка и миндаины) и участие их в формировании эмоциональной и поведенческой реакции на боль [35].

Согласно результатам серии экспериментальных работ, эстрогеновые рецепторы стимулируют ГАМКергическую нейрональную систему, что способствует развитию центрального торможения и влияет на формирование эмоциональной оценки боли и болевое поведение [36]. Согласно мнению авторов, взаимодействие половых гормонов и ГАМКергической системы является центральным механизмом психоэмоциональных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе [37].

Одним из основных механизмов антиноцицептивного действия эстрогенов является их стимулирующее действие на эндорфиновую систему [38]. Существует выраженное различие в эффекте высокоселективного эндогенного лиганда μ -опиоидного рецептора (MOR) эндоморфина-2, широко представленного на пре- и постсинаптической мембране периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы, на восприятие боли у мужчин и женщин. Поэтому введение 17β -эстрадиола повышало чувствительность MOR к опиоидным рецепторам и усиливало чувствительность женщин к болевым стимулам [11, 18].

Значения нейромедиаторов (эндорфина, серотонина, дофамина) в женской группе исходно превышают аналогичные показатели у мужчин и свидетельствуют о более напряженной работе антиноцицептивных систем и плохой переносимости боли лицами женского пола [39].

Роль дефицита эстрогенов в развитии хронической боли подтверждают данные исследования The Women's Health Initiative study (WHI), в ходе которого оценивали влияние менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на климактерические симптомы у женщин, находящихся в постменопаузе. Так, среди 16 608 участниц исследования отмечались такие симптомы, как боль в шее (до 14%), неспецифическая боль в спине (до 20%), генерализованная боль (до 20%). Важно отметить, что боль в суставах достоверно реже возникала у женщин, получавших МГТ в течение более 1 года. Напротив, после прекращения МГТ частота появления артралгий достоверно возрастала [40]. Риск развития хронической боли существенно повышается после быстрого развития дефицита эстрогенов вследствие хирургических операций (гистерэктомия), прекращения МГТ или лечения антиэстрогенными препаратами в комплексной терапии злокачественных образований молочной железы [15, 40]. Таким образом, эстрогены – естественные регуляторы нейроэндокринной и иммунной систем. Дефицит этих гормонов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития хронической боли и аутоиммунных нарушений.

Поскольку большинство состояний, сопровождающихся болевыми ощущениями у женщин, обусловлены поражением суставов (артриты, остеоартрозы) или болью в нижней части спины, выбор препаратов для уменьшения воспалительного и болевого синдромов является одним из актуальных вопросов современной медицины. Более 80% врачей различных специальностей (ревматологи, неврологи, терапевты) в своей работе чаще используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Среди множества НПВП ацеклофенак (Аэртал) уже более 25 лет с успехом применяется во многих странах мира [41]. Его преимущества отчетливо показаны в работе M. Dooley с соавт., представляющей собой метаанализ 13 рандомизированных контролируемых испытаний с активным контролем ($n=3574$), а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\ 746$). Согласно полученным результатам, ацеклофенак обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении купирования боли у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями, а также улучшает функции суставов и позвоночника [42]. По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал диклофенаку, кетопрофену и напроксену, в ряде работ превосходил их [41].

Показано, что у пациентов с остеоартрозом с проявлениями вторичного артрита ацеклофенак, по сравнению с диклофенаком, в большей степени снижал уровень PGE2 в синовиальной жидкости, селективно подавляя экспрессию ЦОГ-2. Его терапевтическое действие также было связано с ингибированием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и повышением уровня синтеза ИЛ-1Ra (антагониста рецепторов к ИЛ-1), снижением экспрессии молекул адгезии, влиянием на свободные радикалы, подавлением продукции NO в хондроцитах здоровых и больных остеоартрозом, торможением пролиферации синовиоцитов [43, 44].

Важным достоинством ацеклофенака является положительное влияние на метаболизм суставного хряща. Ацеклофенак (0,4–10 мкг/мл) значительно увеличивал выработку глюкозаминогликанов (ГАГ) в пораженной остеоартрозом хрящевой ткани, в то время как диклофенак в таком же диапазоне концентраций не вызывал никакого эффекта, а напроксен существенно угнетал синтез ГАГ в хрящевой ткани пациентов с остеоартрозом. Ацеклофенак стимулирует хондроциты к выработке межклеточного вещества хряща – протеогликанов, ГАГ и коллагена, необходимых для полноценной

функции хряща. Кроме того, он тормозит преждевременную гибель хондроцитов. В эксперименте ацеклофенак демонстрирует хондропротективные свойства, супрессируя ИЛ-1 – опосредованную продукцию матричных металлопротеиназ (MMPs), подавляет экспрессию ИЛ-6 хондроцитами. Он посредством своего основного метаболита 4-гидроксиацеклофенака подавляет проколлагеназу/проММР-1 и простромелизин/проММР-3 [45]. Поэтому при выборе НПВП следует отдавать предпочтение препаратам с хондропротективными свойствами (Аэртал) с учетом того, что физиологическое защитное воздействие эстрогенов на хрящевую ткань ослабевает.

Рациональность использования ацеклофенака в терапии остеоартрозов определяется не только его позитивным действием на метаболизм хрящевой ткани и выраженным противовоспалительным эффектом, но и его хорошей переносимостью. Это представляется особенно важным, учитывая суставной синдром и боли в спине у женщин в пре- и постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов, наличие коморбидных состояний у данной категории пациентов, а также вероятность полипрагмазии и рациональность сочетания отдельных лекарственных препаратов, которыми пациенты регулярно пользуются.

Метаанализ результатов 13 двойных слепых рандомизированных исследований безопасности ацеклофенака, в которых приняли участие 3574 пациента с остеоартрозом, ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилоартритом, продемонстрировал лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с таковым классических НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [46]. При лечении ацеклофенаком нежелательные явления встречались в 1,38 раза реже, чем у группы пациентов, лечившихся традиционными НПВП ($p < 0,001$); при этом отмена терапии в связи с токсичностью ацеклофенака была также достоверно реже, чем у пациентов группы сравнения. Оценка влияния ацеклофенака на эндоскопическую картину желудочно-кишечного тракта, проведенная при исследовании АЭРОПЛАН (в сравнении с пациентами, принимавшими нимесулид), выявила только единичные эрозии со стороны желудка и кишечника при приеме ацеклофенака и множественные эрозии и язвы – при использовании нимесулида [47]. В двойном слепом рандомизированном эндоскопическом исследовании было показано, что ацеклофенак в дозе 150 мг/сут по действию на слизистую желудка и 12-перстной кишки не отличался от плацебо, но был более безопасным, чем диклофенак в дозе всего 75 мг/сут. В этом исследовании было показано, что диклофенак достоверно ($p < 0,05$) снижал уровень в слизистой желудка гастропротектора гексозамина, а прием ацеклофенака сопровождался повышением уровня гексозамина ($p < 0,001$). Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака, приводил к достоверному снижению pH в желудке ($p < 0,05$) [48]. В контролируемых исследованиях при лечении ацеклофенаком нежелательные реакции выявлены в среднем в 8,8% случаев, а при назначении препаратов контроля (диклофенака, нимесулида, мелоксикама и парацетамола) – в 20,2% [9]. Кроме того, ацеклофенаку присуща хорошая кардиоваскулярная безопасность, и он разрешен пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени и почек.

Таким образом, ацеклофенак (Аэртал) обладает рядом несомненных достоинств: имеет хороший профиль фармакокинетики (короткоживущий препарат), высокую биодоступность, не зависящую от возраста или приема пищи; относится к препаратам, селективно подавляющим синтез ЦОГ-2 и демонстрирует подавление

продукции провоспалительных агентов, участвующих в процессах воспаления и разрушения хряща при патологии суставов, и стимуляцию выработки противовоспалительных агентов; сопоставим по эффективности при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетопрофеном, но более безопасен, чем неселективные НПВП, по данным клинико-эндоскопических исследований; не усугубляет деградацию хряща и даже способствует подавлению выработки цитокинов и металлопротеаз.

В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак (Аэртал) представлен 2 формами выпуска: таблетки и саше. Для фармакотерапии хронических болевых синдромов чаще используют Аэртал таблетки, а для купирования острых болевых синдромов больше подходит Аэртал саше. Дозировка саше аналогична таблеткам – 100 мг, режим дозирования 2 раза в день.

На протяжении многих лет в стандарты терапии болевого синдрома в спине наряду с НПВП входят миорелаксанты, в частности, толперизон (Мидокалм) – дериват пиперидина, сходный со строением лидокаина. Мидокалм представляет собой миорелаксант центрального действия, блокирующий активность спинальных сегментарных рефлексов. Препарат обладает мембраностабилизирующим воздействием как на мотонейроны и клетки спинномозговых ганглиев, так и на периферические нервы. Мидокалм снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Установлено, что Мидокалм тормозит распространение потенциала действия по С-волокам, что отражает положительное антиноцицептивное влияние препарата на острую боль. Эстрогены, тоже воздействуя на эстрогеновые рецепторы, регулируют активность чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли, а также влияют на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Для Мидокалма был доказан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие Мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи боль – мышечный спазм – боль [49]. Эстрогены также подавляют активацию трансмембранных ионных кальциевых каналов и снижают гипералгезию. Наконец, Мидокалм блокирует центральные Н-холинорецепторы, что способствует торможению поступления ионов кальция в синапсы. Все указанные эффекты приводят к снижению болевых ощущений, гипертонуса и ригидности мышц. Поэтому при выборе миорелаксанта с учетом ослабления влияния эстрогенов (при их дефиците) на активность первичных чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли, предпочтение следует отдавать Мидокалму как препарату, который снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон и дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов.

Помимо этого, Мидокалм усиливает периферическое кровообращение за счет блокады β_1 – адренорецепторов сосудов, что является дополнительным фактором, способствующим устранению мышечного спазма. Таким образом, препарат оказывает тройное действие: уменьшает мышечный спазм, улучшает кровообращение,

купирует боль [50]. Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта, мышечной слабости, влияния на артериальное давление, концентрацию внимания и скорость реакции. Поэтому прием препарата не мешает водителю управлять транспортным средством [51].

Результаты проведенного в 2015 г. международного проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона (Мидокалма) в реальной клинической практике, в котором участвовали 13 стран, в том числе и Республика Беларусь, подтвердили высокую эффективность препарата при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. В анализ были включены данные 35 383 пациентов. 25,84% из них оценивали проведенное лечение толперизоном как отличное, 34,14% – как очень хорошее, 37,13% – как хорошее [52].

В зависимости от интенсивности болевого синдрома возможно применение Мидокалма в 2 формах выпуска. При острой, интенсивной боли показано использование Мидокалма 1,0 мл (100 мг Мидокалма + 2,5 мг лидокаина) внутримышечно 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим назначением таблетированной формы (Мидокалм 150 мг 3 раза в сутки). При умеренном болевом синдроме рекомендовано применение Мидокалма по 150 мг 3 раза в сутки. Благодаря современным технологиям была разработана новая форма Мидокалма – Мидокалм Лонг 450 мг. Это форма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества. Фармакокинетические особенности этого препарата обеспечивают стабильную терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 24 часов. Использование пролонгированной формы Мидокалм Лонг 450 мг, которую назначают 1 раз в день, является удобным решением, позволяющим улучшить приверженность к терапии, особенно при назначении комплексных терапевтических схем [53].

В открытом нерандомизированном проспективном исследовании на 242 пациентах с острой болью в нижней части спины было показано преимущество комбинированной схемы лечения НПВП и толперизоном перед применением только НПВП. Сравнивали комбинацию толперизона (по 150 мг 3 раза в день) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день) и монотерапию НПВП. Эффективность и безопасность оценивали через 8 и 14 дней. Уменьшение боли было отмечено в обеих группах, однако комбинированная терапия характеризовалась более высокой эффективностью – достоверная разница между группами была отмечена уже на 8-й день терапии. При этом комбинированная терапия почти полностью купировала боль через 14 дней [54]. В другом исследовании добавление толперизона 450 мг/сут к НПВП при острой неспецифической боли в спине способствовало быстрому выздоровлению, уменьшению продолжительности заболевания и временной нетрудоспособности по сравнению с монотерапией НПВП [53].

Таким образом, дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития болевого синдрома, более частым возникновением скелетно-мышечной боли и аутоиммунных нарушений. Комплексное использование препаратов, таких как ацеклофенак с толперизоном, имеющих схожее с эстрогенами воздействие на структуры нервной системы и метаболизм суставного хряща, способствует быстрому регрессу боли, мышечного напряжения, увеличению подвижности позвоночника и суставов и значительному улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dyukova G.M. Quality of life of women during menopause. *Endocrinology*. 2003;1:45–50. (In Russian)
2. Turyanica D.O., Voskresenskaya O.N. Quality of life and predictors of back pain in conditions of age-related deficiency of sex hormones. *Clinical medicine*. 2019;3:34–39. (In Russian)
3. Ashcroft G.S. Ageing and wound healing. *Biogerontology*. 2002;3(6):337–345.
4. Nasonov E.L., Yahno N.N., Karateev A.E. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and practical rheumatology*. 2016;3:247–265. (In Russian)
5. Shavlovskaya O.A. Strokes to the "portrait" of a patient with pain syndrome. Different approaches to therapy depending on the localization of pain and age. *Russian Medical Journal*. 2021;7:32–38. (In Russian)
6. Bardel A., Wallander M.A. Age-specific symptom prevalence in woman 35–64 years old: a population-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:37.
7. Ho S.C., Chan S.G. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese woman. *Maturitas*. 1999;33(3):219–227.
8. Yahno V.V. (2010) *Neuropathic pain: clinical observations*. M.: Pub. RAMN. (In Russian)
9. Isajkin A.I., Isajkina O.Yu. Back pain and osteoporosis. *Russian Medical Journal*. 2019;9:33–39. (In Russian)
10. Danilov A.B., Il'yasov R.R. Sex hormones and pain. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;2:149–154. (In Russian)
11. Anderberg U.M. Symptom perception in relation to hormonal status in female fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskelet Pain*. 1999;7:21–38.
12. Lesnoj I.I., Klimchuk L.V., Lesnaya I.N. Peculiarities of pain perception in women. *Medical aspects of women's health*. 2010;8:68–71. (In Russian)
13. Reshetnyak V.K. *Age and gender differences in pain perception*. www.painstudy.ru. (In Russian)
14. Yassan S., Hassan S., Muere A. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain*. 2014;155(12):2448–2460.
15. Panevich T.S., Bobkova A.O., Karateev A.E. Deficiency of endogenous estrogens and development of chronic skeletal-muscular pain. *Therapeutic archive*. 2022;5:683–688. (In Russian)
16. Bereiter D.A. Oestrogen receptor immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. *Archives of Oral Biology*. 2005;50:971–979.
17. Berkley K.J. Sex differences in pain. *Behavioral and Brain Sciences*. 1997;20(3):371–380.
18. Cao D.J., Li Y. Estrogen receptor β activation in antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain*. 2012;13(7):685–694.
19. Coulombe M.A. Estrogen receptors beta and alpha have specific pro and antinociceptive actions. *Neuroscience*. 2011;184:172–182.
20. Chaban V.V. Estrogen receptor-mediated estradiol attenuation of ATP-induced Ca²⁺-signaling in mouse dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Neuroscience Research*. 2005;81(1):31–37.
21. Liverman C.S. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia. *Cephalgia*. 2009;29(5):520–531.
22. Zhang W., Wu H. Estragen modulation of pain perception with a novel 17 β -estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol. Sex Differ*. 2020;11(1):2.
23. Oshima Y., Matsuda K. Localization of estrogen receptors alpha and beta in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochem Cytochem*. 2007;40(1):27–34.
24. Deduh N.V., Pankov E.YA. Hormonal regulation of cartilage development and growth processes. *Advances in modern biology*. 1988;6:454–469. (In Russian)
25. Povoroznyuk V.V., Grigor'eva N.V. Menopause and osteoporosis. *Reproductive endocrinology*. 2012;2:54–61. (In Russian)
26. Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol. Rev*. 2005;208:194–206.
27. Hammes S.R. Exanuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocrine Reviews*. 2007;28(7):726–741.
28. Nilsson B.O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm. Res*. 2007;56(7):269–273.
29. Ushiyama T., Mori K. Association of estrogen receptor gene polymorphism with age at onset of rheumatoid arthritis. *Rhtum Dis*. 1999;58(1):7–10.
30. Blanton H.L., Barnes R.S. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173–177.
31. Matthew P.R. 17- β -estradiol rapidly enhances bradykinin signaling in primary sensory neurons in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 2010;35(1):190–196.
32. Yan X.J., Feng C.C. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J. Pain*. 2014;15(2):204–217.
33. Pecins-Thompson M., Brown N.F. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci*. 1996;16(21):7021–7029.
34. Bethea C.I., Lu N.Z. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):41–100.
35. Marticainen I.K., Hirvonen J. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT (1A) receptor binding in the brain. *Brain Res*. 2007;1172:21–31.
36. Backstrom T., Haage D. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011;191:46–54.
37. Schweizer-Schubert S., Gordon J.L. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. *Front Med (Lausanne)*. 2021;46:479–646.
38. Gintzler A.R., Schnell S.A. Relationship of spinal dynorphin neurons to delta-opioid receptors and estrogen receptor alpha: anatomical basis for ovarian sex steroid antinociception. *Pharmacol Txp Ther*. 2008;326(3):725–731.
39. Mosejkin I.A., Rudenko I.V. New approaches in pain research. *Reflexology*. 2008;3–4:16–19. (In Russian)
40. Barnabei V.M., Cochrane B.B. Menopausal symptoms and treatment – related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1063–1073.
41. Karateev A.E., Cugan V.I. Aceclofenac: experience of Russian research. *Modern rheumatology*. 2017;4:89–94. (In Russian)
42. Dooley M., Spenser S., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain- and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–1378.
43. Grau M., Guash J. Pharmacology of the potent new non-steroidal inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:1265–1276.
44. Murherjee P., Rachita C., Aisen P.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:7–11.
45. Badokin V.V. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of articular cartilage. *Russian Medical Journal*. 2013;32:16–57. (In Russian)

46. Peris F, Bird H.A., Serni U. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders a meta-analysis. *Eur J. Rheumatol Inflamm.* 1996;16:37–45.
47. Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I. Results of the clinical study AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum.* 2013;15(2):48–53. (In Russian)
48. Yanagawa A., Endo T. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double – blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn. J. Rheum.* 1998;8:249–259.
49. Kukushkin M.L. Aertal in complex therapy of non-specific pain in the lower back. *Neurological journal.* 2010;15(5):57–61. (In Russian)
50. Devlikamova F.I. Study of the effectiveness of the drug Mydocalm-Richter in local injection therapy of the myofascial trigger zone. *Effective pharmacotherapy. Nevrologiya.* 2016;5(38):47–52. (In Russian)
51. Titova N.V. Therapeutic potential of tolperisone (Mydocalm) in the treatment of non-specific low back pain. *Clinical pharmacology and therapy.* 2024;2:35–39. (In Russian)
52. Skoromec A.A., Gekht A.B., Galanov D.V. Results of an international pharmaceutical epidemiological research project on the use of midokalma for the treatment of painful syndromes accompanied by myocardial spasms. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104–109. (In Russian)
53. Verbickaya S.V., Parfenov V.A., Borisov K.N. Tolperisone (Mydocalm) in complex therapy of acute lumbar pain. *Clinical pharmacology and therapy.* 2008;17(2):36–38. (In Russian)
54. Bhattacharjya B., Naser S.M., Diswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil.* 2012;23(2):74–78.



Рыбак Р.Ф.¹✉, Петрова Л.Г.²

¹ Медицинский центр ЛОДЭ, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский институт, Минск, Беларусь

Клинический опыт лечения воспалительно-аллергических заболеваний полости носа в оториноларингологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Рыбак Р.Ф.; обзор литературы, сбор материала, написание текста – Рыбак Р.Ф., редактирование статьи, окончательное одобрение статьи для опубликования – Петрова Л.Г.

Подана: 10.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: lor.vrach.62@inbox.ru

Резюме

Хронические воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре оториноларингологической патологии. В структуре обращаемости к врачу-оториноларингологу в амбулаторно-поликлинической практике хронический синусит занимает лидирующее место. В настоящее время актуальным стоит вопрос консервативного ведения пациентов с хроническим риносинуситом с использованием индивидуального подхода с учетом предполагаемого этиопатогенетического фактора и морфологии полипа. В соответствии с клиническими протоколами оптимальной лечебной тактикой является рациональное сочетание щадящих хирургических вмешательств с длительными курсами лечения интраназальными глюкокортикостероидами и короткими курсами системной кортикостероидной терапии. Тесалин – это лекарственный растительный препарат для лечения симптомов аллергического ринита (сенной лихорадки), а также связанных с ним проявлений в глазах, носу и горле. Механизм действия связан с ингибированием синтеза лейкотриенов, гистамина и интерлейкинов. Исследования показали эффективность Тесалин в комплексной терапии пациентов с хроническим полипозным синуситом и аллергическим ринитом.

Ключевые слова: хронический риносинусит, аллергический ринит, Тесалин, назальная обструкция, консервативное лечение

Rybak R.¹✉, Petrova L.²

¹ Medical Center LODE, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Health Care Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical Experience in the Treatment of Inflammatory-Allergic Diseases of the Nasal Cavity in Otolaryngology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept of the article – Rybak R.; literature review, material collection, writing – Rybak R., editing of the article, final approval of the article for publication – Petrova L.

Submitted: 10.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: lor.vrach.62@inbox.ru

Abstract

Chronic inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses occupy one of the leading places in the structure of otorhinolaryngologic pathology. Chronic sinusitis occupies the leading place in the structure of referral to an otorhinolaryngologist in outpatient-polyclinic practice. At present, the issue of conservative management of patients with chronic rhinosinusitis using an individual approach taking into account the presumed etiopathogenetic factor and morphology of the polyp is urgent. According to clinical protocols, the optimal therapeutic tactics is a rational combination of sparing surgical interventions with long courses of treatment with intranasal glucocorticosteroids and short courses of systemic corticosteroid therapy. Tesalin is a medicinal herbal preparation for the treatment of symptoms of allergic rhinitis (hay fever), as well as related manifestations in the eyes, nose and throat. The mechanism of action involves inhibiting the synthesis of leukotrienes, histamine, and interleukins. Studies have shown the effectiveness of Tesalin in the complex therapy of patients with chronic polyposis sinusitis and allergic rhinitis.

Keywords: chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, Tesalin, nasal obstruction, conservative treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре оториноларингологической патологии. По данным разных авторов, распространенность хронического ринита составляет 7–10% взрослого населения, аллергическим ринитом страдают в Европе до 30%, в России и Беларуси – до 25% взрослых, хроническим синуситом – до 12% населения (табл. 1) [1–3]. В структуре обращаемости к врачу-оториноларингологу в амбулаторно-поликлинической практике хронический синусит занимает лидирующее место. Его распространенность сегодня очень высока: в среднем это более 140 случаев на 1000 человек [3]. В соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническим синуситом» (утвержден

Таблица 1
Распространенность хронического синусита с полипами в разных странах [4, 5]

Table 1
Prevalence of chronic sinusitis with polyps in different countries [4, 5]

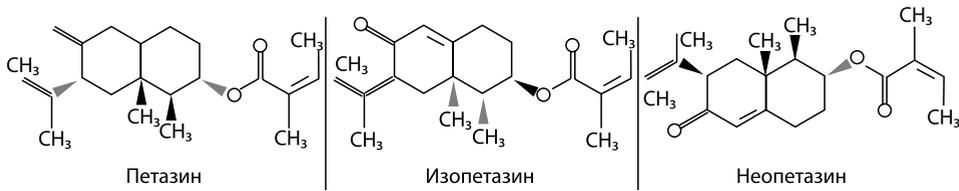
Регион	Распространенность	Особенности
Европа	2–4% взрослого населения	Высокая частота сочетания с бронхиальной астмой (до 45% случаев)
Россия	1,5–3%	Преобладание тяжелых форм, поздняя диагностика
Беларусь	1,8–2,5%	Частая ассоциация с аллергическим ринитом

постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.02.2025 № 25) хронический синусит разделяется на две формы – хронический синусит с полипами и без полипов.

Заболевание часто бывает одним из проявлений системной патологии дыхательных путей, и его патогенез тесно связан с патогенезом бронхиальной астмы, нарушением обмена арахидоновой кислоты и водно-солевого обмена в организме. В клинической практике нередким является сочетание хронического риносинусита (ХРС) с аллергическим ринитом (АР) и аспириновой триадой, где наблюдается инфильтрация отечной ткани слизистой оболочки и подслизистого слоя носа и пазух носа эозинофилами, нейтрофилами с участием в процессе других клеток лимфоидной ткани. Заболевание носит рецидивирующий характер и практически не излечивается. Даже после хирургического лечения рецидивы возникают у 40–70% пациентов, что требует длительного наблюдения и терапии. Однако хирургическое лечение должно быть рассмотрено в тех ситуациях, когда медикаментозная терапия не эффективна [4].

В настоящее время актуальным стоит вопрос консервативного ведения пациентов с ХРС с использованием индивидуального подхода с учетом предполагаемого этиопатогенетического фактора и морфологии полипа [4]. В соответствии с клиническими протоколами оптимальной лечебной тактикой является рациональное сочетание щадящих хирургических вмешательств с длительными курсами лечения интраназальными глюкокортикостероидами (ИнГКС) и короткими курсами системной кортикостероидной терапии. При некоторых формах полипоза – с противогрибковой и антибактериальной терапией. В соответствии с редакцией клинического протокола допускается включение в схему лечения лекарственных препаратов по медицинским показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше).

В оториноларингологическом отделении медицинского центра ЛОДЭ г. Минска накоплен собственный опыт применения лекарственного препарата Тесалин производства Max Zeller Sohne AG, Швейцария. Тесалин (Ze339) – это лекарственный растительный препарат для лечения симптомов аллергического ринита (сенной лихорадки), а также связанных с ним проявлений в глазах, носу и горле. Экстракт Ze339, который содержится в препарате, получают из листьев белокопытника гибридного (*Petasites hybridus* (L.)), он стандартизирован и содержит 8 мг петазинов в одной таблетке. Петасита гибридная, или белокопытник (*Petasites hybridus*), – растение семейства Asteraceae, которое произрастает в Европе, Северной Африке и Южной/Западной Азии. Листья его содержат изомерную смесь петазинов и некоторое



Изомеры петазинов Petazine isomers

количество пирролизидиновых алкалоидов. По химическому составу петазины представляют собой сложные эфиры бутеновой кислоты, спиртов петазола, изопетазола, неопетазола и не содержат в своей структуре атомов азота и фтора (см. рисунок).

Петазины обуславливают фармакологическую активность лекарственного препарата Тесалин. Механизм действия связан с ингибированием синтеза лейкотриенов, гистамина и интерлейкинов [4, 8–10]. Лейкотриены – это мощные медиаторы воспаления дыхательных путей, которые играют важную роль в аллергических реакциях и воспалительных процессах. Они синтезируются из арахидоновой кислоты в тучных клетках и эозинофилах. Лейкотриены участвуют в развитии бронхоспазма, отека и привлечении воспалительных клеток. Лейкотриены усугубляют отек и воспаление слизистой оболочки полости носа, приводят к гиперсекреции и хемотаксису эозинофилов. Клинически это проявляется назальной обструкцией и нарушением носового дыхания. В контексте ХРС и назального полипоза действие лейкотриенов способствует:

- усилению воспалительного ответа в слизистой носа и околоносовых пазух (ОНП);
- пролиферации тканей, что может стимулировать рост полипов;
- утяжелению симптомов (заложенность носа, нарушение обоняния).

Важным и перспективным в лечении ХРС рассматриваем применение терапии, направленной на подавление местного воспаления, связанного с избыточным синтезом лейкотриенов. Поэтому подавление активности лейкотриенов может быть важным компонентом терапии, особенно при рецидивирующих формах.

Перспектива применения антилейкотриеновой терапии в оториноларингологии:

1. При резистентных формах ХРС с полипами и без может использоваться как дополнение к кортикостероидам для снижения дозы последних.
2. У пациентов с астмой и полипозом комбинация с ингаляционными кортикостероидами улучшает контроль над обоими заболеваниями.
3. При аспириновой триаде ингибиторы лейкотриенов являются препаратами выбора для предотвращения бронхоспазма и уменьшения воспаления.

Кроме того, нельзя исключить роль аллергического воспаления в развитии и прогрессировании назального полипоза. Применение противоаллергических препаратов отражает персонализированный подход после оценки рисков и пользы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность лечения пациентов с хроническим полипозным синуситом и аллергическим ринитом с помощью лекарственного препарата Тесалин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с хроническим полипозным синуситом (ХПС) и 20 пациентов с сезонным аллергическим ринитом (АР), ассоциированным с пыльцевой сенсибилизацией.

Все пациенты находились на амбулаторном лечении в оториноларингологическом отделении ООО ЛОДЭ с июня 2023 г. по апрель 2025 г. Пациенты ранее не подвергались оперативному лечению. Средний возраст пациентов составил $42 \pm 7,3$ года, из них 67 мужчин (67%) и 33 женщины (33%). Средняя длительность заболевания составила около 4,5 года. Жители города преобладали над сельскими: 75% – жители города, 25% – жители села. Всем пациентам в день первичного и повторного посещения производилось стандартное оториноларингологическое обследование.

Пациенты с ХПС были разделены на 2 группы: основную ($n=50$) и группу сравнения ($n=30$). Пациенты обеих групп сопоставимы по основным клиническим параметрам: полу, возрасту, месту жительства, длительности заболевания, объему патологического процесса со стороны носа и околоносовых пазух. В обеих группах пациентов с ХПС основными жалобами являлись ощущения заложенности и отечности носа, затруднение носового дыхания.

Всем 50 пациентам основной группы с ХПС при первом посещении было назначено лечение и обследование по схеме:

- 1) Тесалин 8 мг по 1 таблетке утром и вечером в течение 30 дней;
- 2) мометазона фураат по 2 впрыска в каждую ноздрю утром и вечером в течение 14 дней, с 15-го дня – по 2 впрыска в каждую половину носа утром до окончания флакона;
- 3) преднизолон 30 мг/1,0 мл внутримышечно утром в течение 5 дней;
- 4) омега-3 20 мг по 1 капсуле внутрь за 30 минут до завтрака и до ужина в течение 7 дней, начиная с дня первой инъекции преднизолона;
- 5) 3D-томография околоносовых пазух;
- 6) консультация аллерголога.

В то же время 30 пациентам группы сравнения с ХПС при первом посещении было назначено лечение и обследование по схеме:

- 1) мометазона фураат по 2 впрыска в каждую ноздрю утром и вечером в течение 14 дней, с 15-го дня – по 2 впрыска в каждую половину носа утром до окончания флакона;
- 2) преднизолон 30 мг/1,0 мл внутримышечно утром в течение 5 дней;
- 3) омега-3 20 мг по 1 капсуле внутрь за 30 минут до завтрака и до ужина в течение 7 дней, начиная с дня первой инъекции преднизолона;
- 4) 3D-томография околоносовых пазух;
- 5) консультация аллерголога.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью оценки результатов лечения использовалась шкала балльной оценки клинических симптомов: прототипом послужила шкала для оценки результатов лечения пациентов с синуситом. Оценка статуса осуществлялась при первом посещении и минимум через месяц при повторном посещении после выполнения полного курса комплексной терапии.

Критерии оценки включали:

- количество выделений из полости носа;
- степень затруднения носового дыхания;
- степень отечности слизистой оболочки носа;
- наличие лихорадки, симптомов интоксикации;
- состояние показателей периферической крови.

Показатели характеризовались следующим образом:

1. Количество выделений из полости носа:
 - много – 3 балла;
 - умеренно – 2 балла;
 - отсутствие – 1 балл.
2. Степень затруднения носового дыхания:
 - выраженное затруднение – 3 балла;
 - умеренное – 2 балла;
 - отсутствие затруднения дыхания – 1 балл.
3. Степень отечности слизистой оболочки носа по данным риноскопии:
 - выраженный отек – 3 балла;
 - умеренный отек – 2 балла;
 - незначительный отек – 1 балл.
4. Наличие лихорадки:
 - повышение температуры тела выше 37,5 °С – 3 балла;
 - повышение температуры тела в интервале 37,0–37,5 °С – 2 балла;
 - отсутствие лихорадки – 1 балл.
5. Симптомы интоксикации:
 - выраженная степень интоксикации – 3 балла;
 - умеренная – 2 балла;
 - отсутствие симптомов интоксикации – 1 балл.
6. Состояние показателей периферической крови:
 - выраженные изменения – 3 балла;
 - умеренные изменения – 2 балла;
 - отсутствие воспалительных изменений в показателях периферической крови – 1 балл.

Наше исследование показало наличие положительного клинического эффекта при использовании лекарственного препарата Тесалин у пациентов с ХПС основной группы. Начальный статус пациента определялся путем суммирования баллов по шкале балльной оценки. Таким же образом оценивали состояние пациента при повторном посещении после назначения препарата. Для получения наглядной картины клинического действия Тесалин мы использовали индекс тяжести состояния J_{sc} , который вычислялся методом деления суммы баллов, полученных при оценке состояния пациента, на число пациентов в группе. В табл. 2 представлены индексы тяжести клинического состояния пациентов с ХПС до начала лечения и по его окончании.

По итогу индекс тяжести уменьшился в обеих группах. Однако снижение этого индекса в большей степени произошло в основной группе пациентов с ХПС, в комплексной терапии которым был назначен Тесалин. Кроме того, у пациентов данной группы по данным 3D-томографии прослеживается тенденция к уменьшению объема полипозной ткани не только со стороны полости носа, но и околоносовых пазух. В итоге в данной группе уменьшалась назальная обструкция и улучшалось обоняние.

Таблица 2

Индекс тяжести состояния пациентов основной группы и группы сравнения до и после лечения в значениях Jgc

Table 2

Severity index of patients in the main and comparison group before and after treatment in Jgc values

Индекс тяжести состояния Jgc	Основная группа n=50	Группа сравнения n=30	p-value
Jgc1 (в начале лечения)	11,14	10,98	–
Jgc2 (в конце лечения)	7,07	8,01	–
Jgc1-Jgc2	4,07	2,97	<0,005

Результаты наблюдения за пациентами с аллергическим ринитом. В свою очередь 20 пациентов с аллергическим ринитом (АР), вызванным пылью растений, были условно разделены на 2 равные группы по 10 пациентов в каждой: основную и группу сравнения. Пациенты обеих групп сопоставимы по основным клиническим параметрам. В основной группе пациентов с АР оценивалась эффективность Тесалин в отношении устранения таких жалоб, как ринорея, чихание, слезотечение и заложенность носа. В то же время 10 пациентов с АР применяли мометазона фуруат.

Пациентам основной группы с АР, вызванным пылью растений, при первом посещении было назначено лечение и обследование по схеме:

- 1) Тесалин 8 мг по 1 таблетке утром и вечером в течение 30 дней;
- 2) 3D-томография околоносовых пазух;
- 3) риноманометрия;
- 4) консультация аллерголога.

Соответственно 10 пациентам группы сравнения с АР при первом посещении было назначено лечение и обследование по схеме:

- 1) мометазона фуруат по 2 впрыска в каждую ноздрю утром и вечером в течение 14 дней, с 15-го дня – по 2 впрыска в каждую половину носа утром до окончания флакона;
- 2) 3D-томография околоносовых пазух;
- 3) риноманометрия;
- 4) консультация аллерголога.

В табл. 3 представлены индексы тяжести клинического состояния пациентов с АР до начала лечения и по его окончании.

В группе пациентов с АР нами активно применялась риноманометрия до и после лечения, позволяющая объективно оценить степень нарушения носового дыхания

Таблица 3

Индекс тяжести состояния пациентов с аллергическим ринитом основной группы и группы сравнения до и после лечения в значениях Jgc

Table 3

Severity index of patients in the main and comparison group before and after treatment in Jgc values

Индекс тяжести состояния Jgc	Основная группа n=10	Группа сравнения n=10	p-value
Jgc1 (в начале лечения)	8,69	9,03	–
Jgc2 (в конце лечения)	6,08	7,17	–
Jgc1-Jgc2	2,61	1,86	<0,005

и проконтролировать результаты лечения. Уже в первую неделю от начала назначенного лечения у всех пациентов обеих групп уменьшилась выраженность симптомов аллергического ринита, включая отек и заложенность носа. Одновременно отмечено обратное развитие сопутствующего сезонному АР аллергического конъюнктивита.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании наблюдения за динамикой симптомов у пациентов с аллергическим ринитом лечение Тесалин и ИнГКС (мометазона фуоат) показало сравнимую конечную эффективность по устранению основных симптомов ринита и восстановлению носового дыхания.

Следует отметить, что мы не наблюдали побочных эффектов при применении препарата Тесалин. Переносимость препарата и отзывы пациентов о лечении были высокими.

Учитывая хороший профиль безопасности Тесалин (нет риска носовых кровотечений, атрофии слизистой), он может быть альтернативой ИнГКС при непереносимости последних в случае длительного применения, как, например, у пациентов с хроническим полипозным синуситом.

Важным моментом в терапии Тесалин является то, что все пациенты отметили отсутствие седативного эффекта и сонливости, что допускает возможность применения Тесалин водителями при управлении транспортным средством. Европейские клинические исследования показали, что Тесалин оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие: блокирует дегрануляцию тучных клеток и эозинофилов [8–10, 12]. В отличие от антагонистов гистаминовых и лейкотриеновых рецепторов или глюкокортикоидов, Тесалин не связывается ни с гистаминовыми H1-рецепторами, ни с лейкотриеновыми рецепторами, ни с ядерными глюкокортикоидными рецепторами [7]. Противовоспалительный эффект Тесалин также связан с уменьшением продукции интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [8, 14].

■ ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Тесалин показано в комплексной терапии пациентов с хроническими полипозными синуситами, устраняет отек и заложенность носа.
2. Тесалин можно рассматривать как терапевтическую альтернативу для пациентов с противопоказаниями или непереносимостью интраназальных ГКС.
3. Препарат Тесалин легко переносится пациентами и в значительной степени улучшает самочувствие уже с первого дня применения.
4. Применение препарата Тесалин показано в качестве монотерапии пациентов с аллергическим ринитом, вызванным пылью растений, на протяжении всего времени воздействия аллергена, а также за 1–2 недели до начала сезона цветения.
5. Использование Тесалин может быть длительным, более 3–4 месяцев по 1–2 таблетки в день.
6. Более чем 20-летний опыт применения лекарственного препарата Тесалин в странах Европы, в Израиле и в Украине и наши наблюдения позволяют убедиться в эффективности и безопасности применения Тесалин у пациентов с воспалительными и аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Atlas of Allergic Rhinitis*. WAO, 2013.
2. *National clinical guidelines for allergic rhinitis (Russia, 2022)*.
3. Lund V., Gwaltney J., Buguero F., Echolos R. et al. *J Ear Nose & Throat*. 1997;76(Suppl.):22.
4. *EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)*.
5. Kryukov A. et al. (2020) Pirogov Russian National Research Medical University (2021).
6. Thomet O. et al. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1310–20. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01158.x
7. Sannikova N., Artishevski S., Sushynski V. A New Drug for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Recipe*. 2024;27(2):288–298.
8. Dumitru A. et al. Petasol butenoate complex (Ze339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than deslratadine. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1515–21. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.045
9. Thomet O., Simon H. Petasins in the treatment of allergic diseases: results of preclinical and clinical studies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):108–12. doi: 10.1159/000065884
10. Thomet O. et al. Anti-inflammatory activity of an extract of Petasites hybridus in allergic rhinitis. *International Immunopharmacology*. 2002;2:997–1006. doi: 10.1016/S1567-5769(02)00046-2
11. Käufeler R. et al. Efficacy and safety of butterbur herbal extract Ze 339 in seasonal allergic rhinitis: postmarketing surveillance study. *Adv Ther*. 2006;23(2):373–84. doi: 10.1007/BF02850143
12. D'Amato G., Akdis C. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Allergy*. 2020;75:2158–60. doi: 10.1111/all.14527
13. Blosa M. et al. Treatment of Early Allergic and Late Inflammatory Symptoms of Allergic Rhinitis with Petasites Hybridus Leaf Extract (Ze 339): Results of a Noninterventonal Observational Study in Switzerland. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):180. doi: 10.3390/ph14030180
14. Constanze A Jakwerth. *Inhibition of SARS-CoV-2 infection and replication by Petasites hybridus CO2-extract (Ze 339)*. 2024;170:115959. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115959. Epub 2023 Dec 7.

 МИНСКИНТЕРКАПС

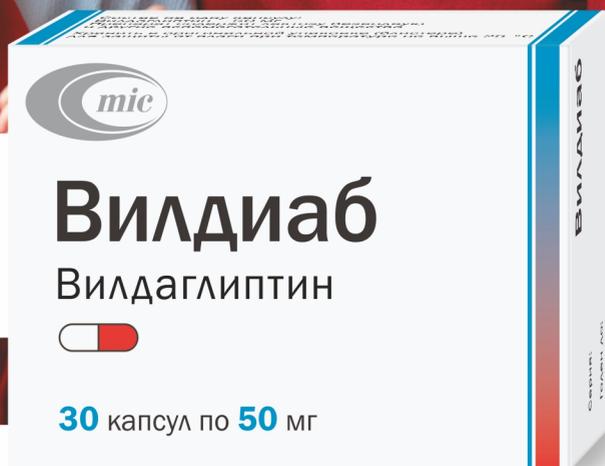
Вилдиаб

капсулы вилдаглиптина 50 мг



УНП 100348119

Новая возможность
в лечении сахарного
диабета 2-го типа



Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять при беременности и во время кормления грудью. УП "Минскинтеркапс". Реклама.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.4.005>



Шишко Е.И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Преимущества Вилдаглиптина в лечении сахарного диабета 2-го типа у пациентов с хронической болезнью почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: shishkoel@gmail.com

Резюме

Последние годы ознаменовались ростом хронической болезни почек, особенно среди пациентов с сахарным диабетом. Диабетическое поражение почек – сложный и многофакторный процесс, сопровождающийся развитием гломерулосклероза и приводящий к развитию терминальной хронической болезни почек.

Проведен обзор литературы и отмечено безопасное использование ингибитора дипептидилпептидазы-4, в том числе вилдаглиптина, как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с хронической болезнью почек 3–5-й ст. Это расширяет возможности многопланового подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц пожилого возраста с низким значением скорости клубочковой фильтрации. Обоснована целесообразность применения в комбинированной терапии вилдаглиптина и метформина.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, хроническая болезнь почек, нежелательные явления, сахарный диабет, безопасность, пожилые

Shyshko E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Benefits of Vildagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: shishkoel@gmail.com

Abstract

Recent years have been marked by an increase in chronic kidney disease (CKD), especially among patients with diabetes mellitus. Diabetic kidney damage is a complex and multifactorial process accompanied by the development of glomerulosclerosis and

leading to the development of terminal CKD. A review of the literature was conducted and the safe use of iDPP4, including vildagliptin, was noted both in monotherapy and in combination with other hypoglycemic drugs in patients with CKD 3–5 st. This expands the possibilities of a multidimensional approach to the treatment of type 2 diabetes in the elderly with a low glomerular filtration rate. The expediency of using combination therapy of vildagliptin and metformin is substantiated.

Keywords: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, vildagliptin, chronic kidney disease, adverse events, diabetes mellitus, safety, elderly

Постоянная тенденция роста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) во всех странах мира, в том числе и в Республике Беларусь, неудовлетворительный контроль основных метаболических показателей неизбежно приводят к увеличению его распространенности и появлению хронических осложнений. Последние годы ознаменовались драматическим ростом хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов с сахарным диабетом. Эти две большие медицинские проблемы тесно взаимосвязаны, поскольку диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии.

Так как в большинстве развитых стран мира СД2 является предметом наблюдения врачей общей практики и/или терапевтов, соответственно, важной задачей интерниста является определение стратегии терапии диабета с учетом резервов почечной функции и состояния сердечно-сосудистой системы.

С одной стороны, при впервые выявленном СД2 у пациента уже может иметь место наличие артериальной гипертензии, гломерулосклероза и других заболеваний почек со сниженной скоростью фильтрации, а с другой стороны, на фоне некомпенсированного уровня гликемии у пациента с уже имеющимся диабетом постоянно происходит токсическое действие глюкозы на почечные канальцы. Как в первом, так и во втором случае врачу важно оценить состояние почечной функции для дальнейшей коррекции медикаментозного лечения, что не всегда является простой задачей.

Диабетическое поражение почек – сложный и многофакторный процесс, сопровождающийся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящий к развитию терминальной стадии ХБП. В развитии данного осложнения задействованы как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [1]. На момент постановки диагноза приблизительно у 50% пациентов с СД2 наблюдается повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 25–50%, но симптомы чаще зависят от возраста, длительности диабета, компенсации углеводного обмена и контроля артериального давления (АД) [1, 2]. Но в то же время, несмотря на осведомленность о факторах риска и успехи в медикаментозной компенсации повышения АД, углеводного и липидного обменов, приблизительно у 20–40% пациентов с СД развивается диабетическая нефропатия (ДН) [3].

Хроническая гипергликемия с избыточным образованием конечных продуктов гликирования, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия приводят как к гемодинамическим (гиперфильтрация), так и структурным нарушениям почек (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, утолщение гломерулярной базальной

мембраны, уменьшение количества подоцитов в клубочке и их структурно-функциональные изменения, увеличение мезангиального матрикса), а следовательно, к развитию и прогрессированию ДН [4, 5].

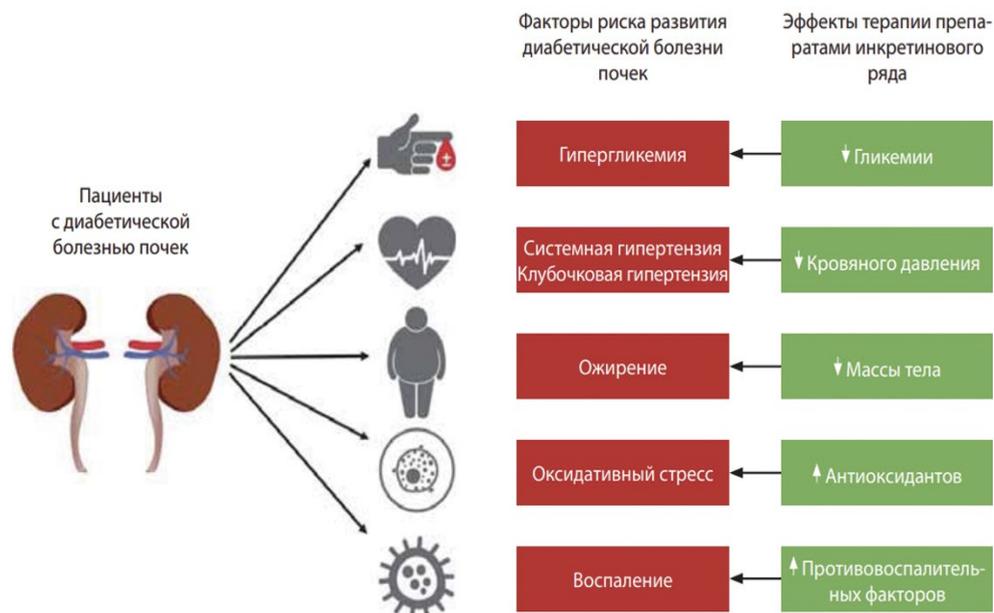
Наиболее ранним методом диагностики ДН признано определение микроальбуминурии (МАУ), т. е. высокоселективной экскреции белка с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин в ночной порции мочи. МАУ диагностируют также и по соотношению альбумин/креатинин в утренней моче, что исключает погрешности суточного сбора мочи. Исследование мочи на МАУ проводится через 5 лет после дебюта СД 1-го типа (СД1) и в момент установлении диагноза СД2, а далее ежегодно. Следует учитывать, что СД2 не редко диагностируется спустя 5–10 лет от его истинного начала, и наряду с диабетом большинство пациентов с СД2 могут иметь ряд сопутствующих патологий (АГ, ожирение, атеросклероз сосудов почек, нарушения пуринового обмена и др.), которые способствуют повреждению почек и прогрессированию почечной недостаточности [6].

Важным и надежным маркером преклинического периода снижения ренальной функции до того момента повышения креатинина, длительность которого может составлять 10–20 лет, является цистатин С. Он позволяет диагностировать ХБП при нормальной экскреции альбумина с мочой, т. е. на ранних стадиях развития ДН [7].

В дополнение к контролю гликемии существует необходимость в эффективной тактике ведения пациентов с СД2, сосредоточенной на многоплановом подходе, и прежде всего с учетом СКФ пациента. Согласно результатам крупных международных рандомизированных исследований сахароснижающие препараты из таких групп, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и препараты инкретинового ряда (агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4)), прямо или косвенно обладают нефропротективными свойствами или могут быть использованы у пациентов с ХБП 4–5-й ст. И аГПП-1, и идПП-4 показали положительный эффект на почечные исходы при ДН, так как они влияют на компоненты метаболического синдрома: ожирение, АГ и дислипидемию, снижают оксидативный стресс и воспаление, увеличивают натрийурез (см. рисунок).

В исследовании S. Zhang и соавт. на клеточной культуре подоцитов показано, что глюкагоноподобный пептид-1 частично ингибирует апоптоз подоцитов, индуцированный продуктами гликирования, вероятно, через уменьшение экспрессии RAGE и уровня окислительного стресса [8].

Препараты класса идПП-4 изучены в ходе множества контролируемых рандомизированных исследований в различных популяциях пациентов по всему миру. Они относятся к группе инкретинов, механизм действия которых основан на блокировании фермента дипептидилпептидазы-4 и обеспечивает деградацию глюкагоноподобного пептида 1-го типа и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Исследования показали, что фермент дипептидилпептидаза-4 имеет множество субстратов, один из которых фактор стромальных клеток-1а, широко экспрессирующийся в клетках дистальных канальцев, повышение активности которого приводило к повышенной натрийуретической активности [9, 10]. Это позволило продемонстрировать безопасность в отношении почечной функции, и даже наблюдалось снижение альбуминурии в течение 3–6 мес., тогда как СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения [11]. Кроме того, для данного класса препаратов



**Нефропротективное действие препаратов инкретинового ряда [1]
Nephroprotective effect of incretin drugs [1]**

характерен крайне низкий риск гипогликемий, что позволяет использовать их у пожилых пациентов, в том числе и со сниженной СКФ, вплоть до терминальных стадий ХБП. К тому же отсутствие прибавки массы тела, хорошая переносимость, сердечно-сосудистая безопасность сделали группу иДПП-4 более предпочтительной, чем препараты сульфанилмочевины (ПСМ), для интенсификации терапии у пожилых людей [12–14]. Достаточно большое количество крупных рандомизированных исследований доказывает данное преимущество иДПП-4. Исследование, выполненное в Швеции, включающее 52 760 пациентов, причем 77% получали лечение метформином совместно с ПСМ и 23% – метформином в сочетании с иДПП-4. Частота встречаемости тяжелой гипогликемии, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин в когорте ПСМ составила 2,0, 19,6 и 24,6 на 1000 пациенто-лет, а в группе с иДПП-4 – 0,8, 7,6 и 14,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. Использование ПСМ в сравнении с иДПП-4 было связано с более высоким риском последующей тяжелой гипогликемии, фатальных и нефатальных заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности от всех причин [16].

На заседании Национального совета экспертов, которое состоялось в марте 2023 г. в Москве при участии членов Российской ассоциации эндокринологов, было отмечено, что стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 позволяет активировать эффект «позитивной метаболической памяти», заключающийся в достижении и удержании оптимального контроля гликемии с дебюта заболевания, что приводит к снижению темпов прогрессирования СД2 и потребности в интенсификации сахароснижающей терапии [17, 18].

Доказательством такой рекомендации являлось исследование VERIFY, по результатам которого эффективность стартовой комбинации вилдаглиптина с метформином по достижению и удержанию гликированного гемоглобина HbA1c <7% значительно превышала эффективность отложенного добавления вилдаглиптина к монотерапии метформином [15, 25].

Данные объединенного анализа различных медицинских исследований, выполненных с препаратами из группы иДПП-4, демонстрируют снижение скорости потери β -клеток более чем в 2 раза у пациентов с СД2, не получавших лечение в первые 3,8 года. Это определяет необходимость инициации сахароснижающей терапии с использованием препаратов, обладающих потенциалом сохранения функциональной активности β -клеток. Поэтому раннее применение этого класса препаратов в комбинации с метформином способно длительно удерживать контроль гликемии, что является приоритетным для назначения иДПП-4 пациентам с СД2 в дебюте заболевания.

Анализ 17 клинических исследований, выполненных для оценки потенциала тройной комбинированной пероральной сахароснижающей терапии СД2, включающей иДПП-4 (в том числе вилдаглиптин), в сочетании с метформином, ПСМ, тиазолидинионами или иНГЛТ-2, показал, что при добавлении вилдаглиптина к терапии данными препаратами улучшился гликемический контроль и отмечалась хорошая переносимость, а рост случаев гипогликемии регистрировался лишь при использовании в комбинации с ПСМ. Тройная пероральная комбинация сахароснижающих препаратов, включающая вилдаглиптин, является не только допустимым вариантом лечения пациентов с СД2, но и хорошей альтернативой инсулинотерапии. Эта комбинация вполне оправдана для снижения риска гипогликемических состояний [19]. В этом есть преимущество, особенно при развитии диабетической нефропатии у пациентов с СД2 и ХБП 3–5-й ст., так как использование оральных гипогликемизирующих препаратов в сочетании с данным осложнением лимитировано. В такой ситуации возможна комбинация иДПП-4 с инсулином или иНГЛТ-2, но с условием, что для большинства иДПП-4 при наличии ХБП С3б–5 необходима коррекция дозы препарата [20].

Вилдаглиптин, являясь селективным иДПП-4, на 85% выводится с почечной экскрецией, при этом 25% препарата выводится в неизменном виде, а остальное в виде неактивных метаболитов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью метаболиты всего лишь в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а максимальная концентрация практически не изменяется. Перед выведением вилдаглиптин практически полностью метаболизируется несколькими путями, не затрагивая систему цитохромов, и исключает взаимодействие с препаратами-ингибиторами или индукторами системы цитохрома P450 [21].

Сахароснижающая активность и безопасность вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки у пациентов с СД2 с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью были подтверждены результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ), продолжительность которого составила 52 недели [22]. В настоящее время вилдаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности: при средней и тяжелой почечной недостаточности (включая пациентов на гемодиализе и СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) вилдаглиптин рекомендован по 50 мг один раз в сутки, прием утром, при СКФ >50 мл/мин/1,73 м² – до двух раз в сутки по 50 мг.

Диссертационное исследование, выполненное в нашей стране, демонстрирует положительные результаты в отношении метаболических и гемодинамических эффектов добавления вилдаглиптина пациентам с СД2 к терапии гликлазидом и метформином (в виде улучшения контроля гликемии). Выявлено статистически значимое снижение подоцина в группе, получающей вилдаглиптин, и в то же время не было ассоциировано с улучшением компенсации СД2, что свидетельствует об уменьшении клубочкового почечного повреждения и может являться проявлением нефропротективных свойств вилдаглиптина [7].

В двойном слепом РКИ оценивались эффективность и безопасность вилдаглиптина (50 мг/сут) у пациентов с СД, который развился после трансплантации почки. В исследование было включено 33 реципиента, перенесших пересадку более 6 месяцев назад, со стабильно функционирующим трансплантатом. По результатам четырехмесячного наблюдения различий в СКФ и частоте нежелательных явлений между группами вилдаглиптина и плацебо не выявлено [23].

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные, в которых продемонстрированы плейотропные почечные эффекты практически у всех представителей иДПП-4, указывают, вероятнее всего, на класс-эффект в отношении почечной функции [24, 25]. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы 3 международных непатентованных наименования, которые относятся к иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин. Еще несколько лет назад широкому внедрению класса иДПП-4 мешало то обстоятельство, что длительное время эти препараты позиционировались в клинических рекомендациях как имеющие высокую стоимость. Вместе с тем доступность иДПП-4 постепенно увеличивается, что связано с выходом дженерических препаратов на белорусском рынке. Примером является лекарственный препарат Вилдиаб, капсулы 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь). По результатам рандомизированного открытого перекрестного исследования по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности в соответствии с требованиями п. 18 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85) было установлено, что препарат Вилдиаб, капсулы 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), и Галвус®, таблетки 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), являются биоэквивалентными: 90%-ные доверительные интервалы ([98,92–109,84%] и [96,60–112,35%] для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно) лежат в рамках установленных границ приемлемости (80,00–125,00%). Для производства лекарственного препарата Вилдиаб используется фармацевтическая субстанция компании MOENS, Испания. В 2024 г. согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь Вилдиаб включен в республиканский формуляр и перечень основных лекарственных средств, что позволяет выписывать его по льготным и бесплатным рецептам, а также вести приоритетный терапевтический подход у пациентов с ХБП, в том числе и в пожилом возрасте [26].

Таким образом, вилдаглиптин имеет ряд преимуществ в терапии СД2 у пациентов с ХБП:

- возможность использования в качестве препарата первого выбора, а также в комбинации с метформином, препаратами сульфаниламочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2, инсулином;

- возможность использования при наличии противопоказаний для применения метформина или других сахароснижающих препаратов при ХБП, в том числе у пожилых;
- не вызывает гипогликемий и прибавки массы тела, имеет доказательства кардио-васкулярной безопасности и отсутствия нефротоксичности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(2):88–103. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272>
2. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol.* 2016;5(1):49–56.
3. Rossing P, Persson F, Frimodt-Moller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther.* 2018;14 Suppl 1:S31–S37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.007>
4. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol.* 1992;23:1–34. doi: [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60961-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60961-8)
5. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12):2349–56. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V9122349>
6. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1–157. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13042> (In Russ.)
7. Vasilkova VN, Pchelina IYu, Borovets YaA, et al. Nephroprotective effects of empaglifosin and vildagliptin. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2022;1(1):53–61. (In Russ.)
8. Zhang SS, Wu Z, Zhang Z, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits the receptor for advanced glycation endproducts to prevent podocyte apoptosis induced by advanced oxidative protein products. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(4):1413–1419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.050>
9. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutrit. Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(5):361–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.001>
10. Fioletto P, Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):395–8. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9845>
11. Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1030–8. doi: [10.1016/j.ekir.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.008)
12. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:162–167. doi: [10.1016/j.diabres.2016.06.018](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.018)
13. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017;17(Suppl 1):226. doi: [10.1186/s12877-017-0571-8](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0571-8)
14. Misnikova IV. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the risk of developing cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *RMJ.* 2016;1:51–52. (In Russ.)
15. Demidova TYu, Kozhevnikov AA. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(6):334–339. doi: [10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339) (In Russ.)
16. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47.
17. Shestakova EA. Second line therapy in type 2 diabetes: legacy effect activation. *Diabetes mellitus.* 2017;20(5):356–362. (In Russ.)
18. Shestakova MV, Vagapova GR, et al. National Council of Experts: the place of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2023;26(6):619–625. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13110> (In Russ.)
19. Barnett AH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion.* 2015;31(0):1919–193.
20. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res.* 2015;100:127–134. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>
21. He H, Tran P, Yin H. Absorption, metabolism and excretion of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dis.* 2009;536–544.
22. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(11):1032–1039. doi: [10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x)
23. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014;14(1):115–123. doi: [10.1111/ajt.12518](https://doi.org/10.1111/ajt.12518)
24. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017;17(Suppl 1):226. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0571-8>
25. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
26. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22441613>



Кенденков О.И.¹✉, Гавриленко Л.Н.²

¹ Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Республиканская клинично-фармакологическая лаборатория, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Использование антибактериальной терапии резерва в условиях роста резистентности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кенденков О.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Гавриленко Л.Н.

Подана: 10.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: kendenkov@rceth.by

Резюме

Цель. Комплексный анализ распространенности нозокомиальной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, изучение возбудителей, их резистентности к антибактериальным препаратам группы резерва.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 4713 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в трех неврологических отделениях, оснащенных палатами интенсивной терапии, в отделении реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического профиля с января по декабрь 2023 г. Сформирована когорта из 3167 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, у 453 (14,3%) из которых диагностирована пневмония после 48 часов госпитализации. Проведены микробиологический анализ и оценка применения антибиотиков.

Результаты. Наибольшая частота пневмоний выявлена в отделениях реанимации. Основные возбудители: *K. pneumoniae* (20,2%), *A. baumannii* (11,4%), *P. aeruginosa* (8,3%). Зафиксирована критическая резистентность к карбапенемам: чувствительность *K. pneumoniae* к меропенему снизилась до 10,1% в 2023 г. Обнаружена прямая корреляция между потреблением антибиотиков резерва и ростом резистентности.

Заключение. Для сдерживания антимикробной резистентности необходима оптимизация назначения антибиотиков. Перспективным направлением является внедрение риск-ориентированной модели на основе принципов Надлежащей практики фармаконадзора (GVP), адаптированной к локальным условиям стационара, путем выделения профиля пациентов стационара и отделений, выявлений основных рисков при назначении (нежелательных реакций, в том числе роста резистентности). Проверенный глобальный опыт GVP позволяет создать эффективную систему управления антимикробными ресурсами на местном уровне.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, стационар, антибиотикорезистентность, бактерии, фармаконадзор

Kendenkov O.¹✉, Gavrilenko L.²

¹ Center for Examinations and Tests in Health Service, Republican Clinical and Pharmacological Laboratory, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Use of Reserve Antibacterial Therapy Amid Increasing Resistance

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Kendenkov O.; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Gavrilenko L.

Submitted: 10.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: kendenkov@rceth.by

Abstract

Purpose. A comprehensive analysis of the prevalence of nosocomial pneumonia in patients with acute cerebrovascular accident (ACVA), study of pathogens and their resistance to reserve antibacterial drugs.

Materials and methods. A retrospective analysis of 4713 medical records of patients hospitalized in Neurology Departments No. 1, 2, and 3, as well as in the Neurosurgical Intensive Care Unit, from January to December 2023. A cohort of 3167 patients with ACVA was formed, of which 453 (14.3%) were diagnosed with pneumonia more than 48 hours after hospitalization. Microbiological analysis and evaluation of antibiotic use were conducted.

Results. The highest incidence of pneumonia was identified in intensive care units. The main pathogens were: *K. pneumoniae* (20.2%), *A. baumannii* (11.4%), and *P. aeruginosa* (8.3%). Critical resistance to carbapenems was recorded: the sensitivity of *K. pneumoniae* to meropenem decreased to 10.1% in 2023. A direct correlation was found between the consumption of reserve antibiotics and the increase in resistance.

Conclusion. To curb antimicrobial resistance, it is necessary to optimize antibiotic prescribing practices. A promising approach is the implementation of a risk-oriented model based on the principles of Good Pharmacovigilance Practice (GVP), adapted to the local conditions of the hospital. This can be achieved by profiling the hospital's patient population and departments, as well as identifying key risks associated with prescribing, such as adverse drug reactions, including the development of resistance. The proven global experience with GVP enables the creation of an effective system for managing antimicrobial resources at the local level.

Keywords: antibacterial therapy, hospital, antibiotic resistance, bacteria, pharmacovigilance

■ ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Пневмония, выступающая в качестве одного из наиболее клинически значимых и распространенных инфекционных осложнений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [1], является критическим фактором, существенно отягощающим прогноз и исход заболевания. Частота развития данного

осложнения демонстрирует широкий диапазон вариабельности (от 14 до 39%) и находится в прямой корреляционной зависимости от ряда ключевых параметров [2], к которым относятся исходная тяжесть неврологического дефицита, продолжительность стационарного лечения, а также необходимость и длительность применения респираторной поддержки посредством искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Особую актуальность в рамках данной проблемы приобретает респираторная инфекция, которая развивается в первые 48 часов после госпитализации, начинается чаще с симптомов бронхита [8] и признана независимым предиктором неблагоприятного исхода. Ее развитие не только статистически достоверно повышает показатели госпитальной летальности [2, 4], но и значительно осложняет клиническое ведение пациентов, увеличивая сроки пребывания в отделении реанимации и общие затраты на лечение [4]. Серьезнейшим вызовом современной реаниматологии и неврологии выступает высокая распространенность полирезистентных штаммов возбудителей ВАП, демонстрирующих устойчивость к антибиотикам резервных групп. Данное обстоятельство диктует настоятельную необходимость в непрерывном совершенствовании как лечебных алгоритмов, так и комплексных профилактических мероприятий, направленных на снижение риска инфицирования [6, 8].

После талидомидовой трагедии остро встал вопрос о внедрении способов минимизации рисков при назначении лекарственных препаратов. И только в 2012 г. разрозненные практики фармаконадзора были собраны в единый документ – Надлежащую практику фармаконадзора (GVP), которая на текущий день является четким и эффективным алгоритмом по управлению и снижению рисков проводимой фармакотерапии. При назначении антибактериальной терапии такими рисками могут быть рост резистентности, развитие оппортунистической флоры, нарушение ритма и другие важные нежелательные реакции, которые могут влиять на соотношение «риск – польза», если назначать их без риск-ориентированного подхода. Внедрение данной методики фармаконадзора на уровне стационара даст шанс снизить темпы роста резистентной флоры и других осложнений, связанных с нежелательными реакциями.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ этиологической структуры и динамики роста резистентных возбудителей к антибиотикам резервного ряда для последующей разработки рекомендаций по профилактике роста резистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе сплошной выборки. Материалом для анализа послужили данные медицинской документации 4713 пациентов, госпитализированных в период с января по декабрь 2023 г. в три неврологических отделения, оснащенных палатами интенсивной терапии, а также в одно отделение реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического профиля.

Из общей когорты была сформирована целевая группа, включившая 3167 пациентов с верифицированным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Критерием включения в подгруппу анализа инфекционных осложнений являлось развитие пневмонии спустя 48 и более часов с момента поступления

в стационар, что соответствовало диагностике нозокомиальной (госпитальной) пневмонии. Указанное осложнение было диагностировано у 453 пациентов, что составило 14,3% от общей численности группы с ОНМК.

Разработан протокол исследования, который включал в себя анализ следующих параметров: развитие пневмонии в первые 48 часов после госпитализации, структура и характеристика микробного пейзажа респираторных патогенов, определение профиля их чувствительности и резистентности к основным и резервным антибактериальным препаратам. Проведена оценка адекватности и соответствия антибактериальной терапии выявленным возбудителям и ее эффективности. Уровень резистентности оценивался с помощью автоматизированной культуральной методики с непрерывным мониторингом роста микроорганизмов, основанной на флуоресцентной технологии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ продемонстрировал четкую зависимость частоты диагностики пневмонии от типа отделения. Наибольшая доля случаев была зарегистрирована в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что обусловлено тяжестью состояния пациентов, необходимостью длительной ИВЛ и наличием множественных инвазивных устройств.

Микробиологический анализ выявил специфическую структуру возбудителей нозокомиальных пневмоний. Наибольшую проблему представляли грамотрицательные микроорганизмы, демонстрирующие высокий уровень полирезистентности. Доминирующими патогенами в исследуемой выборке явились: *Klebsiella pneumoniae* (20,2% всех выделенных культур), *Acinetobacter baumannii* (11,4%) и *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%).

Все ключевые возбудители проявили крайне высокую и клинически значимую резистентность к широкому спектру антибактериальных препаратов, в особенности к антибиотикам карбапенемового ряда, традиционно рассматриваемым как препараты резерва. Динамический анализ за пятилетний период (2018–2023 гг.) во всех отделениях данного стационара выявил выраженную негативную тенденцию к дальнейшему снижению чувствительности. В частности, чувствительность штаммов *K. pneumoniae* к меропенему снизилась до критически низкого уровня в 10,1% в 2023 г. против 21,7% в 2018 г. *P. aeruginosa* практически не поменял чувствительности к меропенему – с 20,1% в 2018 г. до 20,5% в 2023 г. Аналогичная, хотя и менее выраженная, негативная динамика наблюдалась у *A. baumannii* в отношении тигециклина: показатель чувствительности снизился до 86,6% в 2023 г. с 98,8% пять лет назад.

В качестве метода оценки потребления антибиотиков в работе использовался DDD-анализ – международный стандартизированный подход, основанный на расчете суточных доз антибиотиков на 100 пролеченных пациентов в год, рассчитанный на основании данных годового использования антибактериальных препаратов в стационаре, что дало возможность проследить динамику потребления различных групп противомикробных средств за 5-летний период. Таким образом DDD на 100 пролеченных пациентов в период с 2018 по 2022 г. в разбивке по годам составил следующие ряды данных. Меропенем: 2018 г. – 17,56 г, 2019 г. – 19,57 г, 2020 г. – 21,06 г, 2021 г. – 28,05 г, 2022 г. – 42,5 г. Дорипенем: 2018 г. – 2,38 г, 2019 г. – 4,24 г,

2020 г. – 3,86 г, 2021 г. – 4,34 г, 2022 г. – 4,53 г. Имипенем: 2018 г. – 6,33 г, 2019 г. – 4,24 г, 2020 г. – 5,38 г, 2021 г. – 3,47 г, 2022 г. – 6,04 г. Эртапенем: 2018 г. – 3,62 г, 2019 г. – 3,72 г, 2020 г. – 7,78 г, 2021 г. – 7,85 г, 2022 г. – 2,67 г. Ванкомицин: 2018 г. 4,23 г, 2019 г. – 5,32 г, 2020 г. – 7,19 г, 2021 г. – 6,92 г, 2022 г. – 8,99 г. Тейкопланин: 2018 г. – 1,8 г, 2019 г. – 2,84 г, 2020 г. – 2,28 г, 2021 г. – 1,47 г, 2022 г. – 3,9 г. Колистин (млн МЕ): 2018 г. – 7,1 МЕ, 2019 г. – 8,18 МЕ, 2020 г. – 11,21 МЕ, 2021 г. – 15,08 МЕ, 2022 г. – 20,08 МЕ.

Статистическая обработка полученных результатов подтвердила наличие прямой корреляционной связи между ростом уровня потребления ключевых антибиотиков (в частности меропенема и тигециклина) в данном стационаре и прогрессирующим ростом резистентности к ним среди циркулирующих штаммов микроорганизмов. Это указывает на необходимость строгого аудита назначаемой терапии и пересмотра протоколов эмпирического лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило высокую частоту развития нозокомиальных пневмоний, прежде всего в отделениях реанимации, у пациентов с ОНМК и выявило критический уровень антибиотикорезистентности у ключевых возбудителей (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*). Четкая корреляция прослеживается между ростом потребления антибиотиков резерва и прогрессирующим снижением к ним чувствительности, что диктует необходимость немедленной оптимизации подходов к антимикробной терапии в стационаре.

В качестве одного из наиболее перспективных направлений для сдерживания роста резистентности, снижения рисков присоединения оппортунистической инфекции и развития других тяжелых нежелательных реакций рассматривается внедрение риск-ориентированной модели назначения антибактериальных препаратов. Данная модель должна быть основана на адаптированных к локальным условиям стационара принципах Надлежащей практики фармаконадзора (GVP – Good Pharmacovigilance Practice) [5]. Универсальность и эффективность принципов GVP, которые успешно применяются в глобальной практике назначения лекарственных препаратов с 1960-х гг. для обеспечения безопасности и рационального использования лекарственных средств, не вызывает сомнений. Адаптация GVP подразумевает создание риск-ориентированного подхода при назначении антибактериальной терапии и включает в себя анализ основной нозологии с выделением факторов риска развития резистентности у конкретного пациента, риск возникновения очага инфекции в конкретной локализации, оценку необходимости проведения антибиотикотерапии, выбор антибактериального препарата и режим дозирования на основании индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, сопутствующая терапия, функционирование почек и печени, анамнез). Такой комплексный подход позволит перейти от шаблонного назначения антибактериальной терапии, которая происходит вне зависимости от особенностей пациента и вероятных рисков, связанных с назначением, к персонифицированной для улучшения исходов лечения пациентов и противодействия устойчивости к противомикробным препаратам.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Gusev E.I., Martynov M.Yu., et al. Respiratory failure in the acute period of cerebral stroke: risk factors and mechanisms of development. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(7):7–16.
2. Urakami T, Matono T. Management of antibiotic adverse events. *Infect Chemother*. 2025 Jul;31(7):102735. DOI: 10.1016/j.jciac.2025.102735
3. Timsit JF, Ling L, de Montmollin E, et al. Antibiotic therapy for severe bacterial infections. *Intensive Care Med*. 2025 Sep 1 [online ahead of print]. DOI: 10.1007/s00134-025-08063-0
4. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One*. 2021 Jun 15;16(6):e0253118. DOI: 10.1371/journal.pone.0253118
5. Good pharmacovigilance practices [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015 [updated 2023 Oct 20; cited 2024 Apr 15]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>
6. Pitiot A, Rolin C, Seguin-Devaux C, Zimmer J. Fighting Antibiotic Resistance: Insights Into Human Barriers and New Opportunities. *Bioessays*. 2025 Mar 27;47(6):e70001. DOI: 10.1002/bies.70001
7. Mulhem E, Patalinghug E, Eraqi H. Acute Bronchitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2025 Mar;111(3):214–217.
8. Alshabi AM, Shaikh MAK, Shaikh IA, et al. Knowledge, attitude and practice of hospital pharmacists towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Najran, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2022 Jul;30(7):1018–1026. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.04.014



Богуш Л.С.✉, Дюсьмикеева М.И., Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Суркова Л.К.,
Николенко Е.Н., Иванова А.Л., Романейко А.Ю., Мановицкая В.О.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Клинические и микробиологические аспекты диагностики микобактериоза легких, вызванного нетуберкулезными микобактериями не *Mycobacterium avium* complex

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Богуш Л.С.; сбор материала, обработка – Иванова А.Л., Романейко А.Ю., Мановицкая В.О.; редактирование – Дюсьмикеева М.И., Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Суркова Л.К., Николенко Е.Н.

Подана: 25.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Введение. За последние 20 лет в мире установилась глобальная тенденция к росту случаев микобактериоза легких с ежегодным приростом в 2,5–8%. На начало 2025 года на диспансерном учете у фтизиатров нашей страны состояли 525 пациентов. Согласно мониторингу видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий, удельный вес изолятов, встречающихся в популяции пациентов в Республике Беларусь, распределяется следующим образом: *M. avium* complex (MAC) – 44,36%, *M. fortuitum* – 7,9%, *M. chelonae* – 3,95%, *M. abscessus* – 3,10%, *M. xenopi* – 2,82%, *M. kansasii* – 1,97%. Доказательная база для диагностических критериев микобактериоза легких, предложенных ATS/IDSA в 2007 году, основана на видах, принадлежащих к MAC. Другие виды НТМ, не принадлежащие к MAC, менее изучены, а МЛ могут быть сопряжены с более тяжелым течением и исходом заболевания. Повсеместная распространенность, биологическая разнородность видов НТМ, различная восприимчивость и реакция хозяев не позволяют сделать набор диагностических критериев МЛ универсальным и минимально достаточным для всех случаев этой инфекции. Исследование выполнялось в клинике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в 2024–2025 гг. в течение 17 месяцев.

Цель. Оценить варианты сочетания клинических и микробиологических результатов исследования при наличии положительного посева на нетуберкулезные микобактерии, не принадлежащие к MAC. Объектом исследования являлись клинические случаи с признаками бронхолегочной инфекции при наличии положительного посева на нетуберкулезные микобактерии, не принадлежащие к MAC.

Результаты. С помощью сплошной продольной выборки обнаружены 57 случаев бронхолегочной инфекции с выделением нетуберкулезной микобактерии, не принадлежащей к MAC; идентифицировано 8 видов микобактерий, не принадлежащих

к MAC, в том числе медленнорастущие (*M. xenopi*, *M. malmoensae*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. goodii*) и быстро растущие (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*); обнаруженные виды являются клинически значимыми и могут приводить к развитию микобактериоза легких; сочетание микробиологических и рентгенологических данных в 31 (54,38%) случае соответствовало критериям AST/IDSA диагностики МЛ; в 6 (10,52%) случаях однократный положительный посев нетуберкулезной микобактерии, не принадлежащей к MAC, сопровождался положительным результатом микроскопии на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов; в 19 (33,33%) случаях выявлен 1 положительный результат посева из мокроты без деструктивных изменений на компьютерной томограмме и в сочетании с отрицательной микроскопией; в 5 (8,77%) случаях выявлен 1 положительный результат посева на НТМ из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с отрицательной микроскопией.

Заключение. Дополнение действующих критериев диагностики микобактериоза легких результатами микроскопического исследования и уточнение характера поражения легочной ткани у части пациентов могут способствовать сокращению сроков диагностического периода.

Ключевые слова: микобактериоз легких, диагностические критерии, нетуберкулезные микобактерии, не принадлежащие к *Mycobacterium avium* complex, микроскопия, полости распада, распространенные бронхоэктазы

Bohush L.✉, Dziusmikeyeva M., Davidovskaya A., Ruzanau D., Surkova L., Nikolenka E., Ivanova A., Ramaneika H., Manavitskaya V.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthysiology,
Minsk, Belarus

Clinical and Microbiological Aspects of Diagnostics of Pulmonary Mycobacteriosis caused by Non-Tuberculous Mycobacteria Other than *Mycobacterium Avium* Complex

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, text writing – Bohush L.; material collection and processing – Ivanova A., Ramaneika H., Manavitskaya V.; editing – Dziusmikeyeva M., Davidovskaya A., Ruzanau D., Surkova L., Nikolenka E.

Submitted: 25.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

Introduction. Over the past 20 years, there has been a global trend towards an increase in cases of pulmonary mycobacteriosis with an annual increase of 2.5–8%. As of the beginning of 2025, 525 patients were registered with phthysiolgists in our country. According to monitoring of the species diversity of non-tuberculous mycobacteria, the proportion of isolates found in the patient population in the Republic of Belarus is distributed as follows:

M. avium complex (MAC) – 44.36%, *M. fortuitum* – 7.9%, *M. chelonae* – 3.95%, *M. abscessus* – 3.10%, *M. xenopi* – 2.82%, *M. kansasii* – 1.97%. The evidence base for the diagnostic criteria for pulmonary mycobacteriosis proposed by ATS/IDSA in 2007 is based on species belonging to the MAC. Other types of NTM that do not belong to MAC are less studied, and ML may be associated with a more severe course and outcome of the disease. The widespread prevalence, biological heterogeneity of NTM types, different susceptibility and host response do not allow making a set of diagnostic criteria for ML universal and minimally sufficient for all cases of this infection. The study was carried out in the clinic of the state institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthysiology" in the period from 2024–2025 for 17 months.

Purpose. To evaluate the options for combining clinical and microbiological results of the study in the presence of a positive culture for non-tuberculous mycobacteria not belonging to MAC. The object of the study was clinical cases with signs of bronchopulmonary infection in the presence of a positive culture for non-tuberculous mycobacteria other than MAC.

Results. Using a continuous longitudinal sample, 57 cases of bronchopulmonary infection with the isolation of non-tuberculous mycobacteria other than MAC were detected; 8 species of non-MAS mycobacteria were identified, including slow-growing (*M. xenopi*, *M. malmoensae*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*) and fast-growing (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*); the detected species are clinically significant and can lead to the development of pulmonary mycobacteriosis; the combination of microbiological and radiological data in 31 (54.38%) cases met the AST/IDSA criteria for the diagnosis of ML; in 6 cases (10.52%), a single positive culture of non-tuberculous mycobacteria not MAC was accompanied by a positive microscopy result against the background of decay cavities and/or widespread bronchiectasis; in 19 cases (33.33%), one positive culture result from sputum without destructive changes on a CT scan and in combination with negative microscopy was revealed; in 5 cases (8.77%), one positive culture result for NTM from sputum was revealed against the background of decay cavities and/or widespread bronchiectasis in combination with negative microscopy.

Conclusion. Supplementing the current criteria for the diagnosis of pulmonary mycobacteriosis with the results of microscopic examination and clarifying the nature of the lesion of lung tissue in some patients can help to reduce the diagnostic period.

Keywords: pulmonary mycobacteriosis, diagnostic criteria, non-tuberculous mycobacteria, not belonging to the *Mycobacterium avium* complex, microscopy, decay cavities, widespread bronchiectasis

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме инфекции, вызываемой нетуберкулезными микобактериями (НТМ), или *Mycobacterium other than tuberculosis*, исторически связан с эпидемией ВИЧ/СПИД конца XX столетия. Эта оппортунистическая инфекция нередко являлась непосредственной причиной смерти пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Известно, что НТМ являются повсеместно распространенными условно-патогенными микробами с естественными резервуарами в воде (в том числе водопроводной), почве, пыли, домашних животных, на любых загрязненных поверхностях [1–15].

В организме человека НТМ могут присутствовать в виде составляющих микробиоты дыхательных путей и колонизировать их, особенно в случае патологического структурного ремоделирования бронхолегочной системы [5]. В условиях иммунодефицита НТМ чаще всего вызывают патологический процесс в легких с формированием гранулематозного воспаления и казеозным некрозом тканей – микобактериоз легких (МЛ) [1–15]. На сегодняшний день популяционные исследования демонстрируют данные роста распространенности МЛ в развитых странах у пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом, а НТМ-инфекция все чаще признается как важная причина заболеваемости и смертности человека [2, 12]. Согласно опубликованным системным обзорам, за последние 20 лет в мире установилась глобальная тенденция к росту проблемы НТМ-инфекции с ежегодным приростом в 2,5–8% [12]. В нашей стране с момента начала регистрации, а именно с 2022 года, наблюдается неуклонный рост числа случаев МЛ, а всего на начало 2025 года на диспансерном учете у фтизиатров состояли 525 человек [2, 10–12].

Критерии диагностики МЛ характеризуются определенной сложностью, поскольку должны учитывать особенности возбудителя. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA, 2007 г.), которые нашли отражение в первом национальном клиническом протоколе «Диагностика и лечение микобактериоза легких (взрослое население)» от 2025 года, основу диагностики МЛ составляют 2 и более положительных результата посевов на НТМ на фоне патологических изменений в ткани легких или 1 положительный посев из ткани (биопсия легкого) либо бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) [1, 9, 15].

НТМ представляют собой многочисленную группу – более 200 видов со множеством подвидов, которые отличаются друг от друга по биологическим характеристикам (патогенность и вирулентность, скорость роста колоний) [3–15]. Наиболее распространенными, клинически значимыми и изученными видами НТМ, вызывающими МЛ, являются представители *M. avium complex* (MAC). Доказательная база для диагностических критериев МЛ, предложенных ATS/IDSA, основана в первую очередь на видах, принадлежащих к MAC [8]. Другие виды НТМ, не принадлежащих к MAC, менее изучены, а МЛ могут быть сопряжены с более тяжелым течением и исходом заболевания [8–13]. Так, при МЛ, вызванном *M. kansasii*, пациенты чаще жалуются на кровохарканье, а в легких чаще формируются каверны. *M. kansasii* редко является результатом колонизации или загрязнения окружающей среды, поэтому любое выделение микроорганизма сами разработчики критериев рекомендуют трактовать в пользу наличия МЛ [15]. Случаи МЛ, вызванные *M. xenopi*, по сравнению с другими имеют более высокий уровень смертности и большую частоту рецидивов. *M. abscessus* обладает естественной множественной лекарственной устойчивостью, что делает такие МЛ трудноизлечимыми. Обсуждение особенностей МЛ, вызванных *M. fortuitum*, *M. chelonae*, ограничено малой доказательной базой.

В рекомендациях ATS подчеркивается сложность дифференциации пациентов с МЛ с теми, у кого выделение культуры НТМ вызвало лишь подозрение на заболевание. Повсеместная распространенность, биологическая разнородность видов НТМ, различная восприимчивость и реакция хозяев не позволяют сделать набор диагностических критериев МЛ универсальным и минимально достаточным для всех случаев этой инфекции [15].

Проблема МЛ, вызванного НТМ, не принадлежащими к МАС, является актуальной для нашей страны. Установлено, что виды, принадлежащие к МАС (*M. avium* и *M. intracellulare*), являются причиной только приблизительно половины всех случаев МЛ. Согласно мониторингу видового разнообразия НТМ, проводимому Республиканской референс-лабораторией РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, удельный вес изолятов, встречающихся в популяции пациентов в Республике Беларусь, распределяется как: МАС – 44,36%, *M. fortuitum* – 7,9%, *M. chelonae* – 3,95%, *M. abscessus* – 3,10%, *M. xenopi* – 2,82%, *M. kansasii* – 1,97% [3–8].

Диагностический период МЛ тесно связан со скоростью роста культуры НТМ на питательных средах. Так, при однократном посеве мокроты на плотные питательные среды время ожидания результата может составлять 56 дней. При колонизации в дыхательных путях НТМ характеризуются неустойчивым выделением, когда в течение одного года у пациента может быть получен только 1 положительный результат посева из мокроты, что, согласно действующим критериям диагностики, не является достаточным основанием для установления диагноза даже при наличии рентгенологических признаков поражения бронхолегочной системы. Неустойчивое выделение микроба и медленный рост культур, особенно когда необходимо дожидаться 2 и более положительных посевов, на практике приводят к затягиванию сроков диагностики МЛ, что оказывает влияние на стоимость пребывания пациента в стационаре, на эффективность лечения, на прогноз заболевания. По данным Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Москвы, средняя длительность заболевания до установления диагноза МЛ составила $2,3 \pm 2,3$ года, а часть пациентов с подозрением на МЛ наблюдалась более 10 лет [12, 13].

Государственное учреждение «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» является высокоспециализированным учреждением Министерства здравоохранения Республики Беларусь по оказанию медицинской помощи, в том числе пациентам с микобактериозами. Наш практический опыт работы в клинике по проблеме МЛ показывает наличие разнородных вариантов сочетания микробиологических и рентгенологических данных, что требует более детального анализа случаев выявления НТМ, не принадлежащих к МАС, для верификации диагноза МЛ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить варианты сочетания клинических и микробиологических результатов исследования при наличии положительного посева на НТМ, не принадлежащие к МАС.

Объект исследования: клинические случаи с признаками бронхолегочной инфекции при наличии положительного посева на НТМ, не принадлежащие к МАС.

Предмет исследования: результаты микроскопического и микробиологического, рентгенологического, морфологического исследования.

Дизайн исследования: проспективное, сплошное, продольное.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в клинике РНПЦ в период 2024–2025 гг. (17 месяцев). Отбор клинических случаев начинался при наличии признаков бронхолегочного воспалительного процесса по данным компьютерной томографии органов грудной

клетки (КТ ОГК): диссеминация, очаговые тени, инфильтраты, полости распада, фиброзные каверны, бронхиолиты, бронхоэктазы, пневмосклероз, плевральные наслоения, синдром «дерева в почках» – и/или в сочетании с наличием гранулематозного воспаления с казеозным некрозом по данным морфологического исследования.

Материалом для исследования стали: образцы мокроты, ткань легкого или бронхов, полученная при диагностической операции, браш-биопсия и БАЛЖ, полученные при выполнении фибробронхоскопии, плевральная жидкость.

При исследовании мокроты выполнялись: 1) экспресс-диагностика мокроты (другого биологического материала) с использованием молекулярно-генетических тестов: метод Xpert MTB/RIF и метод LPA; 2) микроскопическое исследование мазка мокроты (другого биологического материала) для обнаружения кислотоустойчивых бактерий. Микроскопически положительные образцы, из которых при посеве не был получен рост микобактерий, расценивали как содержащие нежизнеспособные микобактерии. Микроскопически положительные образцы, из которых был получен отрицательный результат Xpert MTB/RIF, расценивали как вероятное инфицирование НТМ; 3) посев мокроты (другого биологического материала) на НТМ: использовался метод посева на жидкие питательные среды в автоматизированной системе (Bactec MGIT 960), а также на плотные питательные среды. В случаях роста культуры микобактерий без корд-фактора и при отрицательном иммунохроматографическом тесте делался вывод о присутствии в биологическом материале НТМ и выполнялась идентификация вида фенотипическими (культуральными и биохимическими) и молекулярно-генотипическими методами.

В группу исследования включали все случаи положительного посева культуры НТМ, не принадлежащих к MAC (всего 57 случаев). Проводили анализ результатов клинического и микробиологического исследования с выделением вариантов их сочетания. Дополнительно учитывали результаты микроскопии и наличие по данным КТ ОГК полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов. Полученные результаты распределили по вариантам и сопоставляли с действующими критериями диагностики МЛ.

Диагностика МЛ выполнялась в соответствии с рекомендациями AST/IDSA в редакции международного согласительного документа Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения выявлен 191 клинический случай бронхолегочного воспалительного процесса, сопряженный с НТМ-инфекцией, в том числе 57 (29,84%) – с положительным посевом культуры НТМ, не принадлежащих к MAC.

Среди полученных культур было идентифицировано 8 видов НТМ, не принадлежащих к MAC, в том числе медленнорастущие *M. xenopi*, *M. malmoensae*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* и быстрорастущие *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*. Все выделенные культуры НТМ, не принадлежащих к MAC, являются клинически значимыми, т. е. способными вызывать МЛ.

В табл. 1 представлена характеристика видового разнообразия НТМ группы исследования.

Проведен анализ результатов микробиологического исследования. Сопоставлены данные микроскопического и культурального методов исследования. За 17 месяцев наблюдения 2 положительных посева в независимо взятых образцах были получены в 22 (38,59%) случаях, а в 35 (61,40%) случаях культура НТМ, не принадлежащих к МАС, выросла только в одном посеве (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что в исследуемой группе случаев бронхолегочного воспалительного процесса диагноз МЛ можно выставить в 31 (54,38%) случае, а именно в 22 (38,59%) случаях с наличием 2-кратного положительного посева и в 9 (15,78%) случаях положительного посева культуры НТМ, не принадлежащих к МАС, из ткани легкого, БАЛЖ, плевральной жидкости, что уже соответствовало критериям ATS/IDSA по диагностике МЛ.

Более детальный анализ результатов микробиологического исследования показал, что среди случаев с одним положительным результатом посева НТМ, не принадлежащих к МАС, наблюдались положительные результаты микроскопии – 6 (10,52%) и отрицательные результаты микроскопии – 20 (35,08%).

Следующим этапом исследования стало сопоставление микробиологических результатов обследования с клиническими, а именно КТ ОГК и морфологическими.

Таблица 1
Характеристика видового разнообразия НТМ, не принадлежащих к МАС
Table 1
Characteristics of species diversity of NTMs not belonging to the MAC

Виды	Количество пациентов, абс.
Медленнорастущие	18
▪ <i>M. xenopi</i>	6
▪ <i>M. malmoensae</i>	4
▪ <i>M. kansasii</i>	1
▪ <i>M. scrofulaceum</i>	1
▪ <i>M. gordonae</i>	6
Быстрорастущие	39
▪ <i>M. fortuitum</i>	17
▪ <i>M. abscessus</i>	17
▪ <i>M. chelonae</i>	5
ВСЕГО	57

Таблица 2
Характеристика результатов микробиологического исследования группы исследования, n=57
Table 2
Characteristics of the results of microbiological research of the study group, n=57

№ п/п	Варианты результатов микробиологического исследования	Количество пациентов, абс., %
1	2 положительных посева в независимо взятых образцах мокроты	22 (38,59)
2	1 положительный посев в 2 независимо взятых образцах мокроты, в том числе:	35 (61,40)
	▪ 1 положительный посев из мокроты с положительным результатом микроскопии	6 (10,52)
	▪ 1 положительный посев из мокроты с отрицательным результатом микроскопии	20 (35,08)
	▪ 1 положительный посев из ткани легкого, БАЛЖ, плевральной жидкости	9 (15,78)

Таблица 3
Варианты сочетания результатов клинического и микробиологического исследований, n=57
Table 3
Variants of combination of results of clinical and microbiological studies, n=57

№ п/п	Варианты сочетания результатов обследования	Количество пациентов, абс., %
1	Два положительных результата посева из мокроты на фоне изменений на КТ ОГК, характерных для МЛ, в том числе:	22 (38,59)
1.1	▪ 2 положительных результата посева из мокроты на фоне изменений на КТ ОГК в сочетании с положительной микроскопией	9 (15,78)
1.2	▪ 2 положительных результата посева из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с положительной микроскопией	7 (12,28)
1.3	▪ 2 положительных результата посева из мокроты на фоне изменений на КТ ОГК в сочетании с отрицательной микроскопией;	14 (63,63)
1.4	▪ 2 положительных результата посева из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с отрицательной микроскопией	4 (7,01)
2	Один положительный результат посева на фоне изменений КТ ОГК и/или биопсии МЛ, в том числе:	35 (61,40)
2.1	▪ 1 положительный результат посева, полученный из ткани легкого, БАЛЖ, плевральной жидкости	9 (15,78)
2.2	▪ 1 положительный результат посева из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с положительной микроскопией	6 (10,52)
2.3	▪ 1 положительный результат посева из мокроты на фоне изменений КТ ОГК и в сочетании с отрицательной микроскопией	19 (33,33)
2.4	▪ 1 положительный результат посева на НТМ из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с отрицательной микроскопией	5 (8,77)
3	Два положительных результата посева на НТМ, не принадлежащие к МАС, на фоне отсутствия характерных для МЛ изменений по данным КТ ОГК	0(0)

В начале сопоставления выделены 2 группы, в зависимости от количества положительных посевов культур НТМ, не принадлежащих к МАС, из мокроты пациента с бронхолегочной патологией: 1-я группа – имеющие 2 положительных посева, n=22 человека; 2-я группа – имеющие 1 положительный посев, n=35 человек. Далее проводилось сопоставление результатов посевов и КТ ОГК в сочетании с результатами микроскопии. Особое внимание уделялось пациентам, имеющим полости распада и/или распространенные бронхоэктазы как признак активного, прогрессирующего воспалительного процесса.

Согласно полученным данным и на основании рекомендательных критериев диагностики МЛ ATS/IDSA, всем пациентам из 1-й группы (22 пациента) и подгруппы 2.1 (9 пациентов) был выставлен диагноз МЛ. Обращало на себя внимание, что большинство случаев (7 из 9) при наличии 2 положительных посевов на НТМ, не принадлежащие к МАС, по данным КТ ОГК имели сочетание наличия полости распада и/или распространенных бронхоэктазов с положительной микроскопией.

Остальным пациентам из 2-й группы (подгруппы 2.2, 2.3, 2.4), согласно рекомендуемым критериям, не хватало еще 1 положительного результата посева для верификации диагноза.

Выполнен количественный анализ подгрупп 2.2 (n=6), 2.3 (n=19), 2.4 (n=5). Объединяющим признаком подгрупп был 1 положительный результат посева, а различия касались тяжести патологических проявлений (с полостями распада и/или распространенными бронхоэктазами либо без них) и результатов микроскопии (положительный или отрицательный).

Случаи из подгруппы 2.2 имели 1 положительный результат посева на НТМ, не принадлежащие к МАС, на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов по данным КТ ОГК и в сочетании с положительной микроскопией. Обращает на себя внимание, что данная клиническая ситуация связана с тяжелым деструктивным поражением легких и/или бронхов на фоне массивного выделения кислотоустойчивых бактерий при исключении присутствия видов микобактерий, вызывающих туберкулез, и обнаружении активных НТМ.

Случаи из подгруппы 2.3 имели 1 положительный результат посева на НТМ, не принадлежащие к МАС, на фоне изменений КТ ОГК, но без полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов и в сочетании с отрицательной микроскопией. Данная клиническая ситуация связана с наличием признаков бронхолегочного воспалительного процесса при отсутствии микобактерий, вызывающих туберкулез, и однократном обнаружении активных НТМ. В этой подгруппе диагноз МЛ требовал подтверждения вторым положительным посевом на НТМ, поскольку по этим данным невозможно исключить ситуацию с контаминацией материала.

Пациенты из подгруппы 2.4 имели 1 положительный результат посева на НТМ, не принадлежащие к МАС, на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с отрицательной микроскопией. Данная клиническая ситуация связана с тяжелым деструктивным поражением легких и/или бронхов при отсутствии микобактерий, вызывающих туберкулез, и однократном обнаружении активных НТМ. В этой подгруппе диагноз МЛ рассматривался как наиболее вероятный, учитывая относительно невысокий уровень распространенности НТМ, не принадлежащих к МАС, в популяции жителей Республики Беларусь, что снижает вероятность контаминации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск дополнительных определяющих критериев для верификации диагноза МЛ должен продолжаться. Учитывая разнородность клинических случаев, неоднородность трактовки однократного положительного посева на НТМ (контаминация/ колонизация или инфицирование), при диагностическом поиске проблемы МЛ следует принимать во внимание все возможные данные микробиологического и клинического исследования у пациентов с негативным ВИЧ-статусом, а также привлекать к обсуждению консилиум специалистов в составе врача-пульмонолога, фтизиатра, врача-рентгенолога, врача-лаборанта. Дополнение действующих критериев результатами микроскопического исследования (положительный или отрицательный) и уточнением характера поражения легочной ткани (полости распада и/или распространенные бронхоэктазы) у части пациентов может сократить продолжительность диагностического периода и улучшить прогноз заболевания.

■ ВЫВОДЫ

В исследуемой группе случаев бронхолегочного воспалительного процесса с положительными посевами культуры НТМ, не принадлежащих к МАС:

- 57 случаев бронхолегочной инфекции с выделением нетуберкулезной микобактерии, не принадлежащей к МАС;
- идентифицировано 8 видов микобактерий, не принадлежащих к МАС, в том числе медленнорастущие (*M. xenopi*, *M. malmoensae*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. goodii*) и быстрорастущие (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*);
- обнаруженные виды являются клинически значимыми и могут приводить к развитию микобактериоза легких;
- сочетание микробиологических и рентгенологических данных в 31 (54,38%) случае соответствовало критериям AST/IDSA диагностики МЛ;
- в 6 (10,52%) случаях выявлено сочетание однократного положительного посева нетуберкулезной микобактерии, не принадлежащей к МАС, с положительным результатом микроскопии на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов;
- в 19 (33,33%) случаях выявлен 1 положительный результат посева из мокроты без деструктивных изменений на КТ ОГК и в сочетании с отрицательной микроскопией;
- в 5 (8,77%) случаях выявлен 1 положительный результат посева на НТМ из мокроты на фоне полостей распада и/или распространенных бронхоэктазов в сочетании с отрицательной микроскопией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 9, 2025 No. 33 "Clinical protocol "Diagnosis and treatment of pulmonary mycobacteriosis (adult population)".
2. Bogush L.S., Ruzanov D.Yu., Davidovskaya E.I., et al. Dynamics of the prevalence of pulmonary mycobacteriosis in comparison with the prevalence of respiratory tuberculosis in the Republic of Belarus in 2022–2023. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2025;14(1):34–44.
3. Bogush L.S., Tumashik S.M., Bulavina E.N., et al. Analysis of the results of clinical and microbiological studies of patients with pulmonary mycobacteriosis registered in Minsk. *Recipe*. 2023;26(4):464–474.
4. Surkova L.K., Zalutskaya O.M., Nikolenko E.N., et al. Prevalence of clinically significant types of non-tuberculous mycobacteria and microbiological aspects of mycobacteriosis diagnostics against the background of the COVID-19 pandemic. *Recipe*. 2023;26(2):229–235.
5. Karpina L.N., Egorova A.D., Chesalina Ya.O., et al. Aspects of stage diagnostics of pulmonary mycobacteriosis in real clinical practice. *Tuberculosis and lung diseases*. 2023;101(2):30–37.
6. Surkova L.K., Dyusmikeeva M.I., Zalutskaya O.M., et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs: morphological manifestations and diagnostic features. *Healthcare*. 2021;12:5–12.
7. Surkova L.K., Zalutskaya O.M., Skryagina E.M., et al. Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria and diagnostics of pulmonary mycobacteriosis in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2020;23(5):712–722.
8. Surkova L.K., Zalutskaya O.M., Nikolenko E.N., et al. Evaluation of the etiological role of non-tuberculous mycobacteria in the development of pulmonary mycobacteriosis. *Recipe*. 2020;23(5):723–729.
9. Daley C.L., Jonathan M., Lange I.C., et al. *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA. Clinical Practice Guideline*. 2020.
10. Prevots R., Marshall J.E., Wagner D., et al. Global Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):675–721.
11. Dahl V.N., Mølhave M., Fløe A., et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022;125:120–131.
12. Zaitseva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I. Mycobacteriosis of the lungs: unresolved issues of antibacterial therapy. *Bulletin of the Central Research Institute of Traumatology*. 2022;1:6–16.
13. Shmelev E.I., Zaitseva A.S., Makaryants N.N., et al. Experience of working with patients with non-tuberculous mycobacteriosis. *Pulmonology*. 2022;32(1):95–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102>
14. Park S., Gee Young Suha, Man Pyo Chunga. Clinical significance of Mycobacterium fortuitum isolated from respiratory specimens. *Resp. Medicine*. 2008;102(3):437–442.
15. Griffith D.E., et al. Mycobacterial Diseases Subcommittee. American Thoracic Society. Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416.



Мазуркевич С.А.¹✉, Бова А.А.²

¹ 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Клиническое значение КТ-паттернов в диагностике посткоронавирусных изменений в легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мазуркевич С.А. – идея, подбор и анализ литературы, текстовое оформление; Бова А.А. – автор идеи, научное и методическое сопровождение, редактирование.

Подана: 28.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: stasmazurman@gmail.com

Резюме

Цель. Проанализировать клинические варианты поражения легких на основе выделения характерных КТ-паттернов и сопоставления их с клинической картиной на примере пациентов, перенесших ковид-инфекцию.

Материалы и методы. Анализ актуальной научной литературы по проблеме, одно-моментное поперечное ретроспективное исследование 44 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации «432 ГВКМЦ ВС РБ». Математическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Office и программы SPSS Statistica.

Результаты. 1. Наиболее часто выявляемым КТ-паттерном у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, является паттерн пневмофиброза (диагностирован в 39% случаев). 2. Выявляемые изменения на КТ имеют многофакторный генез, включающий длительную госпитализацию, тяжесть течения заболевания, сопутствующей патологии, а также осложнения инфекции. 3. Постковидные изменения в легких имеют этапное развитие, которое подразумевает дополнение предыдущих стадий новыми изменениями, что в конечном итоге значительно усугубляет легочную дисфункцию. 4. Открытым и актуальным является вопрос применения противофиброзных лекарственных средств в аспекте дифференцированного подхода к фармакотерапии дыхательной недостаточности.

Выводы. В постковидное время владение методами лучевой диагностики имеет основополагающее значение для выбора дальнейшей тактики ведения пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме. Для реализации данного подхода необходима достаточная квалификация специалистов лучевой диагностики, а также врачей – участковых терапевтов. Кроме этого, полнота клинической картины может быть раскрыта только с помощью дополнения КТ-исследования соответствующими функциональными исследованиями резервов кардиореспираторной системы, например, тестом шестиминутной ходьбы. Раскрытие механизмов прогрессирования постковидных изменений оставляет открытым вопрос возможного применения противофиброзных препаратов, а также выбора рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, компьютерная томография, интерстициальная патология легких

Mazurkevich S.¹✉, Bova A.²

¹ 432 Order of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Military Medical Institute of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

CT Signs and Patterns of Postcoronavirus Lung Damage

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mazurkevich S. – idea, selection and analysis of literature, text design; Bova A. – author of the idea, scientific and methodological support, editing.

Submitted: 28.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: stasmazurman@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze clinical variants of lung damage based on the identification of characteristic CT patterns and their comparison with the clinical picture using the example of patients who have had COVID infection.

Materials and methods. Analysis of current scientific literature on the problem, one-stage cross-sectional retrospective study of 44 case histories of patients hospitalized in the intensive care and resuscitation department of 432 Order of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus. Mathematical data processing was carried out using Microsoft Office software and SPSS Statistica.

Results. 1. The most frequently detected CT pattern in patients who have had a severe coronavirus infection is the pneumofibrosis pattern (diagnosed in 39% of cases). 2. The detected changes on CT have a multifactorial genesis, including long-term hospitalization, severity of the disease, concomitant pathology, as well as complications of the infection. 3. Post-COVID changes in the lungs have a staged development, which implies the addition of new changes to previous stages, which ultimately significantly worsens pulmonary dysfunction. 4. The issue of using antifibrotic drugs in the aspect of a differentiated approach to pharmacotherapy of respiratory failure is open and relevant.

Conclusion. In the post-COVID period, knowledge of radiation diagnostic methods is of fundamental importance for choosing further tactics for managing patients who have had a severe coronavirus infection. To implement this approach, sufficient qualifications of radiation diagnostic specialists and local therapists are required. In addition, the full clinical picture can only be revealed by supplementing CT scanning with appropriate functional studies of the cardiorespiratory system reserves, for example, a six-minute walk test. Disclosure of the mechanisms of progression of post-COVID changes leaves open the question of the possible use of antifibrotic drugs, as well as the choice of rational pharmacotherapy.

Keywords: coronavirus infection, CT scan, interstitial lung pathology

■ ВВЕДЕНИЕ

В современном медицинском диагностическом процессе компьютерная томография (КТ) занимает важное место благодаря своей высокой чувствительности и точности. Особенно велика роль КТ в выявлении и дифференциальной диагностике различных заболеваний легких, таких как пневмония, опухоли, хронические обструктивные заболевания, фиброзы и другие патологии.

Основные преимущества КТ включают возможность получения детальных трехмерных изображений легочной ткани, что позволяет выявлять даже небольшие патологические изменения на ранних стадиях. В условиях пандемии COVID-19 роль КТ стала особенно значимой для диагностики вирусных пневмоний и оценки степени поражения легких.

Современные технологии позволяют проводить низкорadiационные исследования, что делает процедуру более безопасной для пациентов. Важность использования КТ подтверждается современными руководствами и исследованиями, например, в работе [1], где подчеркивается ее роль в ранней диагностике и мониторинге заболеваний легких.

Наше внимание приковано еще к одному исследованию, в котором освещены роль и возросшее количество выполняемой в организациях здравоохранения рентгенографии органов грудной клетки. Анализ структуры выполняемых визуализационных исследований по состоянию на 2020 год представлен следующими данными: рентгенография органов грудной клетки – 74,0%, компьютерная томография – 13%, ультразвуковые исследования – 8%, магнитно-резонансная томография – 2%, интервенционные исследования – 2% и радиоизотопные методы – 1% [21].

Нельзя переоценить роль компьютерной томографии легких в коронавирусную эпоху. В условиях пандемии КТ стала одним из ключевых методов визуализации для выявления характерных изменений в легких, особенно при наличии у пациентов симптомов и отрицательных результатов ПЦР-тестов. Это прослеживается в следующих положениях:

1. **Диагностическая ценность.** КТ легких обладает высокой чувствительностью (до 90%) при выявлении характерных изменений, таких как «матовое стекло», консолидация легочной ткани, интерстициальные изменения, и в оценке их распространенности. Особенно это важно в случаях, когда результаты ПЦР-тестов отрицательны или сомнительны, а клиническая картина указывает на COVID-19.
2. **Оценка тяжести заболевания.** КТ позволяет определить объем поражения легких, что важно для выбора тактики лечения и оценки прогноза. Распространенность очагов и их характер помогают дифференцировать COVID-19 от других пневмоний.
3. **Мониторинг динамики.** Повторные исследования позволяют отслеживать прогрессирование или регрессирование изменений, а также выявлять осложнения, такие как пневмофиброз и его прогрессирование, склероз, или вторичные инфекции.
4. **Посткоронавирусные изменения.** После острого периода у некоторых пациентов сохраняются респираторные симптомы и обнаруживаются стойкие изменения на КТ – фиброателектазы, пневмосклероз, интерстициальный воспалительный процесс. Отмечено, что у части пациентов после COVID-19 сохраняются признаки интерстициальных изменений и фиброза, что может приводить к хронической респираторной недостаточности [12–14].



Однако КТ ОГК все-таки не является основным методом диагностики коронавирусной инфекции. Лучевые методы имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность. Ведущим методом в диагностике коронавирусной инфекции является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.

Порядок применения КТ-исследования ОГК предложен обществом Флейшнера, изложен данный порядок в консенсусном заявлении вышеупомянутого общества.

Современная медицинская наука активно пополняет свой тезаурус. В лучевой диагностической практике активно применяется понятие КТ-паттерна.

КТ-паттерн – это характерное сочетание визуальных признаков на компьютерной томограмме, которое отражает определенный тип патологического процесса в легких. Анализ КТ-паттернов позволяет врачам предположить диагноз, определить стадию заболевания и выбрать наиболее подходящую тактику лечения. Значимость такого диагностического подхода, как выявление КТ-паттернов, приведена в исследовании [24], а на рис. 1 указаны отличительные признаки линейного и буллезного паттернов.

В зависимости от характера изменений в легочной ткани, выделяют различные КТ-паттерны, такие как:

- ателектаз – участок легкого с отсутствием воздушного наполнения, часто связанный с обструкцией дыхательных путей (обтурационный) или сдавлением участка легочной ткани (компрессионный);
- интерстициальный паттерн – характеризуется утолщением интерстициальной ткани, что наблюдается при фиброзах, интерстициальных воспалительных процессах;
- консолидация – заполнение альвеолярных пространств жидкостью или другими веществами, характерное для бактериальных пневмоний;
- бронхоэктазы – расширение бронхов, которое может быть связано с хроническими воспалительными процессами;
- микроузлы (микроузловые изменения) – мелкие узлы и узловые образования, встречающиеся при туберкулезе или онкологических процессах [2–4].

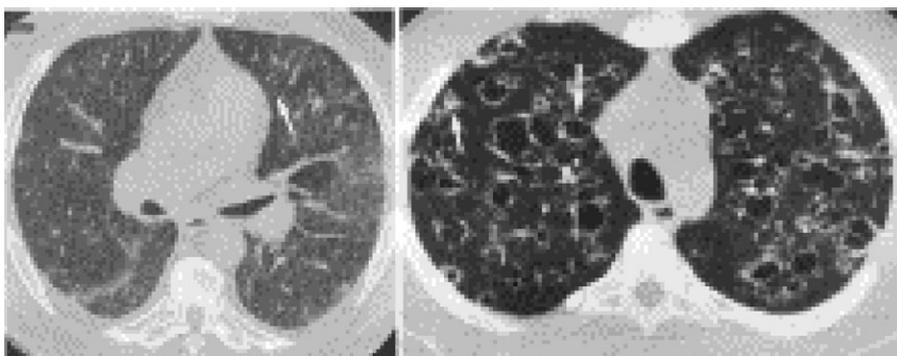


Рис. 1. Линейный и буллезный КТ-паттерны
Fig. 1. Linear and bullous CT patterns

Наименее изученными и наиболее интересными в прогностическом плане являются интерстициальные паттерны.

Интерстициальные паттерны – это характерные изменения в межальвеолярной и интерстициальной тканях легких, которые выявляются на компьютерной томографии (КТ). Эти изменения отражают патологические процессы, затрагивающие интерстициальную структуру легких, такие как воспаление, фиброз, отек или склероз.

Ключевыми признаками интерстициальных паттернов являются утолщение интерстициальной ткани, особенно межальвеолярной, появление линий, сетчатых или волокнистых структур, а также их сочетания. В зависимости от характера изменений различают несколько типов интерстициальных паттернов:

- ретикулярный или сетчатый – мелкие сетчатые линии, характерные для фиброзных изменений;
- кистозный – наличие воздушных кист или пузырей;
- утолщение межальвеолярных перегородок – свидетельство воспалительных или фиброзных процессов;
- линейные и волокнистые тени – могут указывать на ранние стадии фиброза или интерстициального воспаления.

Интерстициальные паттерны важны для диагностики таких заболеваний, как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз, пневмофиброзы и другие интерстициальные заболевания [5–7].

Кроме этого, постоянно возрастает интерес международного научного сообщества к проблеме диагностики интерстициальной патологии легких. Это положение было с интересом обсуждено на XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, проведенном Российским респираторным обществом. Особое внимание было приковано к проблеме постковидного фиброза легких, что и нашло свое отражение в трудах конгресса [11].

Немало споров вызывает и вопрос терминологии. Известно, что основным и характерным критерием пневмонии является наличие внутриаальвеолярной экссудации. Также определение термина «пневмония» акцентирует свое внимание на преимущественно бактериальной этиологии данной группы заболеваний. Истинно вирусной принято считать пневмонию, вызванную вирусом гриппа H1N1, имевшую всемирный характер распространения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила 6-ю, пандемическую, степень распространения заболевания. Данная категория подразумевает эпидемиологическую характеристику заболевания.

Более трудным предстает перед мировой научной общественностью вопрос описания интерстициальной воспалительной патологии легких. Данную группу патологических процессов принято обозначать собирательным понятием «пневмонит» или синонимичным ему термином «пульмонит».

Интерстиций легких представляет собой соединительную ткань, расположенную между альвеолами, легочными сосудами и паренхимой легких. Кроме этого, рядом с тонкой прослойкой соединительной ткани расположены базальная мембрана и лежащие на ней пневмоциты. Данные структуры объединены общим термином «аэрогематический барьер». Посредством данного барьера осуществляется газообмен между альвеолярным воздухом и кровью. Тесными морфофункциональными связями с интерстициальной тканью легких связаны пневмоциты первого типа. Данные клетки соединены друг с другом плотными контактами для предотвращения



пассивного перемещения растворимых соединений из интерстиция в воздушное пространство альвеол.

Соединительная ткань межальвеолярных перегородок необычайно богата клеточными элементами. Данный компонент легких включает фибробласты, липофибробласты, лимфоциты и макрофаги. Важно отметить, что все макрофаги легких, включая также альвеолярные, бронхиальные и плевральные, находятся в тесной функциональной связи и представляют собой единую кооперацию. Основными функциями данного сообщества являются следующие: фагоцитоз эндогенных метаболитов и экзогенных веществ и частиц, секреция биологически активных веществ и соединений и участие их в метаболизме, а также антигенпрезентирующая функция Т-лимфоцитам.

Вышеперечисленные гистологические и функциональные особенности интерстиция легких обуславливают и характерные изменения данной ткани при различных патологических процессах. Эти характерные лучевые проявления по необычному расположению и распространению обозначены как обычная интерстициальная пневмония (пневмонит), неспецифическая интерстициальная пневмония (пневмонит), организующая пневмония (пневмонит), а также лимфоцитарная пневмония, которую в настоящее время принято относить к особым формам лимфопролиферативных заболеваний.

Понимание вышеуказанных особенностей гистологического строения интерстиция легких специалистами лучевой диагностики является крайне важным звеном в диагностическом поиске интерстициальной патологии. В настоящее время, наряду с концепцией КТ-паттернов изменений в легких, интенсивно разрабатывается аналогичный подход к описанию патоморфологических изменений. Такая картина и была описана как «гистологический паттерн». Такая концепция описана в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза

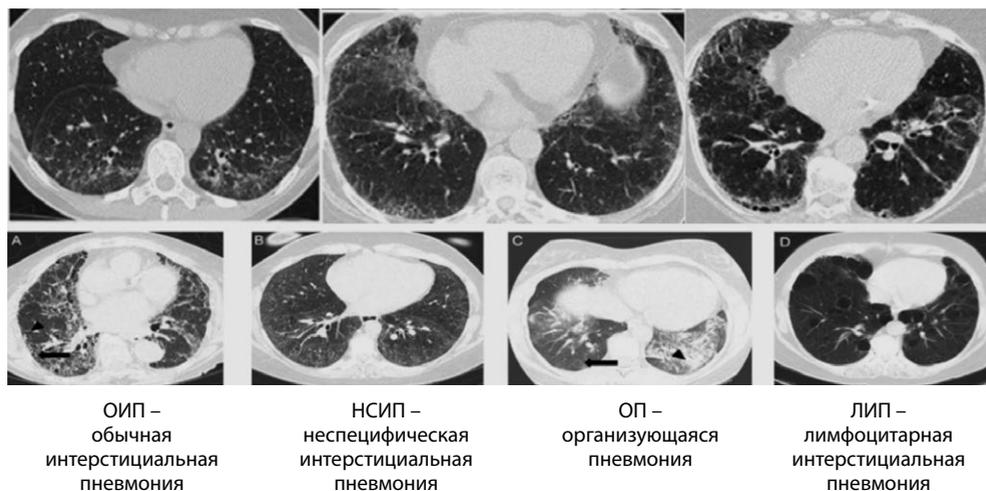


Рис. 2. Интерстициальные КТ-паттерны
Fig. 2. Interstitial CT-patterns

2021 года [15]. В данном руководстве обозначена морфологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Кроме этого, в данной категории морфологических изменений также выделены подгруппы. Последняя категория классифицируется на типичную, вероятную и сомнительную интерстициальную пневмонию. Отдельной рубрикой вынесен альтернативный диагноз, подразумевающий выявление признаков идиопатической интерстициальной пневмонии. Отметим, что данная категория является достаточно обширной и подразумевает такие заболевания, как гиперчувствительный пневмонит, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз и иные. Примеры КТ-картины вышеуказанных заболеваний приведены на рис. 2.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить встречаемость различных КТ-паттернов у пациентов, перенесших ковид-инфекцию.
2. Выявить влияние осложнений, сопутствующей патологии и степени тяжести заболевания в формировании посткоронавирусных изменений легких.
3. Выяснить прогноз пациентов с посткоронавирусным поражением легких на основе выделения КТ-паттернов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 44 КТ-исследований пациентов с коронавирусными поражениями легких. Приведены данные пациентов, прошедших лечение в ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ». У всех была диагностирована коронавирусная инфекция в форме тяжелой пневмонии без (44%) и с ОРДС (56%). Описание компьютерных томограмм включает системный подход, позволяющий максимально полно и объективно оценить выявленные изменения. Современные принципы основываются на стандартизации терминологии, структурированном подходе и использовании рекомендаций международных обществ.

Критериями постановки вышеуказанных диагнозов у исследованных пациентов явились: клиничко-инструментальные критерии тяжелой пневмонии (острая дыхательная недостаточность и многодолевое поражение легких), а также следующие

	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое АД менее 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация, выявленная при рентгенографии грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови менее 3,5 г/дл	1
R	ЧДД ≥ 25 в минуту в возрасте ≤ 50 лет ЧДД ≥ 30 в минуту в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС ≥ 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	2
O	Оксигенация PaO ₂ <70 мм рт. ст., или SpO ₂ <94%, или PaO ₂ /FiO ₂ <333 в возрасте < 50 лет PaO ₂ <60 мм рт. ст., или SpO ₂ <90%, или PaO ₂ /FiO ₂ <250 в возрасте >50 лет	2
P	pH артериальной крови менее 7,35	2

Рис. 3. Параметры шкалы SMART-COP

Fig. 3. SMART-COP score

критерии острого респираторного дистресс-синдрома, соответствующие Берлинским дефинициям (острое поражение в течение недели от действия фактора, двустороннее затемнение, острая дыхательная недостаточность и гипоксемия).

Важным этапом в диагностическом и лечебном процессе была балльная оценка тяжести заболевания, а также выявление на начальном этапе оказания помощи пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров. С этой целью была использована шкала SMART-COP [23].

Результат суммирования баллов был интерпретирован с последующим результатом: у 60% пациентов был диагностирован высокий (1 из 3) и у 40% – очень высокий (2 из 3) риск, что объясняет 100% потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах.

Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода с использованием общепринятых шкал CRB-65 и CURB-65. Данные шкалы учитывают приведенные в табл. 1 показатели.

После суммирования баллов проведена оценка полученного результата. Все пациенты отнесены ко 2-й (летальность 8–15%) и 3-й (летальность 31%) группам.

Нами были реализованы следующие принципы:

1. Стандартизация протокола исследования. Использование высокоразрешающих техник с тонкими срезами (1–1,5 мм), выполнение как минимальных, так и расширенных протоколов (например, вдох/выдох, контрастное усиление при необходимости).
2. Системный подход к описанию:
 - Общее состояние легких: наличие или отсутствие патологических изменений, симметричность.
 - Тип паттерна: интерстициальный, альвеолярный, смешанный.
 - Локализация изменений: сегментарная, лобарная, диффузная.
 - Характер изменений: узлы, линии, кисты, консолидаты, бронхоэктазы и др.
 - Степень активности процесса: признаки воспаления или фиброза, прогрессирующий либо стационарный характер изменений.
3. Использование классификационных систем. Включение в описание терминов из международных глоссариев (например, Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging) для унификации интерпретации.
4. Оценка степени распространенности и активности процесса. Оценка объема поражения и признаков прогрессии или регрессии.

Таблица 1
Шкала CURB-65
Table 1
CURB-65 score

Показатель			Балльная оценка
C	Уровень сознания	Нарушенное сознание	1
U	Мочевина	Выше 7 ммоль/л	1
R	Дыхание	30/мин	1
B	Кровяное давление	САД <90 или ДАД ≤60 мм рт. ст.	1
65	Возраст	65 лет и старше	1

5. Интеграция клинической информации. Важна для правильной интерпретации находок и постановки диагноза.

Данными принципами руководствуются современные рекомендации, например:

- ACR Appropriateness Criteria – рекомендации по показаниям к различным методам визуализации легких;
- European Society of Radiology (ESR) – руководства по интерпретации рентгенологических исследований легких;
- Российские клинические рекомендации – например, рекомендации Минздрава РФ по диагностике и лечению пневмоний и других заболеваний легких.

В табл. 2 определены наиболее часто встречаемые паттерны.

Однако клиническая картина может быть точно проанализирована только путем сопоставления данных анамнеза, жалоб, результатов лабораторных исследований и данных лабораторной диагностики.

Таблица 2
Описание выявленных КТ-паттернов пациентов

Table 2
The description of CT-scans

Описание	Соответствующий паттерн	Количество
В различных проекциях выявлены множественные линейные тени различных длины и направления, расположенные преимущественно в периферических отделах легочных полей. Линейные тени имеют однородную структуру без признаков разрушения или утолщения стенок. Обнаружены участки интерстициальных изменений с наличием линий, идущих параллельно или перпендикулярно друг другу, что создает характерный сетчатый рисунок	Линейный паттерн	3
В апикальных отделах отмечается наличие расширенных воздушных пространств, обусловленных разрушением стенок альвеол и образованием крупных воздушных полостей. Возможно наличие признаков сотового легкого	Эмфизематозный паттерн	4
На серии тонко срезаемых томограмм легких выявлены признаки диффузных интерстициальных изменений, характерных для распространенного фиброза. В обоих легких наблюдается утолщение интерстициальных структур, особенно в базальных и периферических отделах. Обнаружены многочисленные линейные и сетчатые структуры, а также субплевральные фиброзные изменения. В некоторых областях отмечается наличие трабекул, утолщение междольковых перегородок	Паттерн фиброза	15
Выявлены участки склеротического уплотнения с потерей нормальной альвеолярной архитектуры. В некоторых зонах наблюдаются субплевральное утолщение и фиброзные трабекулы. Выявлены признаки бронхоэктазов, расширенных бронхов в области фиброза, а также участки ателектаза или коллапса легочной ткани. В периферических отделах легких – признаки склероза с утолщением междольковых перегородок	Паттерн склероза	12
Остаточные изменения в виде «матовых стекол», представляющие собой участки, характеризующиеся умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы и стенки бронхов, внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения	Паттерн остаточных изменений в виде «матовых» стеклов	10
Всего		44



Наиболее интересующим вопросом в плане подбора лечебной и диагностической тактики является прогностическая оценка полученных КТ-изображений. Нами были получены следующие данные: у пациентов с линейным паттерном ухудшения дыхательной недостаточности не отмечалось. Пациенты с КТ-картиной пневмосклероза имеют выраженную дыхательную недостаточность, однако тоже без тенденции к прогрессированию. Наименее изученным в плане прогноза является КТ-паттерн пневмофиброза. Отмечено, что патологические процессы при данном состоянии могут пойти в сторону увеличения области поражения (n=8), что описывается возникновением новых фиброателектазов и увеличением размеров и протяженности фиброзных тяжей. У других пациентов (n=7) прогрессирования не отмечено. Данные о выявлении различных КТ-паттернов представлены на рис. 4.

Для наиболее точного и верного решения относительно диагностической и лечебной тактики необходимо учесть тяжесть сопутствующей патологии пациентов. Нами были выявлены следующие наиболее распространенные сопутствующие заболевания (табл. 3).

Имеются многочисленные исследования, подтверждающие взаимное влияние сопутствующих заболеваний на течение и исход коронавирусной инфекции. Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, поражающее сердечно-сосудистую систему с формированием различных клинических форм заболевания, таких как атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты и ее ветвей и иные. Общими звеньями патогенеза двух заболеваний являются: воспаление, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция. Воспалительный процесс взаимно усугубляется и отягощается при течении двух заболеваний. Эндотелиальная дисфункция представляет собой нарушение равновесия в системе вазоконстрикторов и вазодилататоров (эндотелина и оксида азота). Гиперкоагуляция и тромботические осложнения характерны для обоих заболеваний. Доказательством этому

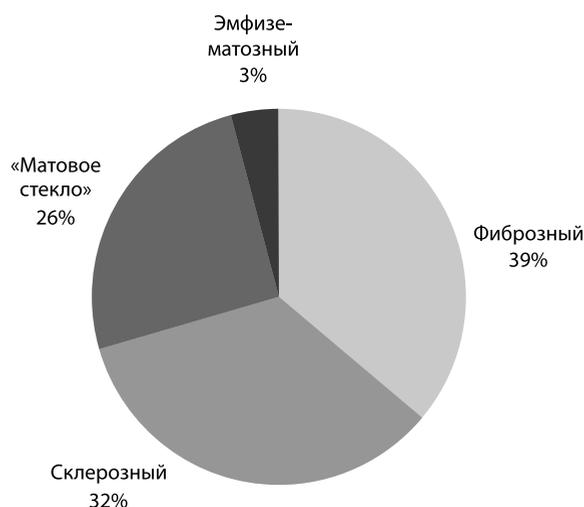


Рис. 4. Выявленные КТ-паттерны
Fig. 4. Identified CT-scans

Таблица 3
Сопутствующая патология пациентов
Table 3
The comorbidity of patients

Заболевание	Количество, чел. (%)
Атеросклероз-ассоциированные заболевания	21 (47,27%)
Артериальная гипертензия	20 (45,45%)
Цирроз печени	3 (6,82%)
Всего	44 (100%)

являются описанные нами ранее многочисленные случаи тромбоэмболии легочной артерии, нередко с летальным исходом [16, 17].

Немало данных в мировой научной литературе по вопросу взаимосвязи артериальной гипертензии и коронавирусной инфекции. Взаимосвязи обозначены по следующим звеньям патогенеза заболеваний: ренин-ангиотензиновая система, а также уже известные нам эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция. В аспекте данного вопроса активно обсуждаются различные эффекты применения целевых групп лекарственных средств [19, 22].

Несколько иными представляются взаимосвязи цирроза печени и коронавирусной инфекции. Первым значимым звеном в данном нозологическом дуэте выступает иммунодефицит. Цирроз печени значительно ослабляет иммунитет, что усугубляет и без того выраженную иммунную дисфункцию, индуцированную коронавирусом, описываемой концепцией цитокинового шторма. Особенными для цирроза печени состояниями являются асцит и портальная гипертензия. Вышеуказанные состояния увеличивают риск осложнений ковид-инфекции. Дополнительная вирусная нагрузка значительно ухудшает уровень печеночной недостаточности. К иной группе взаимосвязанных состояний относятся гиперкоагуляция и тромботические осложнения. Клинически данные взаимодействия проявляются развитием острой печеночной недостаточности, более высокой смертностью, а также развитием осложнений, характерных для цирроза печени, таких как декомпенсация асцита, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и иные осложнения [19, 20].

Критериями для определения характера прогноза пациентов, перенесших тяжелые формы коронавирусной инфекции, являются:

1. Длительность госпитализации.
2. Наличие осложнений.
3. Сопутствующая патология бронхолегочной системы (например, ИЛФ и ХОБЛ), являются группой риска развития тяжелых поражений (пневмофиброза).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенными КТ-паттернами у пациентов, перенесших ковид-инфекцию, являются паттерны пневмофиброза и склероза. На втором месте среди выявленных – остаточные изменения в виде «матовых стекол». Эмфизематозный паттерн занял третье место по распространенности. Полученные данные отражены на рис. 4.



Отметим, что полученные результаты являются несколько противоречивыми, по сравнению с международной статистикой.

Анализ вышеприведенной литературы свидетельствует о несколько иной распространенности постковидных изменений. Так, места распределены следующим образом:

1. Ретикулярный паттерн.
2. Зоны «матового стекла», которые могут сохраняться в виде остаточных очагов или быть менее выраженными по сравнению с острым периодом.
3. Участки субплеврального утолщения, иногда с признаками фиброза и наличием соединительнотканых трабекул.
4. Бронхоэктазы и участки эмфиземы [8, 9].

Не менее важным представляется изучение динамики изменений КТ-картины легких после выздоровления. Результаты такого исследования приведены на рис. 5 [10].

Поствоспалительные изменения представляют собой этапно дополняющие друг друга стадии, имеющие характерные КТ-паттерны: «матовое стекло», «булыжная мостовая» и паттерн консолидации.

«Матовое стекло» представляет собой КТ-картину, субстратом которой являются альвеолы, заполненные жидкостью с образованием пеноподобной субстанции. Особенным для выявления данного паттерна является сохранение контуров сосудов и бронхов.

«Булыжная мостовая» ассоциируется с картиной «матового стекла». Данная картина может быть характерной для КТ-картины таких заболеваний, как альвеолярный протеиноз, кардиогенный отек легкого, инфекционные заболевания, экзогенная липоидная пневмония, а также лекарственно-индуцированные поражения легких и много других.

КТ-паттерн консолидации легочной ткани представлен областями консолидации, часто однородными, без признаков воздушных бронхов внутри (так называемый заполненный, или плотный, участок). При расположении участков вблизи бронхов описываются изменения, называемые «бронхами в консолидации». Границы вышеупомянутых участков чаще четкие и очерченные, с неровными краями. Область консолидации соответствует участку поражения воспалительным процессом, поэтому

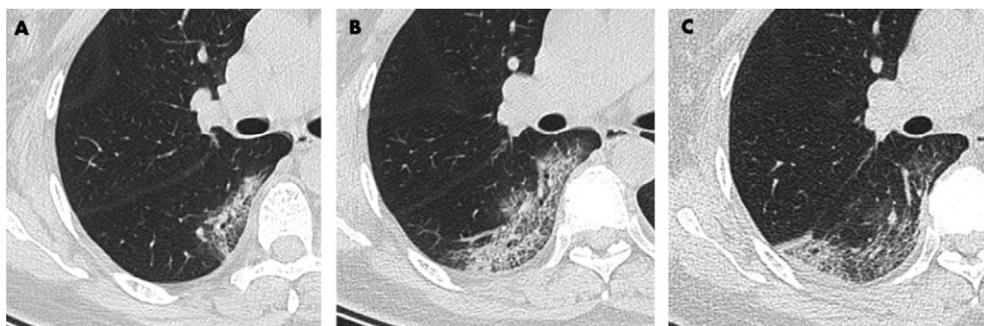


Рис. 5. Динамика КТ-картины легких
Fig. 5. The dynamics of CT-scans

дополнительно с характерной картиной могут определяться признаки воспаления, гнойного расплавления и иных патологических процессов. В отличие от вышеупомянутых процессов, в картине консолидации скрыты стенки сосудов и дыхательных путей.

Однако и эти различия объяснимы. Дело в том, что в нашем исследовании приведены данные пациентов, перенесших ковид-инфекцию в тяжелой форме (тяжелая пневмония с или без развития ОРДС), а вышеперечисленные источники в своих выборках приводили данные пациентов, перенесших заболевание также в среднетяжелой и легкой формах.

Тяжелая форма коронавирусной инфекции является весомым, но далеко не единственным фактором, определяющим вид и характер поражения ткани легкого. Иными такими факторами являются: длительность госпитализации, сопутствующая патология, наличие осложнений и другие заболевания органов дыхания (идиопатический легочный фиброз, хронический бронхит).

Дифференцированный подход к диагностике посткоронавирусных изменений в легких является фундаментом для планирования рациональной фармакотерапии. В зависимости от характера выявленного патологического процесса осуществляется и подбор соответствующих лекарственных средств. Наиболее перспективной и активно изучаемой группой препаратов являются противofiброзные средства, например нинтеданиб, пирфенидон и лонгидаза. В частности, нинтеданиб нашел свое применение в лечении идиопатического легочного фиброза. Мы выражаем свою уверенность в продолжении исследований дифференцированного подхода в диагностике и лечении различных вариантов посткоронавирусных поражений дыхательной системы.

■ ВЫВОДЫ

1. На основе данных лучевых методов исследования (рентген) в последующие годы после пройденного лечения с высокой вероятностью можно предположить наличие пневмофиброза и склероза, однако необходимо их всестороннее подтверждение (нет морфологии, нет КТ).
2. Для групп высокого риска неблагоприятных исходов необходимо выполнение функциональных исследований легких (спирометрии, теста шестиминутной ходьбы и др.) в динамике.
3. Факторами риска развития тяжелых поражений (в т. ч. и пневмофиброза) могут являться: длительная госпитализация, тяжелая форма течения, наличие осложнений и сопутствующая патология органов дыхания (например, ИЛФ и ХОБЛ).
4. Дальнейшему активному изучению подлежит вопрос дифференцированного подхода к рациональной фармакотерапии в зависимости от выявленного КТ-паттерна.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172–180. doi: 10.1148/radiol.2020201365
2. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. doi: 10.1148/radiol.246207012

3. Sverzellati N., De Luca G., Randi G., et al. Interstitial Lung Disease: A Pattern-Based Approach to HRCT Interpretation. *Radiographics*. 2019;39(4):1050–1064. doi: 10.1148/rg.2019190030
4. Lee K.S., Kim T.S., Lee C.H. Imaging of diffuse lung disease: pattern recognition and differential diagnosis. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):607–622. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.607
5. Grigoriev V., Baranov V., Ivanov V. X-ray signs of interstitial lung pathology. *Bulletin of Radiology and Radiation Medicine*. 2015;17(2):45–52.
6. Kuznetsov A., Smirnova E., Petrova N. Computer tomography in diagnostics of interstitial lung pathology. *Russian journal of roentgenology and radiology*. 2018;20(4):34–41.
7. Ivanova E., Lebedeva T., Sidorov A. Interstitial lung diseases: modern ways of diagnostics and treatment. *Roentgenology and radiology*. 2020;22(1):12–20.
8. Rubin G.D., et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic. *Radiology*. 2020.
9. Feng Pan, Lian Yang, Bo Liang, Tianhe Ye, Lingli Li, Lin Li, Dehan Liu, Jiazheng Wang, Richard L. Hesketh, and Chuansheng Zheng. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology*. 2022;302(3):709–719.
10. Feng Pan, Tianhe Ye, Peng Sun, Shan Gui, Bo Liang, Lingli Li, Dandan Zheng, Jiazheng Wang, Richard L. Hesketh, Lian Yang, and Chuansheng Zheng. *Radiology*. 2020;295(3):715–721.
11. Chuchalin A. (ed.) *XXXIV National congress of lung diseases with international participation, COLLECTION OF WORKS*. P. 50.
12. Grygoriev A., Ivanova I., Smirnova E. The role of computer tomography in diagnostics of COVID-19. *Russian journal of roentgenology and radiology*. 2020;22(4):45–52.
13. Ivanova I., Petrova M., Smirnova E. Postcovid lung changes: clinical aspects and the role of CT. *Vestnik pulmonologii*. 2021;15(3):112–118.
14. Mikhailov V., Lebedev A., Kuznetsova T. Modern methods of diagnostics of postcovid lung changes. *Journal of Russian medicine*. 2022;10(2):78–85.
15. *Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical recommendations*. Russian respiratory society. 2021:16–17.
16. Thakkar A.N., Tea I., Al-Mallah M.H. Cardiovascular Implications of COVID-19 Infections. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2):146–154. doi: 10.14797/mdcj-16-2-146
17. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
18. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:348–364. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
19. Boettler T., Marjot T., Newsome P.N., Mondelli M.U. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep*. 2020;2(5):100169. doi: 10.1016
20. Naidich J.J., Boltyenkov A., Wang J.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Shifts Inpatient Imaging Utilization. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(10):1289–1298. doi: 10.1016
21. Gromova U., Bova A. *Cardiovascular risk factors correction in patients with arterial hypertension and diabetes during the pandemics COVID-19*. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.003>
22. Charles P.G., Wolfe R., Whitby M. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):375–84. doi: 10.1086/589754
23. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(6):1115–1135.



Saifuldeen Ali Nayyef¹, Mohammad Abdul Ghafoor Mohammad¹✉,
Mohammed A. Al anssari¹, Qutaiba M. Dawood², Asaad A. Khalaf¹,
Abdulameer A. Hameed³, Ali Khazaaal Jumaa³, Ahmed Alshewered⁴

¹ Al-Sayab Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Basrah, Iraq

² University of Basrah Al-Zahraa Medical College, Basrah, Iraq

³ University of Basrah College of Medicine, Basrah, Iraq

⁴ Misan Radiation Oncology center, Misan, Iraq

BMI and Cancer Risk in Basrah Oncology and Haematology Centre Patients: A Case-Control Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Saifuldeen Ali Nayyef – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Mohammad Abdul Ghafoor Mohammad – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Mohammed A. Al anssari – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing; Qutaiba M. Dawood – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing; Asaad A. Khalaf – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Abdulameer A. Hameed – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Ali Khazaaal Jumaa – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Ahmed Alshewered – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Ethical approval: the Medical Ethical Committee of The Department of Medical Oncology, approved this study (no. 33 on 19/7/2022). Participant consent was waived by the committee since only patient files were reviewed.

Submitted: 11.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: mohomumpis@yahoo.com

Abstract

Introduction. Worldwide, overweight and obesity are epidemics, and there is mounting evidence that a high body mass index increases the risk of cancer. The risk of developing colon, kidney, breast, endometrial, and gallbladder cancers is increased by obesity. There is no quantification of community-wide risk for both general and site-specific cancers. The dose-response relationship between cancer and body mass index is still not fully understood.

Purpose. To evaluate the association between body weight and risk of site-specific cancers.

Materials and methods. The Basrah Oncology and Hematology Center (BOHC) in southern Iraq conducted a case-control study. Four hundred fifty-four cancer patients were either inpatients or outpatients, as well as 197 healthy controls. Study participants were randomized into case or control groups. Complete demographic information (age, sex, profession, weight, height, smoking status, and medical history) was gathered through a questionnaire.

Results. Obesity was found to be significantly associated with breast and endometrial cancer ($p < 0.0001$). Nonetheless, there was no correlation between body mass index

and cervical cancer ($p=0.099$). The prostate cancer risk was unaffected by the body mass index categories ($p=0.315$). Statistical evidence did not indicate a relationship between body mass index and acute or chronic myelogenous leukemia (p -values 0.703 and 0.623, respectively), although there was a skewed risk of chronic lymphoblastic leukemia (p -value 0.018). There was a strong correlation between obesity and both colorectal and gastrointestinal stromal tumors (p -value <0.0001), as well as a positive correlation between stomach cancer (p -value $=0.025$). A substantial correlation exists between body mass index and hepatobiliary malignancies ($p<0.0001$), but not pancreatic cancer ($p=0.135$). There is a significant inverse relationship between obesity and lung cancer ($p<0.0001$) and bladder cancer ($p=0.009$).

Conclusion. While obesity is associated with a greater likelihood of endometrial and breast cancers, it has no such effect on cervical or prostate cancers. Body mass index has a connection to a higher risk of chronic lymphoblastic leukemia, but there is no association with myelogenous leukemia. Cancers of the esophagus, stomach, biliary tract, lungs, and bladder are highly associated with obesity.

Keywords: BMI, cancer, BOHC, chronic myelogenous leukemia, obesity

Сайфулдин Али Найеф¹, Мохаммад Абдул Гафур Мохаммад¹✉,
Мохаммед А. Аль Анссари¹, Кутайба М. Давуд², Асаад А. Халаф¹,
Абдуламир А. Хамид³, Али Хазаал Джумаа³, Ахмед Альшеверед⁴

¹ Учебная больница Аль-Саяб, Управление здравоохранения Басры, Басра, Ирак

² Медицинский колледж Аль-Захраа Университета Басры, Басра, Ирак

³ Медицинский колледж Университета Басры, Басра, Ирак

⁴ Центр радиационной онкологии Мисан, Мисан, Ирак

Индекс массы тела и риск рака у пациентов онкологического и гематологического центра Басры: исследование «случай – контроль»

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сайфулдин Али Найеф – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Мохаммад Абдул Гафур Мохаммад – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Мохаммед А. Аль Анссари – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Кутайба М. Дауд – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Асаад А. Халаф – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, визуализация, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Абдуламир А. Хамид – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание – первоначальный черновик, рецензирование и редактирование; Али Хазаал Джумаа – концептуализация, отбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание текста статьи; Ахмед Альшеверед – концептуализация, отбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание текста статьи.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Этическое одобрение: медицинский этический комитет отделения онкологии одобрил данное исследование (№ 33 от 19.07.2022). Комитет не требовал согласия участников, поскольку рассматривались только медицинские карты пациентов.

Подана: 11.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: mohomumpis@yahoo.com

Резюме

Введение. Во всем мире избыточный вес и ожирение приобретают характер эпидемий. Появляется все больше доказательств того, что высокий индекс массы тела увеличивает риск развития рака. Риск развития рака толстой кишки, почек, молочной железы, эндометрия и желчного пузыря увеличивается при ожирении. Количественная оценка риска возникновения рака в масштабах всего сообщества, как общего, так и локально-специфического, не проводится. Зависимость между раком и индексом массы тела до сих пор полностью не изучена.

Цель. Оценить связь между массой тела и риском развития рака определенной локализации.

Материалы и методы. В Центре онкологии и гематологии Басры (ВОНС), на юге Ирака, проведено исследование «случай – контроль». В исследовании приняли участие 454 онкологических пациента, которые находились на стационарном или амбулаторном лечении, а также 197 здоровых лиц контрольной группы. Участники исследования были рандомизированы в группы «случай» и «контроль». Полная

демографическая информация (возраст, пол, профессия, вес, рост, статус курения и анамнез) была собрана с помощью анкетирования.

Результаты. Было обнаружено, что ожирение достоверно связано с раком молочной железы и эндометрия ($p < 0,0001$). Тем не менее не было корреляции между индексом массы тела и раком шейки матки ($p = 0,099$). Риск рака предстательной железы не был затронут категориями индекса массы тела ($p = 0,315$). Статистические данные не указали на связь между индексом массы тела и острым или хроническим миелоидным лейкозом (p -значения 0,703 и 0,623 соответственно), хотя наблюдался смещенный риск хронического лимфобластного лейкоза (p -значение 0,018). Была выявлена сильная корреляция между ожирением и колоректальными и желудочно-кишечными стромальными опухолями (p -значение $< 0,0001$), а также положительная корреляция с раком желудка (p -значение $= 0,025$). Существует значимая корреляция между индексом массы тела и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы ($p < 0,0001$), но не раком поджелудочной железы ($p = 0,135$). Существует значимая обратная связь между ожирением и раком легких ($p < 0,0001$) и раком мочевого пузыря ($p = 0,009$).

Заключение. Несмотря на то что ожирение связано с повышенной вероятностью развития рака эндометрия и молочной железы, оно не оказывает подобного влияния на рак шейки матки или предстательной железы. Индекс массы тела связан с повышенным риском хронического лимфобластного лейкоза, но не связан с миелоидным лейкозом. Рак пищевода, желудка, желчных путей, легкого и мочевого пузыря тесно связан с ожирением.

Ключевые слова: ИМТ, рак, ВОНС, хронический миелоидный лейкоз, ожирение

■ INTRODUCTION

Overweight and obesity (BMI 25–29.9 kg/m² or higher) can cause cancer. High BMI increases esophagus (adenocarcinoma), pancreatic, colorectum, breast, endometrial, and kidney cancer risk [1–3].

Rising obesity and overweight rates worldwide are health issues. Recent estimates show that 35% of people worldwide are overweight and 12% obese [4]. Southeast Asians had the lowest overweight and obesity rates (14% and 3%), while Americans had 62% and 26%. African, East Mediterranean, and South East Asian women were twice as obese as men [5].

The WHO warns that obesity may increase the risk of non-communicable diseases in several countries. Eastern Mediterranean research demonstrates alarming child and adult obesity rates. Approximately 50% of Eastern Mediterranean and North African mortality is due to NCD [6, 7]. Obesity and cancer risk factor research in Iraq is scant or regional [8].

Basrah, in southern Iraq, has been 31.3% overweight and 23.8% obese over the past decade [9]. Although cancer causation differs by type, physiological pathways may link fat to cancer risk. Four main systems may promote obesity-related cancer: insulin, sex hormones, and adipokines. New ways include long-lasting inflammation, oxidative stress, hypoxia caused by obesity, the interaction between cancer cells and adipocytes and migratory adipose stromal cells, genetic vulnerability, and problems with immune function [10].

We now know that an excessive BMI can cause cancer. Esophageal, colorectal, renal, pancreas, gallbladder, postmenopausal breast, endometrial, and ovarian adenocarcinomas are high BMI-related [11].

■ MATERIALS AND METHODS

This study employs retrospective case-control. Basrah oncology and hematology center (BOHC) accepted both inpatients and outpatients from Basrah City and nearby governorates who had cancers confirmed by histopathology or immunohistochemistry in different parts of their bodies.

Also, age- and sex-matched controls were randomly chosen from outpatient clinic patients at Al-Sader Teaching Hospital and Al-Basrah General Hospital for various non-neoplastic disorders. All questionnaires included personal, occupational, anthropometric, and medical components (height, weight, smoking, diabetes history).

The study comprised 521 cancer patients aged 18–85 and 197 controls aged 15–82. Because of our exclusion criteria, only 454 cancer patients (16 types) were eligible for our study.

Exclusion criteria: under 1.35 m or 16 kg/m², aggressive cancer or metastases at diagnosis. Cancerous types with too few cases to be statistically significant can wait three months for BOHC registration after histological results. Hepatic, renal, or eating disorder patients Working with radiation, chemicals, or industrial cancer hazards. A close family member, BOHC patient case document, or self-reported BMI was used to acquire data by telephone interview if patients were deceased, too ill, or otherwise unavailable.

Upon diagnosis or appointment, cancer patients' height and weight were recorded at the Basrah Oncology Centre. After measuring weight and height in light clothing and without shoes, BMI was calculated as kilograms divided by meters squared.

The WHO BMI classifications are 18.5–24.9 kg/m² (normal weight), 25–29.9 (overweight), 30–34.9 (obese class I), and >35 (obese classes II and III) [12].

Those with 16–18.5 kg/m² were of normal weight. Few cases and controls had obesity grades II and III, so they were consolidated into obese class I. All analyses utilized a normal BMI.

Statistical analysis

The International Classification of Diseases for Oncology (ICDOM) [13] classified 454 cancer patients and 197 controls as having 16 different types of cancer. Age, gender (continuous variables), smoking status (never smokers, former smokers, and current smokers), and a history of diabetes mellitus (diabetic or not) were all recorded as covariates. Using the median age of menopause across Iraqi provinces (48) as a cutoff point, SPSS version 22 was used to analyze the data. Chi-square analysis compared groups using predetermined criteria. Trend tests were done on BMI categorical variables (normal, overweight, and obese). All analyses are considered significant if the p-value is less than 0.05.

■ RESULTS

Table 1 displays the age and sex distributions of both the control group and the group consisting of individuals diagnosed with cancer. The study had a cohort of 454 individuals, 184 males and 270 females, diagnosed with 16 malignancies. The participants had a mean

Table 1
The age and sex distributions of both the control group and the group consisting of individuals diagnosed with cancer

Cancer and control	Total	Men	Women	Age mean (SD)
Controls	197	77	120	41.9 (18.8)
Breast	82	–	82	49.8 (11.5)
Cervix	16	–	16	45.7 (8.9)
Endometrium	16	–	16	51.9 (8.5)
Prostate	21	21	–	71.5 (6.7)
AML	32	7	25	36.2 (14.3)
CLL	24	9	15	68.7 (10)
CML	49	11	38	44.1 (13.9)
Colorectum	28	12	16	50.7 (14.3)
GIST	19	9	10	59.6 (8.3)
Stomach	20	9	11	56.3 (12.8)
Hepatobiliary	18	5	13	57.7 (7)
Hodgkin lymphoma	28	20	8	41.1 (14.7)
Non-Hodgkin lymphoma	21	14	7	57.3 (17.8)
Lung	38	32	6	57.9 (10.6)
Pancreas	20	16	4	66.1 (7.9)
Urinary bladder	22	20	2	65.4 (10.5)
All cancer cases	454	185	269	53 (23)

age of 53 ± 23 years. The control group comprises 77 male and 120 female participants, with a mean age of 41.9 ± 18.8 years (Table 1).

Table 2 presents the average body mass index (BMI) with the specific kind of cancer and the presence or absence of potential confounding factors such as smoking and diabetes. People with a body mass index (BMI) above 30 kg/m^2 were more likely to get cancers of the endometrium, gastrointestinal stromal tumors (GIST), hepatobiliary system, breast, and colorectum. The average BMI of patients with stomach cancer ($29.9 \pm 7.8 \text{ kg/m}^2$) was higher than the mean BMI of the control group ($26.7 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$). The body mass index (BMI) of patients diagnosed with lung cancer, urinary bladder cancer, pancreatic cancer, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia (CML), acute myeloid leukemia (AML), prostate cancer, and cervical cancer was found to be lower compared to the control group. In contrast, the control group exhibited a frequency percentage of 22.8% for smoking and 22.3% for diabetes. The patient population with the highest prevalence of smoking was observed among individuals diagnosed with lung cancer (81.6%), urinary bladder cancer (63.6%), pancreatic cancer (60%), and prostate cancer (57.1%). Conversely, the lowest rates of smoking were found among patients with female-specific tumors. Compared to the control group, people with pancreatic cancer (65%), hepatobiliary cancer (44.4%), chronic lymphocytic leukemia (37.5%), gastrointestinal stromal tumors (36.8%), endometrial cancer (37.5%), cervical cancer (31.2%), and prostate cancer (33.3%) were more likely to have diabetes.

Each type of cancer's correlation with BMI was studied after being compared to a control group of similar ages and sexes. Table 3 displays the malignancies affecting the female reproductive system and the breast. Obesity was linked to an increased risk of

Table 2
The average body mass index (BMI) with the specific kind of cancer and the presence or absence of potential confounding factors

Group	Smoking		Diabetes		BMI
	Never, %	Ever, %	Yes, %	No, %	Mean (SD)
Controls	77.2	22.8	22.3	77.7	26.7 (5.9)
Breast	93.3	3.7	23.2	76.8	32.6 (6.4)
Cervix	87.5	12.5	31.2	68.8	24.8 (4.8)
Endometrium	93.8	6.2	37.5	62.5	33.9 (7)
Prostate	42.9	57.1	33.3	66.7	25.2 (6.1)
AML	93.7	6.3	18.8	81.2	25.3 (5.5)
CLL	83.3	16.7	37.5	62.5	24.4 (3.3)
CML	89.8	10.2	18.4	81.6	25.2 (4.5)
Colorectum	85.7	14.3	14.3	85.7	32.3 (5.6)
GIST	84.2	15.8	36.8	63.2	33.7 (7.7)
Stomach	70	30	31	69	29.9 (7.8)
Hepatobiliary	66.7	33.3	44.4	55.6	33 (6.3)
Hodgkin lymphoma	71.4	28.6	17.9	82.1	24.3 (5.1)
Non-Hodgkin Lymphoma	61.9	38.1	9.5	90.5	26.5 (5.7)
Lung	18.4	81.6	13.2	86.8	23 (3.4)
Pancreas	40	60	65	35	23.6 (3.8)
Urinary bladder	36.4	63.6	9.1	90.9	23 (3.6)

Table 3
The malignancies affecting the female reproductive system and the breast in relation to BMI

BMI Category	Control, N (%)	Breast cancer, N (%)	Cervical cancer, N (%)	Endometrial cancer, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	47 (39.2)	10 (12.2)	10 (62.5)	1 (6.3)
25–29.9 kg/m ²	45 (37.5)	16 (19.5)	4 (25)	4 (25)
≥30 kg/m ²	28 (23.3)	56 (68.3)	2 (12.5)	11 (68.8)
P trend across categories ¹		<0.0001	0.099	<0.0001

developing both breast and endometrial cancers (p=0.0001), both of which are extremely deadly. However, a correlation between cervical cancer and body mass index was not found (p=0.099).

The risk of getting prostate cancer (table 4; p-value 0.315) or myeloid leukemias (table 5; p-values 0.703 for AML and 0.623 for CML) was not linked to having a high BMI. However, the risk of getting CLL was linked to having a high BMI (p-value 0.018).

There was no statistically significant link between BMI and Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma (p values =0.121 and 0.734, respectively; Table 6).

Table 7 examines the link between obesity and gastrointestinal cancers, finding a significant positive correlation between the two in the case of colorectal and GIST cancers (p=0.0001) and a non-significant one between stomach cancer and obesity (p=0.025).

Table 4
BMI in relation to prostate cancer

BMI Categories	Control, N (%)	Prostate Cancer, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	41 (53.2)	15 (71.4)
25–29.9 kg/m ²	20 (26)	2 (9.5)
≥30 kg/m ²	16 (20.8)	4 (19)

Table 5
BMI in relation to leukemias

BMI Categories	Controls, N (%)	AML, N (%)	CLL, N (%)	CML, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	88 (44.7)	17 (53.1)	17 (70.8)	25 (51)
25–29.9 kg/m ²	65 (33)	7 (21.9)	5 (20.8)	13 (26.5)
≥30 kg/m ²	44 (22.3)	8 (25)	2 (8.3)	11 (22.4)
P trend across categories ¹		0.703	0.018	0.623

Table 6
BMI and Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma

BMI Categories	Control, N (%)	Hodgkin lymphoma, N (%)	Non-Hodgkin lymphoma, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	88 (44.7)	14 (50)	12 (57.1)
25–29.9 kg/m ²	65 (33)	13 (46.4)	3 (14.3)
≥30 kg/m ²	44 (22.3)	1 (3.6)	6 (28.6)
P trend across categories ¹		0.121	0.734

Table 7
Obesity and gastrointestinal cancers

BMI Categories	Controls, N (%)	Colorectal cancer, N (%)	GIST, N (%)	Stomach cancer, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	88 (44.7)	4 (14.3)	2 (10.5)	6 (30)
25–29.9 kg/m ²	65 (33)	6 (21.4)	6 (31.6)	4 (20)
≥30 kg/m ²	44 (22.3)	18 (64.3)	11 (57.9)	10 (50)
P trend across categories ¹		<0.0001	<0.0001	0.025

Table 8
BMI and hepatobiliary malignancies

BMI Categories	Controls, N (%)	Hepatobiliary cancer#, N (%)	Lung cancer, N (%)	Pancreas, N (%)	Urinary bladder, N (%)
≤16–24.9 kg/m ²	88 (44.7)	1 (5.6)	27 (71.1)	13 (65)	16 (72.7)
25–29.9 kg/m ²	65 (33)	6 (33.3)	11 (28.9)	4 (20)	5 (22.7)
≥30 kg/m ²	44 (22.3)	11 (61.1)	0 (0)	3 (15)	1 (4.5)
P trend across categories ¹		<0.0001	<0.0001	0.135	0.009

Table 8 shows a high link between BMI and hepatobiliary malignancies, with obesity strongly associated ($p < 0.0001$), but pancreatic cancer was not associated ($p = 0.135$). Conversely, obesity was significantly inversely related to lung cancer ($p < 0.0001$) and bladder cancer ($p = 0.009$).

■ DISCUSSION

Breast cancer and BMI

Basrah had an incidence rate of 22.94 per 100,000 women, making breast cancer the most common malignancy in females worldwide [14, 15]. The current study found strong evidence linking obesity and breast cancer, although the correlation held for both premenopausal and postmenopausal women.

Two meta-analyses (mixed case-control and cohort studies) found positive relationships between the waist-to-hip ratio and the risk of premenopausal breast cancer [16–18]. It is known that a higher body mass index (BMI) increases the risk of postmenopausal breast cancer [3, 16]. Body mass index is not the only anthropometric measure of obesity; waist-to-hip ratio and waist circumference may be more accurate predictors of cancer risk [19]. Possible confounding factors include HRT usage [20] and mammographic density [21]. This study may not have had as much research power for the link between BMI and breast cancer after menopause because it did not look at other valid body size variables, such as waist-to-hip ratio (WHR) and waist circumference. Since 23.2% of breast cancer patients have diabetes, it is important to investigate how insulin and metformin affect body weight and cancer incidence [22, 23].

Endometrial cancer and BMI

The present study investigates the relationship between obesity and endometrial carcinoma. The findings suggest a strong association between these two factors, which can be attributed to the significant influence of circulating estrogens on the development of endometrial cancer. These results align with previous research conducted in this field [3]. There is a link between obesity and endometrial cancer, particularly for estrogen-driven endometrial malignancies [24]. Because aromatase is active, androgenic precursors are quickly changed into estradiol in adipose tissues. This makes more endometrial cells divide. This process also hinders apoptosis and encourages the local production of IGF-1 [25].

Cervical cancer and BMI

When this study looked at the link between body weight and cervical cancer, it found inconsistent data [26, 27], data that showed a link between obesity and the risk of getting cervical cancer [28, 29], and data that showed no such link [30]. Possible causes of inconsistency include:

- studies' varying methods of classifying body weight;
- researchers' failure to account for all possible confounders;
- a lack of studies (particularly prospective cohorts).

Prostate cancer and BMI

Few risk factors for prostate cancer exist, but IGF1 is modestly linked [31]. Obesity protects against localized prostate cancer but is related to aggressive variants [32]. Despite obesity being a key risk factor for type 2 diabetes, men with it had reduced prostate cancer risk [33]. Like other conflicting research, this study found no connection between prostatic carcinoma and BMI [34, 35]. Careful examination of prostate cancer clinical kinds, diabetes, and race/ethnicity [36] may alter outcomes.

BMI and gastrointestinal system cancer

Obesity is connected with colon cancer more than rectal cancer [37, 38], according to various research studies [3]. According to a meta-analysis, bariatric surgery reduced colon cancer risk by 27% [39]. Our data analysis showed a substantial connection with obesity, although putting colon and rectal cancer patients into one anatomical region may impact the results. Gastrointestinal stromal tumor GIST is a digestive mesenchymal neoplasm. Smooth muscle pacemaker interstitial cells of Cajal or related cells cause GISTs. These tumors can be anywhere from the esophagus to the anus, although 60% are stomach-based [40]. The obesity risk for GIST is rarely studied, save for one recent study [41]. This connection may explain the greater GIST diagnostic rate during sleeve gastrectomy [42]. GIST's connection with obesity in our study is intriguing and warrants additional study. BMI and stomach cancer This study demonstrated substantial evidence linking stomach cancer and obesity, similar to Yang et al.'s meta-analysis [43]. Other studies find that obesity does not increase gastric tumor risk, whereas gastric cardia may [44]. Potential variables include Helicobacter pylori illness, alcohol use, and nutrition.

In recent years, the World Cancer Research Foundation (WCRF) has uncovered compelling evidence linking liver cancer to obesity [45–47]. Alcohol, chemicals, and viral hepatitis can cause damage to the liver. However, metabolic syndrome and persistent local inflammation cause changes in the fatty liver [48], which are not factors that threw this study off track. In this study, 44.4% of hepatobiliary cancer patients had diabetes, which may increase their liver cancer risk. Obesity is a risk factor for gallstones, which induce chronic inflammation and cancer [49]. Due to the few liver and gallbladder cancer cases, we combined them into one group with a statistically significant obesity connection.

BMI and lung cancer

This investigation shows a clear inverse relationship between obesity and lung cancer. Lung cancer risk was highest in low-BMI people. Many studies show that being overweight may help prevent lung cancer. Some studies found a link with certain types of lung cancer tissue [50–52], and others found a link between being overweight and getting lung cancer [53, 54]. Failure to adjust data for smoking intensity, duration, and smoking-related lung illnesses causing preclinical weight loss may explain outcome differences.

BMI and pancreatic cancer

BMI has been linked to pancreatic cancer risk in men and women [3, 55, 56], but this investigation found no connection. This study includes 60% of current or former smokers, which is a risk factor for pancreatic cancer [57, 58]. Failure to control for this potential confounder may impact the results. DM may cause or precede pancreatic cancer [59, 60]. Pancreatic cancer is often identified in advanced stages with severe weight loss; hence, follow-up studies are indicated to eliminate pre-diagnostic weight loss. Our findings are supported by a multicenter Italian investigation [61].

Bladder cancer and BMI

This study found an inverse connection between bladder cancer and BMI, suggesting fat protects against it. Adiposity and bladder cancer epidemiologic investigations found no statistically significant connection with body weight [2, 3, 62]. Obesity increases bladder cancer risk in a meta-analysis of cohort studies [63]. Smoking, occupational carcinogen

exposure, schistosomiasis, arsenic-tainted tap water, medications, and family history are risk factors [62]. 14/22 (63.6%) bladder cancer The majority of this study's patients are elderly and current or ex-smokers, which may impact results because of accidental weight loss [64].

Hematological malignancies

In Sweden, comprehensive cohort research was undertaken, encompassing 336,381 individuals. The mean age of the cohort was 34.3 years, ranging from 14 to 82 years. It is important to note that the study did not investigate the occurrence of chronic lymphocytic leukemia. The study found no significant correlation between BMI and the risk of the specific leukemia subtypes examined [65]. Additionally, epidemiological evidence indicates that increased adipose tissue may contribute to developing hematologic malignancies, such as non-Hodgkin's lymphoma [66] and acute myeloid leukemia (AML). Multiple studies have identified a statistically significant positive correlation between obesity and the occurrence of lymphoma [2, 67], as well as its associated mortality [27].

Conversely, several additional studies have reported no discernible link between body mass index (BMI) and non-Hodgkin lymphoma [68–70]. The current study found no significant link between body size, lymphoma subtypes, or leukemia. However, a statistically significant link existed between a higher BMI and a lower risk of CLL. This finding is consistent with a previous study conducted among the Scandinavian population [71]. Some types of lymphoma were not included in this study, like follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma, which comprise more than 30% of all non-Hodgkin lymphoma cases. The absence of these subtypes in our observations may contribute to variations in the association between obesity and lymphoma across different studies [72]. Several investigations have documented a positive correlation between leukemia and obesity. However, it is important to note that these studies had limitations due to the small sample size of cancer cases (less than 75) and the relatively short follow-up period [73, 74]. The potential omission of examining several leukemia and lymphoma subtypes could significantly impact the outcomes.

■ CONCLUSION

Obesity is linked to various cancers, including breast, endometrial, colorectal, and stomach cancers. However, it does not show a significant association with cervical, AML, CML, or other cancers. Weight loss does not seem to reduce cancer risk, but various therapeutic approaches have shown efficacy.

■ REFERENCES

1. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.* 2002;3:565–74.
2. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2001;12:13–21.
3. WCRF, AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2007.
4. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10:22.
5. Obesity [Internet]. WHO. [Cited 2 November 2015]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/
6. Musaiger AO. Overweight and obesity in the Eastern Mediterranean Region: can we control it?" *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2004;10:789–93.
7. Sibai AM, Nasreddine L, Mokdad AH, et al. Nutrition Transition and Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle East and North Africa Countries: Reviewing the Evidence. *Annals of Nutrition and Metabolism Ann Nutr Metab.* 2010;57(3–4):193–203.

8. Al-Tawil NG, Abdulla MM, Abdul Ameer AJ. Prevalence of and factors Associated with overweight and obesity among a group of Iraqi women. *East Mediterr Health J.* 2007 Mar-Apr;13:420–9.
9. Mansour AA, Al-Maliky AA, Salihi M. Population Overweight and Obesity Trends of Eight Years in Basrah, Iraq. *Epidemiol.* 2012;2:110.
10. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of Obesity.* 2013;1–11.
11. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):36–46.
12. WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 894:i-253.
13. Fritz A, Percy C, Jack A. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Third Edition. Geneva: WHO; 2000.
14. Mustafa G, Sabir J. Perception and Experience Regarding Menopause among Menopausal Women Attending Teaching Hospitals in Erbil City. *Global Journal of Health Science.* 2012;4(3):170–8.
15. Hussain RA-A, Habib OS. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015Apr;16(1):163–7.
16. Loi S. Obesity and Outcomes in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2005 Jan;14(7):1686–91.
17. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, et al. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer.* 2003;44:127–38.
18. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev.* 2003;4:157–73.
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640–49.
20. Mellemkjaer L, Bigaard J, Tjonneland A. Body composition and breast cancer in postmenopausal women: a Danish prospective cohort study. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1854–62.
21. Boyd NF, Martin LJ, Sun L. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2086–92.
22. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):207–18.
23. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, et al. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Onco.* 2005;6:103–11.
24. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(20):2607–618.
25. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579–91.
26. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:375–81.
27. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
28. Yumuk PF, Dane F, Yumuk VD, et al. Impact of body mass index on cancer development. *J BUON.* 2008;13:55–9.
29. Brown P, Allen AR. Obesity linked to some forms of cancer. *WV Med J.* 2002;98:271–72.
30. Törnberg SA, Carstensen JM. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer.* 1994;69:358–61.
31. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1531–41.
32. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1665–71.
33. Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int. J. Cancer.* 2015;136(2):372–81.
34. Presti JC Jr. Obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2005;15:13–16.
35. Engeland A, Tretli S, Borge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer.* 2003;89:1237–42.
36. Maruthappu M, Barnes I, Sayeed S, Ali R. Incidence of prostate and urological cancers in England by ethnic group, 2001–2007: a descriptive study. *BMC Cancer.* 2015;15:753.
37. Robsahm TE, Aagnes B, Hjarta*ker A, et al. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer Prevention.* 2013;22:492–505.
38. Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H, et al. Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case – control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology.* 2010;172:407–18.
39. Afshar S, Kelly SB, Seymour K, et al. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery.* 2014;24:1793–99.
40. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetics features and differential diagnosis. *Virchow's Arch.* 2001;438(1):1–12.
41. Podolsky D, Scott Melvin W, Camacho D, et al. The incidence of gastrointestinal stromal tumors is increased in obese individuals. *American Surgeon.* 2015;81(5):198–200.
42. Yuval JB, Khalalileh A, Abu-Gazala M, et al. The true incidence of gastric GIST—a study based on morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2014;24(12):2134–7.
43. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2867–73.
44. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1395–408.
45. Liver cancer. World Cancer Research Fund International [Internet]. Liver cancer | World Cancer Research Fund International. [Cited 2016 Jan 24]. Retrieved from: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/liver-cancer>
46. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer.* 2013;132(3):645–57.
47. Chen Y, Wang X, Wang J, et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer.* 2012;48:2137–45.
48. Aleksandrova K, Boeing H, No*thlings U, et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology.* 2014;60:858–71.

49. Wang F, Wang B, Qiao L. Association between obesity and gallbladder cancer. *Frontiers in Bioscience*. 2012;17:2550–58.
50. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *American Journal Epidemiol*. 2002;156(7):606–15.
51. Liu E, Wang X, Yuan J, Gao Y. Association of body mass index with risk of lung cancer Evidence from a middle aged male cohort in shanghai china. *Chinese J Clin Oncol*. 2004;2:90–5.
52. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134.
53. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *Am J Epidemiol*. 2000;152:506–13.
54. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Body mass index and lung cancer risk in women. *Epidemiology*. 2007;18:607–12.
55. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–78.
56. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 2010;170(9):791–802.
57. Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6(1):15–19.
58. Odice S, Gandini S, Maisonneuve P. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535–545.
59. Ben Q, Cai Q, Li Z, et al. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cancer*. 2011;47(2):248–54.
60. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg*. 1993;159(2):101–7.
61. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Migliori M, et al. Obesity and the risk of pancreatic cancer: an italian multicenter study. *Pancreas*. 2005;31(3):221–4.
62. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, et al. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Prev Med*. 2002;35(2):114–20.
63. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng XY. Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):3117–21.
64. Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1991 May;39(5):497–500.
65. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: A nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res*. 2007;67:5983–986.
66. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121:1564–70.
67. Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol*. 1999;150:375–89.
68. Franceschi S, Serraino D, Bidoli E, et al. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in the north-east of Italy: a hospital-based case-control study. *Leuk Res*. 1989;13:465–72.
69. Cerhan JR, Janney CA, Vachon CM, et al. Anthropometric characteristics, physical activity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes and B-cell chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Am J Epidemiology*. 2002;156:527–35.
70. Samanic C, Gridley G, Chow WH. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control*. 2004;15:35–43.
71. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:210–18.
72. Jakic-Razumovic J, Aurer I. The World Health Organization classification of Lymphomas. *Croat Med J*. 2002;43:527–34.
73. Tulinius H, Sigfusson N, Sigvaldason H, et al. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population Of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:863–73.
74. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer Risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer*. 1994;30A:344–50.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.4.008>



Каленчиц Т.И.¹, Кабак С.Л.¹✉, Ялонцкий И.З.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Агранулоцитоз как осложнение тиреостатической терапии: 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 – Ялонцкий И.З.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 26.05.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: kabakmorph@gmail.com

Резюме

В статье описан случай побочного действия тиреостатика тиамазола (группа тионамидов). Препарат в дозе 30 мг/сут был назначен для лечения манифестного тиреотоксикоза средней степени тяжести. Через 14 дней после начала лечения на основании изменений в общем анализе крови (нейтрофилы сегментоядерные – 0, лейкоциты – $0,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $46 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 103 г/л) у пациента были диагностированы лейкопения с агранулоцитозом, анемия легкой степени и тромбоцитопения. Это послужило основанием для отмены тирозола и назначения филграстима. Через 21 день было зафиксировано некоторое улучшение показателей периферической крови. На фоне агранулоцитоза у пациента появились признаки гнойно-некротической ангины и язвенного стоматита, для лечения которых были использованы антибиотики и проводилась трансфузионная терапия. Компенсированное состояние по гормональному статусу было зафиксировано у пациента на 18-й день пребывания в стационаре на фоне приема больших доз метилпреднизолона.

Таким образом, при назначении медикаментозной терапии манифестного гипертиреоза нужно учитывать вероятность развития гематологических осложнений. Клиницисты всех специальностей должны исключать агранулоцитоз – опасное для жизни осложнение у любого пациента с симптомами острого инфекционного заболевания на фоне антитиреоидной терапии.

Ключевые слова: тирозол, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, тиреотоксикоз

Kalenchic T.¹, Kabak S.¹✉, Yalonetski I.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Agranulocytosis as a Complication of Thyrostatic Therapy: a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding: The study was conducted without sponsorship.

Submitted: 26.05.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: kabakmorph@gmail.com

Abstract

This article describes a case of an adverse reaction to the thyrostatic drug thiamazole (a thionamide derivative). The drug was prescribed at a dose of 30 mg/day for the treatment of moderate overt thyrotoxicosis. Fourteen days after initiation of therapy, a complete blood count revealed severe hematological abnormalities (segmented neutrophils – 0, leukocytes – $0.4 \times 10^9/L$, platelets – $46 \times 10^9/L$, hemoglobin – 103 g/L), leading to a diagnosis of leukopenia with agranulocytosis, mild anemia, and thrombocytopenia. Consequently, thiamazole was discontinued, and filgrastim was administered. Partial improvement in peripheral blood counts was observed after 21 days. However, agranulocytosis was complicated by purulent-necrotic tonsillitis and ulcerative stomatitis, requiring antibiotic therapy and transfusion support. Hormonal compensation was achieved on the 18th day of hospitalization with high-dose methylprednisolone. This case highlights the importance of close hematological monitoring during antithyroid therapy. Agranulocytosis is a life-threatening complication that must be ruled out in any patient presenting with acute infectious symptoms while receiving thyrostatic treatment.

Keywords: thiamazole, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, thyrotoxicosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Манифестный гипертиреоз является распространенным синдромом, для которого характерно повышение уровня Т4 и/или Т3 на фоне снижения содержания ТТГ [1]. Его глобальная распространенность в йододостаточных популяциях составляет 0,2–1,3%. В Европе частота встречаемости гипертиреоза достигает 0,75%, а годовая заболеваемость – 51 случай на 100 000 человек в год [2]. Наряду с радиоiodтерапией и тиреоидэктомией, для лечения заболевания, связанного с избыточной продукцией гормонов щитовидной железы, используется длительное назначение тиреостатиков [3]. Традиционно применяются препараты из группы тионамидов, такие как пропилтиоурацил и тиамазол [4]. С помощью этих препаратов у 50% пациентов удается добиться стойкой ремиссии. Однако тиреостатики в ряде случаев вызывают

нежелательные последствия, включая аллергические кожные реакции, изменение клеточного состава крови, а также поражение печени [5]. Их побочный гематологический эффект может варьировать в диапазоне от умеренной лейкопении до агранулоцитоза, тромбоцитопении, панцитопении и апластической анемии [6].

При умеренной лейкопении общее число лейкоцитов составляет $<4 \times 10^9/\text{л}$. При нейтропении абсолютное количество нейтрофилов не превышает $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а при агранулоцитозе оно $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ [5, 7]. Агранулоцитоз, индуцированный тиреостатиками, считается редким, но грозным осложнением их применения из-за повышенной восприимчивости пациентов к бактериальным и грибковым инфекциям [7]. Основные клинические проявления агранулоцитоза – высокая температура, боль в горле, усиливающаяся при глотании, а также афтозный стоматит [5, 8]. У пациентов часто диагностируются острый фарингит, тяжелая пневмония, аноректальные и кожные инфекции, а в 15% случаев агранулоцитоз может протекать бессимптомно [5].

По результатам 30-летнего наблюдения пациентов, которым назначался тиреостатик тиамазол, Nakamura et al. [9] установили, что распространенность агранулоцитоза у них составила 0,2–0,5%. При этом средний возраст дебюта заболевания был равен $43,4 \pm 15,2$ года, а факторами риска были женский пол, возраст старше 50 лет и доза препарата более 40 мг/сут.

В статье представлено описание клинического случая агранулоцитоза, индуцированного приемом тиамазола у пациента, госпитализированного в кардиологическое отделение.

Клинический случай

Пациент С., 42 года, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении 6-й городской клинической больницы г. Минска с 31.03.2025 по 06.05.2025 (повторная госпитализация). С 25.04 по 02.05.2025 пациент находился в отделении интенсивной терапии. Диагноз при поступлении: ИБС, пароксизм фибрилляции предсердий неуставленного срока давности. В анамнезе тиреотоксикоз с 2021 года. Тиамазол в дозе 20–30 мг принимал нерегулярно, а с ноября 2024 года прием препарата прекратил полностью. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. Пациент отмечает снижение веса и анемию средней тяжести, по поводу которой принимал препараты железа. Состояние ухудшилось накануне госпитализации. Появились частое сердцебиение и слабость при физической нагрузке, повысилось артериальное давление. Объективно при поступлении: температура $36,6^\circ\text{C}$; пульс 105 уд/мин, аритмичный; артериальное давление 165/90 мм рт. ст.; SpO_2 98%; дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 18/мин. Щитовидная железа пальпаторно и визуально увеличена, безболезненная, легко смещается, плотной консистенции, узловые образования не пальпируются. На ЭКГ выявлены: фибрилляция предсердий средневолновая, тахисистолическая форма, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Перегрузка правого желудочка. Изменения миокарда нижней стенки.

Показатели общего анализа крови и гормонов щитовидной железы представлены в табл. 1, 2. Повышение уровней Т4 и Т3 на фоне снижения содержания ТТГ являются характерным признаком манифестного гипертиреоза, в связи с чем был возобновлен прием тиамазола в дозе 30 мг/сут.

При УЗИ щитовидной железы выявлены: ее гиперплазия, диффузные изменения, подобные аутоиммунному тиреоидиту, однородный узел с ровными контурами с повышенной эхогенностью в левой доле размером 6,7×6,4 мм.

На 14-й день пребывания в стационаре у пациента повысилась температура тела до 39,6 °С, появились боли в горле. Была выявлена гипертрофия и гиперемия небных миндалин. Заключение оториноларинголога: острый язвенно-некротический тонзиллит слева? Назначен прием амоксицилина/клавулановой кислоты по 1000 мг 2 раза в день. В тот же день появились лабораторные признаки агранулоцитоза (полное отсутствие в мазке крови сегментоядерных нейтрофилов) и тромбоцитопении

Таблица 1
Динамика показателей общего анализа крови
Table 1
Dynamics of general blood test parameters

Показатель	День пребывания									Референсное значение
	При поступлении (31.03.2025)	14-й день (14.04.25)	17-й день (17.04.25)	18-й день (18.04.25)	19-й день (19.04.25)	20-й день (20.04.25)	22-й день (22.04.25)	29-й день (29.04.25)	35-й день (05.05.25)	
Лейкоц., ×10 ⁹ /л	7,6	0,4	0,6	0,9	1,6	2,1	0,9	1,1	7,6	4–9
Тромб., ×10 ⁹ /л	157	46	15	30	13,1	16,4	21	22	105	150–450
Эр-ты, ×10 ¹² /л	4,9	4,3	4,1	4	4,3	4,1	3,2	2,9	3,5	3,8–5,7
СОЭ, мм/ч	14	40	51	57	58		34	15	2	0–15
Гем-бин, г/л	113,6	103	98	97,6	106,9	101,7	75	72	96	120–170
Нейтр. пал., %	2	0	0	0	0	0	0	3	2	1–6
Нейтр. пал., 10 ⁹ /л	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,04–0,57
Нейтр. сегм., %	56	5	4	3	2		2	20	54	47–72
Нейтр. сегм., 10 ⁹ /л	4,3	0	0	0	0		0	0,2	4,1	1,8–6,5
Лимф., %	29	85	86	66	78		38	67	24	19–39
Лимф., 10 ⁹ /л	2,2	0,3	0,5	0,6	1,2		0,3	0,7	1,8	1,5–4,0
Моно, %	13	7	2	5	2		2	5	11	2–11
Эоз., %	0	0	0	0	0			0	9	1–5
Баз., %				1						0–1

Таблица 2
Гормоны щитовидной железы
Table 2
Thyroid hormones

День пребывания	Показатель			
	Т3 свободный, пмоль/л	Т4 свободный, пмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл	Антитела к рецепторам ТТГ, МЕ/л
2-й день (01.04.2025)		64,36	0,227	
4-й день (04.04.25)	18,77	100	0,0012	
11-й день (11.04.25)		27,29		
18-й день (18.04.25)	3,06	15,61	0,007	27,82
25-й день (25.04.25)	5,48	20,92		
32-й день (02.05.25)	3,88	13,74		11,84

Примечания: референсное значение свободного Т4 12–22 пмоль/л; референсное значение свободного Т3 3,1–6,8 пмоль/л; референсное значение ТТГ 0,27–4,2 мкМЕ/мл; АТ к рТТГ > 1,89 МЕ/л – положительный результат.

(табл. 1). Диагноз агранулоцитоза и тромбоцитопении на фоне тиреотоксикоза и приема тиамазола был подтвержден специалистами ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» после проведения стерильной пункции. Диагнозы «гемобластоз» и «миеломная болезнь» исключены. Рекомендовано лечение лейкоцимом (действующее вещество филграстим) в дозе 300 мкг 2 раза/сут и антибиотиками широкого спектра действия.

Результаты биохимического анализа крови в динамике представлены в табл. 3.

На 17-й день пребывания в стационаре решением консилиума с учетом результатов лабораторных исследований и заключения гематолога были отменены тиамазол, ривароксабан и назначен филграстим.

Еще через три дня вследствие сильно выраженных побочных действий тиреостатика пациент был направлен в Минский городской клинический онкологический центр (МГКОЦ) для хирургического лечения патологии щитовидной железы с диагнозом «болезнь Грейвса. Агранулоцитоз, анемия легкой степени, лейкопения и тромбоцитопения на фоне терапии тирозолом. Нейропеническая лихорадка. Интоксикационный синдром. Острый язвенно-некротический тонзиллит слева.

Таблица 3
Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 3
Dynamics of biochemical blood test parameters

Показатель	День пребывания			Референсное значение
	14-й день (14.04.25)	20-й день (20.04.25)	35-й день (05.05.25)	
Мочевина, ммоль/л	22,2	10,2	6,3	2,5–8,33
С-реактивный белок, мг/л	180,65	69,19	5,76	0–6
Альбумин, г/л	29	20,4		35–50
Билирубин общий, мкмоль/л	59,8	87,8	26,5	3,4–20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	41,3	66,6	17,1	0–8,6
Билирубин непрямой, мкмоль/л	18,5	21,2	14,6	0–18,7
Глюкоза, ммоль/л	5,36	9,68	10,25	3,9–6,4

Лимфаденопатия. Тиреотоксическая кардиомиопатия. Пароксизм фибрилляции предсердий неуставленного срока давности. Артериальная гипертензия 2 риск 3 Н1. Гипербилирубинемия».

Заключение специалистов МГКОЦ: в связи с выраженным воспалительным процессом по данным ларингоскопии и компенсированным состоянием по гормональному статусу хирургическое лечение противопоказано.

В связи с отказом в госпитализации в хирургический стационар пациент был повторно госпитализирован в кардиологическое отделение 6-й ГКБ. Объективно: температура тела 37,4 °С, пульс 90 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст., подмышечные лимфатические узлы увеличены, безболезненные. Открытие рта ограниченное и болезненное, слизистая оболочка ротовой полости и небные дужки гиперемированы, левая небная миндалина увеличена, ее верхний полюс бугристый, неровный с участками геморрагий, левая миндалина частично покрыта грязно-серым налетом. Перечисленные признаки соответствуют клинической картине острого язвенно-некротического тонзиллита. Правая миндалина без видимых изменений. ДНК вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа не выявлены.

Медикаментозная терапия во время стационарного лечения включала: антикоагулянты (ривароксабан, фондапаринукс натрия [арикстра]); гипотензивные средства: метопролол, анаприлина гидрохлорид, нифедипин, периндоприл, кандесартан цилексетил; иммуномодулятор филграстим; антибиотики меропенем тригидрат, имипенем/циластатин, цiproфлоксацин; противогрибковый препарат флуконазол; ингибитор протонной помпы пантопразол натрия сесквигидрат; синтетический глюкокортикоид метилпреднизолон. Производилось переливание компонентов крови: эритроцитов, обедненных лейкоцитами, в добавочном растворе и тромбоцитов, обедненных лейкоцитами.

После 35-дневного пребывания в стационаре на фоне положительной динамики показателей общего и биохимического анализов крови, отсутствия тризма, а также по заключению оториноларинголога о наличии остаточных проявлений язвенно-некротической ангины и язвенного стоматита пациент был выписан из стационара на амбулаторное лечение. Рекомендованы наблюдение эндокринолога и госпитализация в МГКОЦ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 4 месяца после прекращения приема тиреостатика тиамазола у пациента развился синдром манифестного тиреотоксикоза средней степени, который клинически проявился похудением, тахикардией (более 100 уд/мин), кратковременным нарушением ритма сердца, быстрой утомляемостью, нарушением углеводного обмена и увеличением размеров щитовидной железы. Диагноз был подтвержден низким уровнем ТТГ и повышенным содержанием в крови гормонов щитовидной железы. Уровень свободного Т4 в 4,5 раза превышал верхнюю границу нормы. Значительное повышение концентрации антител к рецепторам ТТГ на фоне увеличения размеров щитовидной железы свидетельствовало об аутоиммунной патологии (болезни Грейвса).

Для лечения тиреотоксикоза пациенту назначили тиамазол в дозе 30 мг/сут. Эта доза была определена в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)»,

утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 85 от 21 июня 2021 г. Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association) при определении дозы тиреостатика предлагают принимать во внимание уровень свободного Т4. Доза от 5 до 10 мг назначается в тех случаях, когда уровень Т4 в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы; доза 10–20 мг, если уровень гормона в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы; доза 30–40 мг, если его уровень в 2–3 раза превышает верхнюю границу нормы [10]. В справочнике лекарственных средств «Видаль» (https://www.vidal.ru/drugs/thyrozol__835) указано, что миелотоксичность тиамазола проявляется при назначении очень больших доз препарата (около 120 мг/сут), которые используются для купирования тиреотоксического криза.

Очень быстро, на 14-й день пребывания в стационаре, прием тиамазола привел к развитию лейкопении с агранулоцитозом (отсутствием сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови), который считается самым частым побочным действием этого препарата. Агранулоцитоз, вызванный приемом антитиреоидных препаратов, обычно возникает в течение 1–2 месяцев после назначения, хотя его побочный эффект может быть отсроченным [11]. По данным Nakamura et al. [9], в 84,5% случаев агранулоцитоз развивается на 90-й день после начала лечения. В литературе описаны также случаи развития агранулоцитоза после 5 дней и даже более чем через 10 лет после назначения антитиреоидных препаратов [12]. Разница во времени начала заболевания может быть связана с механизмом гибели нейтрофилов: иммуноопосредованный процесс приводит к более быстрому их разрушению по сравнению с прямой токсичностью [13]. Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз следует дифференцировать от других состояний, вызывающих поражение костного мозга [14]. В рассмотренном клиническом случае были исключены гемобластоз, миеломная болезнь, а также инфекционный мононуклеоз, инфицирование вирусом иммунодефицита человека и вирусом герпеса человека 6-го типа.

Вторым по частоте встречаемости побочным действием приема препаратов для лечения тиреотоксикоза является прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов [6]. В описанном клиническом случае было зафиксировано 10-кратное уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови.

Агранулоцитоз при приеме тиреостатиков является следствием иммуноопосредованного процесса, а также результатом прямой цитотоксичности [5, 15]. Антитиреоидные препараты или их реактивные метаболиты (гаптены) необратимо связываются с мембраной нейтрофилов, которая приобретает свойства аутоантигена [16]. Это ведет к выработке иммуноглобулинов G (IgG), специфически связывающихся с гаптенированными клетками, разрушая их в сосудистом русле и костном мозге. Антитиреоидные препараты также опосредованно через миелопероксидазу и цитохром P450 генерируют реактивные метаболиты, которые вызывают апоптоз нейтрофилов либо напрямую, либо через активацию инфламмасом [4, 5, 13, 17].

В представленном клиническом случае одновременно с изменениями в анализе крови, свидетельствующими об агранулоцитозе, были зафиксированы повышение температуры и боль в горле – характерные признаки острого тонзиллита. В последующем были диагностированы язвенно-некротическая ангина и язвенный стоматит, которые характеризовались тяжелым течением и послужили основанием для перевода пациента в отделение интенсивной терапии. Тонзиллит – самое часто

встречающееся клиническое проявление агранулоцитоза, независимо от причин, которые к нему приводят [13]. По данным литературы, сходство клинической картины острых инфекционных заболеваний и агранулоцитоза, вызванного тиреостатиками, часто приводит к неправильной диагностике и задержке начала лечения [18].

Для лечения агранулоцитоза был использован филграстим, человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, который действует на гемопоэтические клетки, связываясь со специфическими рецепторами клеточной поверхности и стимулируя пролиферацию, дифференцировку, а также функциональную активацию этих клеток на терминальной стадии дифференцировки [19]. Кроме того, производилось переливание 18 доз тромбоцитов, обедненных лейкоцитами.

В описанном клиническом случае было зафиксировано одновременное восстановление нормального количества лейкоцитов и нейтрофилов только через 35 дней после отмены тирозола, тогда как количество тромбоцитов осталось ниже референсного значения. По данным литературы, количество лейкоцитов обычно возвращается к норме в течение 1–2 недель после отмены тиреостатика, но этот период может колебаться в диапазоне от 7 до 56 дней [11]. Время восстановления числа нейтрофилов составляет от 7 до 24 дней [17]. Компенсированное состояние по гормональному статусу было зафиксировано у пациента на 18-й день пребывания в стационаре, и это связано с приемом большой дозы синтетического глюкокортикоида метилпреднизолона. Ранее в эксперименте было продемонстрировано, что многократное введение преднизолона ассоциировалось со значительным снижением концентраций Т4 и Т3 без какого-либо влияния на концентрацию ТТГ в сыворотке крови [20]. Lewandowski et al. [21] также наблюдали нормализацию уровня Т3 после импульсной терапии метилпреднизолоном у пациента с гипертиреозом, индуцированным амиодароном.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении медикаментозной терапии манифестного гипертиреоза нужно учитывать вероятность развития гематологических осложнений. По возможности следует использовать более малые дозы тиреостатика, чтобы потенциально снизить риск развития агранулоцитоза. У пациентов рекомендуется проводить постоянный мониторинг результатов общего анализа крови и гормонов щитовидной железы. Клиницисты всех специальностей должны исключать агранулоцитоз – опасное для жизни осложнение у любого пациента с симптомами острых инфекционных заболеваний на фоне антитиреоидной терапии. Лечение агранулоцитоза и тромбоцитопении, вызванных тиреостатиками, включает немедленное прекращение приема провоцирующего препарата, назначение антибиотиков широкого спектра действия и проведение трансфузионной терапии. В перспективе показаны радикальные методы лечения: радиойодтерапия или тиреоидэктомия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wiersinga W.M., Poppe K.G., Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):282–298. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00005-0
2. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301–316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
3. Fadeyev V.V. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(1):4–20. DOI: 10.14341/ket12474 (In Russ.)

4. Bobrova E.I., Vinogradskaya O.I., Gubernatorova E.E., et al. Agranulocytosis induced by thyrostatics intake. *Therapy*. 2020;6(8):162–167. DOI:10.18565/therapy.2020.8.162-167 (in Russ.)
5. Valeeva F.V., Krasil'nikov D.M., Bareeva L.T., et al. Complications of thyrostatic treatment of Graves disease. *Practical Medicine*. 2021;19(6):6–9. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-6-9 (in Russ.)
6. Cheng Y., Xia X.Y., Zhang W., et al. Clinical characteristics of antithyroid drug-induced aplastic anemia cases over the past 30 years. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14: 1064723. DOI: 10.3389/fendo.2023.1064723
7. Krinitskaya N.V., Pecheritsa O.G., Shaidullina M.R., et al. Agranulocytosis with thyreostatic therapy in a teenage girl. *Practical Medicine*. 2016;7(99):54–56. (in Russ.)
8. Stamer U.M., Gundert-Remy U., Biermann E., et al. Dipyron (Metamizole): considerations on monitoring for early detection of Agranulocytosis. *Schmerz*. 2017;31:5–13. DOI: 10.1007/s00482-016-0160-3
9. Nakamura H., Miyauchi A., Miyawaki N., et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776–83. DOI: 10.1210/jc.2013-2569
10. Khine A., Dhillon K., Jo L., et al. Two cases of methimazole-induced agranulocytosis with their risk factors. *AACE Clin Case Rep*. 2021;8(2):82–84. DOI: 10.1016/j.aace.2021.10.005
11. Mohan A., Joseph S., Sidharthan N., et al. Carbimazole-induced agranulocytosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(4):228–30. DOI: 10.4103/0976-500X.171881
12. Mutharasan P., Oatis W., Kwaan H., et al. Delayed anthyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr Pract*. 2012;18(4):e69–e72. DOI: 10.4158/EP11339.CR
13. Vicente N., Cardoso L., Barros L., et al. Antithyroid Drug-induced agranulocytosis: state of the art on diagnosis and management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91–96. DOI: 10.1007/s40268-017-0172-1
14. Sedhai Y.R., Lamichhane A., Gupta V. Agranulocytosis. 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. (available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559275/> Accessed 05/19/2025)
15. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: state of the art on diagnosis and management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91-96. DOI: 10.1007/s40268-017-0172-1
16. Lorenzo-Villalba N., Alonso-Ortiz M.B., Maouche Y., et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis in elderly patients. *J Clin Med*. 2020;9(6):1808. DOI: 10.3390/jcm9061808
17. García Gómez C., Navarro E., Alcázar V., et al. Therapeutic management and long-term outcome of hyperthyroidism in patients with antithyroid-induced agranulocytosis: a retrospective, multicenter study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6556. DOI: 10.3390/jcm12206556
18. MacKay M., Clewis M.C., Sweet P. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: a case report. *Cureus*. 2023;15(11):e48264. DOI: 10.7759/cureus.48264
19. Pecherskikh A.A., Chaparyan B.A., Orlova N.V., et al. Drug-induced agranulocytosis – prevalence, complications, management tactics. *Medical alphabet*. 2024;(13):57–61. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2024-13-57-61
20. Elmahdi B., Hassan M., El-Bahr S. M. Effect of prednisolone on thyroid and gonadotrophic hormones secretion in male domestic rabbits. *Thyroid Research and Practice*. 2016;13(3):136–139. DOI: 10.4103/0973-0354.193135
21. Lewandowski K.C., Kawalec J., Kusiński M., et al. The utility of intravenous methylprednisolone as an adjunct treatment for drug-resistant Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin. Med*. 2024;13(2):324. DOI: 10.3390/jcm13020324

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.



Тесалин® устраняет ринорею, отек и заложенность носа при аллергии и воспалении



Противовоспалительный^{1,2}

Противоаллергический^{1,2}

Без седативного эффекта³

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И/ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендован прием во время беременности и кормления грудью. Производитель: Max Zeller Söhne AG (Макс Целлер Зьоне АГ), Швейцария. Держатель регистрационного удостоверения: Амакса ЛТД, 31 Джон Ислип Стрит, Лондон, Великобритания. Регистрационное удостоверение Тесалин № 11218/23 от 31.01.2023

1.Thomet et al. Int Immunopharmacol (2002), 997-1006; 2. Steiert et al. Biofactors 2017 May 6;43(3):388-399. doi: 10.1002/biof.1349.Anti-inflammatory effects of the petasin phyto drug Ze339 are mediated by inhibition of the STAT pathway; 3.Dumitru et al. J Allergy Clin Immunol (2011); 127; 6: 15151521

