



2024 Том / Volume XII

№ 5

Научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



**Обзоры, лекции**

Reviews, Lectures

**Фармакогнозия, ботаника**

Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология  
и биотехнология**

Pharmaceutical Technology  
and Biotechnology

**Фармацевтическая  
и токсикологическая химия**

Pharmaceutical and Toxicological  
Chemistry

**Фармакология и клиническая  
фармакология**

Pharmacology and Clinical  
Pharmacology

**Информационные технологии  
в фармации**

Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика  
фармацевтического дела**

Organization and Economy  
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент  
медицины**

Economy and Management  
of Medicine

**Фармацевтическое образование**

Pharmaceutical Education

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,  
научные школы, история**

**фармации и фармакологии**

Discussions, Referee Reports,  
Anniversaries, Schools  
of Thought, History  
of Pharmacy and  
Pharmacology



**Главный редактор**

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

**Заместители главного редактора**

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

**Редакционная коллегия**

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи К. MD, PhD, профессор, г. Генуя, Италия

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

**Ответственный секретарь:** Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

**Переводчик:** Давыденко Л.Г., кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

**Технический редактор:** Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России).

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Дата подписания в печать 23.12.2024; выход в свет 30.12.2024

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS),

Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Бюро новостей»,  
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

# PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

**Volume XII, Issue 5, 2024**

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

**ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241**

## Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov      Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov      Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Ksenia N. Koryanova      Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

## Editorial Board

Vladimir A. Kurkin      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Elena I. Sakanyan      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Iwona Wawer      PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Roman A. Khanfer`yan      Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet      MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino      MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

Igor A. Narkevich      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia

Somasundaram Subramanian      MD, Russia/India

**Executive Editor:** Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

**Translator:** Lubov G. Davydenko, Candidate of Sciences (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

**Technical editor:** Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Publisher and editors office address: 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue: Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000



© Volgograd State Medical University, 2024

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University, 2024

© Authors, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

### ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>В.В. Ряженев, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, М.Г. Райсян, Е.Р. Захарочкина, К.А. Чижов, Р.Ю. Гаранкина</i> Регулирование в сфере обращения экстенпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России.....324	<i>V.V. Ryazhenov, E.A. Maksimkina, V.S. Fisenko, A.V. Alekhin, V.V. Tarasov, M.G. Raisyan, E.R. Zakharochkina, K.A. Chizhov, R.Y. Garankina</i> Regulation in the sphere of circulation of extemporaneously compounded medicines under modern conditions of Russia .....324
<i>И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова</i> Подходы к лечению лимфангиолейомиоматоза лёгких: от радикальной хирургии до молекулярной биологии .....338	<i>I.V. Polovnikov, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova</i> Treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis: From surgical extirpation to molecular biology.....338
<i>А.М. Бейтуллаев, Е.А. Егорова, А.В. Петров, К.В. Бублей, А.В. Матвеев, А.А. Бикбаев, А.Г. Геворкян, Т.К. Мальцев, М.Н. Усамова</i> Современное состояние проблемы приверженности лечению пациентов с остеопорозом .....350	<i>A.M. Beitullaev, E.A. Egorova, A.V. Petrov, K.V. Bublely, A.V. Matveev, A.A. Bikbaev, A.G. Gevorkyan, T.K. Maltsev, M.N. Usamova</i> The current state of the problem of treatment adherence in patients with osteoporosis .....350
<i>М.С. Матевосова, Л.И. Агапитов, И.А. Аверина, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский</i> Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков: описательный обзор .....362	<i>M.S. Matevosova, L.I. Agapitov, I.A. Averina, I.V. Sokolova, S.V. Zotova, R.A. Chernigovsky</i> Targeted therapy of bronchial asthma in children and adolescents: A narrative review .....362

УДК 615.1



## Регулирование в сфере обращения экстремпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России

В.В. Ряженков<sup>1</sup>, Е.А. Максимкина<sup>1</sup>, В.С. Фисенко<sup>2</sup>, А.В. Алехин<sup>3,4</sup>, В.В. Тарасов<sup>1</sup>,  
М.Г. Райсян<sup>1</sup>, Е.Р. Захарочкина<sup>1</sup>, К.А. Чижов<sup>1</sup>, Р.Ю. Гаранкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «УК Фармаклон Групп», Россия, 123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12, офис 1542В,

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, с. 1

E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Получена 24.06.2024

После рецензирования 18.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

**Цель.** Анализ действующей нормативной правовой базы, регулирующей изготовление лекарственных препаратов (ЛП) в аптечной организации (АО) и всесторонний обзор текущего состояния их изготовления. Раскрытие проблем и поиск путей совершенствования сферы обращения экстремпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП).

**Материалы и методы.** Нормативную базу работы составило национальное законодательство Российской Федерации и регуляторной базы общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза в сфере обращения экстремпоральных ЛП. Для сбора и анализа информационных данных использованы материалы, представленные на официальных сайтах Министерства здравоохранения России, Министерства промышленности и торговли России. Так же были проанализированы результаты научных публикаций за последние 10 лет (2014–2024 гг.).

**Результаты.** В статье рассматриваются вопросы современного состояния сферы обращения ЛП, изготовленных в АО. Проведён анализ законодательной базы по ЭЛП, определены проблемы нормативного правового регулирования аптечного изготовления ЛП. Предложено введение новых актуальных понятий в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» — «экстремпоральные лекарственные препараты», «экстремпоральное изготовление», «экстремпоральное производство». В ходе проведённого исследования дано авторское определение понятию «фармацевтический суверенитет». По результатам исследования определены возможности и предложены пути совершенствования механизмов государственного регулирования экстремпорального изготовления лекарственных препаратов в современных политических и экономических условиях.

**Заключение.** Оперативное управление и систематизация нормативной правовой базы сферы обращения ЭЛП на основе регуляторной науки — важнейший фактор повышения доступной, эффективной, персонализированной лекарственной помощи. Важным элементом мобилизационной модели экономики является усиление государственного регулирования, развитие отечественных производственных мощностей и технологий, в том числе с учётом экстремпорального изготовления ЛП и мелкосерийного производства.

**Ключевые слова:** экстремпоральные лекарственные препараты; изготовление лекарственных препаратов; экстремпоральное изготовление; экстремпоральное производство; аптечная организация; лекарственное обеспечение; фармацевтический суверенитет; лекарственный суверенитет

**Список сокращений:** ЛП — лекарственный препарат; ЭЛП — экстремпоральный лекарственный препарат; ЛФ — лекарственная форма; ЛС — лекарственное средство; АО — аптечная организация; РУ — регистрационное удостоверение; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ФС — фармацевтическая субстанция; ОКВЭД — Общероссийским классификатором видов экономической деятельности; ГФ — Государственная фармакопея; КТРУ — каталог товаров, работ и услуг; ЕСКЛП — Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов; ВОИС — Всемирная организация интеллектуальной собственности.

**Для цитирования:** В.В. Ряженков, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, М.Г. Райсян, Е.Р. Захарочкина, К.А. Чижов, Р.Ю. Гаранкина. Регулирование в сфере обращения экстремпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):324-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337

© В.В. Ряженков, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, М.Г. Райсян, Е.Р. Захарочкина, К.А. Чижов, Р.Ю. Гаранкина, 2024

**For citation:** V.V. Ryazhenov, E.A. Maksimkina, V.S. Fisenko, A.V. Alekhin, V.V. Tarasov, M.G. Raisyan, E.R. Zakharchochkina, K.A. Chizhov, R.Y. Garankina. Regulation in the sphere of circulation of extemporaneously compounded medicines under modern conditions of Russia. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):324-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337

## Regulation in the sphere of circulation of extemporaneously compounded medicines under modern conditions of Russia

V.V. Ryazhenov<sup>1</sup>, E.A. Maksimkina<sup>1</sup>, V.S. Fisenko<sup>2</sup>, A.V. Alekhin<sup>3,4</sup>, V.V. Tarasov<sup>1</sup>,  
M.G. Raisyan<sup>1</sup>, E.R. Zakharochkina<sup>1</sup>, K.A. Chizhov<sup>1</sup>, R.Y. Garankina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2, Trubetskaya Str., bldg 8, Moscow, Russia, 119991

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Russian Federation,

3, Rakhmanovsky Lane, GSP-4, Moscow, Russia, 127994

<sup>3</sup> Limited Liability Company "UK Pharmaclone Group",

12, Krasnopresnenskaya embankment, office 1542B, Moscow, Russia, 123610

<sup>4</sup> Bauman Moscow State Technical University,

5, 2<sup>nd</sup> Baumanskaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 105005

E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Received 24 June 2024

After peer review 18 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

**The aim** of the work was to analyze the current regulatory legal framework governing the manufacture of drugs in pharmacies, and a comprehensive review of the current state of their manufacture; a disclosure of problems and search for the ways to improve the sphere of circulation of extemporaneously compounded medicines (ECMs).

**Materials and methods.** The national legislation of the Russian Federation and the regulatory framework of the medicines common market of the Eurasian Economic Union in the field of an extemporaneous drugs circulation formed a regulatory base of the work. To collect and analyze the information data, the materials presented on the official websites of the Ministry of Health of Russia, the Ministry of Industry and Trade of Russia have been used. The results of the scientific publications for the previous 10 years (2014–2024) have also been analyzed.

**Results.** The article deals with the current state issues of the drug products manufactured in pharmacies, in the sphere of circulation. The analysis of the legislative base on ECMs has been carried out, the problems of the normative legal regulation of the pharmacy drugs manufacturing have been identified. The introduction of new relevant concepts into Federal Law No. 61-FZ "On Circulation of Medicines" — "extemporaneous drug products", "extemporaneous manufacturing", "extemporaneous production" — has been proposed. The authors' definition of the "pharmaceutical sovereignty" concept was given in the course of the study. Based on the results of the study, the possibilities and ways of improving the mechanisms of the state regulation of the drugs extemporaneous manufacturing in the current political and economic conditions have been identified.

**Conclusion.** The operational management and systematization of the regulatory legal framework of the ECMs circulation sphere based on the regulatory science is the most important factor in increasing the affordable, effective, personalized pharmaceutical care. An important element of the mobilization model of the economy is strengthening of the state regulation, development of the domestic production capacities and technologies, including taking into account extemporaneous manufacturing of drugs and small-scale production.

**Keywords:** extemporaneously compounded medicines; drugs manufacturing; extemporaneous formulations; extemporal production; pharmacy; drug supply; pharmaceutical sovereignty; drug sovereignty.

**Abbreviations:** ECMs — extemporaneously compounded medicines; DF — dosage form; CPR — certificate of product registration; SRMs — State Register of Medicines; EEU — Eurasian Economic Union; DS — drug substance; RCPEA — Russian Classification of Products by Economic Activities; SPh — State Pharmacopoeia; LGWS — List of goods, works and services; UDCM — Unified directory-catalog of medicines; WIPO — World Intellectual Property Organization.

### ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние функционирования фармацевтического рынка является отражением общей ситуации в условиях санкционных ограничений [1]. Наличие дефектурных лекарственных препаратов (ЛП) в аптечных организациях (АО) снижает доступность лекарственного обеспечения и оказания персонализированной помощи [2–5]. В связи с этим ключевой задачей государственных структур является поиск методов [6–8] и инструментов [9, 10] по исполнению конституционных обязательств по охране здоровья и оказанию медицинской помощи<sup>1</sup>.

ЛП, изготовленные в АО или экстенпоральные

лекарственные препараты (ЭЛП) являются не только важной, но и необходимой составляющей качественной лекарственной терапии в предоставлении медицинских услуг [11–14]. Достоинства ЭЛП — индивидуальная дозировка действующего вещества, возможность совмещения в одной лекарственной форме (ЛФ) необходимых по количеству действующих веществ, замены или исключения вспомогательных веществ (консервантов, наполнителей, стабилизаторов), эргономичный подбор ЛФ [15–18]. ЭЛП имеют короткий срок годности, максимально до 30 сут<sup>2</sup>,

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.05.2023 № 249н (ред. от 22.05.2023) «Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

<sup>1</sup> Конституция Российской Федерации. Статья 41 (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020).

и в связи с отсутствием рентабельности массового производства не выпускаются фармацевтической промышленностью [19–23]. Данные препараты наиболее востребованы в педиатрической и гериатрической популяциях (в особенности, для новорождённых и недоношенных младенцев, полиморбидных геронтологических больных) [24–27], в дерматологии, онкологии, паллиативной медицине [28], для пациентов с высокочастотными нозологиями, в том числе и с орфанными заболеваниями [29–32]. Врачебное назначение индивидуальных экстремальных прописей позволяет пациентам и медицинским организациям приобретать необходимое количество ЭЛП, что позволяет достигать финансовой и бюджетной эффективности для пациентов и медицинских организаций [33–36].

АО, занимающиеся изготовлением ЭЛП, являются необходимым звеном ценностно-ориентированной, персонализированной лекарственной помощи. Следует отметить, по состоянию на 2023 год действующие производственные АО по всей стране представлены в количестве от 460 до 890 субъектов и составляют менее 0,5% от всех АО, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность [37]. Например, в Германии и Австрии все АО занимаются изготовлением ЛП, в связи с обязательностью лицензионного условия по включению производственного отдела в структуру АО [38–40]. В Польше изготовлением ЛП занимаются 99% АО<sup>3</sup>.

Расширение экстремальной рецептуры определяет необходимость обновления технологической базы, предложение на рынке необходимого перечня фармацевтических субстанций (ФС) с необходимой фасовкой для АО, занимающихся изготовлением ЛП [41]. С учётом этого, важнейшая роль в сфере изготовления ЛП отводится профессиональному кадровому составу с современными компетенциями, соответствующими развитию фармацевтического рынка [42].

За последнее время нормативная база сферы регулирования ЭЛП претерпела немало дополнений и изменений, но для эффективности регуляторной практики необходима системообразующая «дорожная карта», учитывающая все внешние угрозы и внутренние вызовы.

**ЦЕЛЬ.** Анализ действующей нормативной правовой базы и текущий обзор современного состояния изготовления ЛП, раскрытие проблем и поиск путей совершенствования сферы обращения ЭЛП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны нормативные правовые акты Российской Федерации в сфере здравоохранения и обращения лекарственных

средств (ЛС), использованы методологические инструменты: эмпирические, теоретические и количественные. В качестве эмпирической базы изучались доступные данные с официального сайта Минздрава России<sup>4</sup>, статистические данные<sup>5</sup>, справочная правовая система «КонсультантПлюс» на договорной основе Сеченовского университета.

Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «экстремальные лекарственные препараты», «изготовление лекарственных препаратов», «экстремальное изготовление», «экстремальное производство», «аптечная организация», «лекарственное обеспечение», «фармацевтический суверенитет», «лекарственный суверенитет», «компаундинг».

Для анализа результатов научных публикаций других авторов использованы источники информации Национальной электронной библиотеки — elibrary.ru, поисковой системы Google. Поиск законодательных документов, литературы осуществлялся за период с 2014 по 2024 год. Данный временной период включает сферу обращения ЭЛП, до и после вступления в силу федерального закона от 05.12.2022. № 502-ФЗ<sup>6</sup> в части аптечного изготовления ЛП.

Всего было найдено 357 источников информации, в соответствии заданного нами поискового запроса. К наиболее релевантным авторами были отнесены 50 источников.

В ходе исследования применялся комплекс научных методов системного, логического, структурного, сравнительного видов анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изготовление ЛП в АО в соответствии с частью 33 ст. 4 Федерального закона № 61-ФЗ, относится к фармацевтической деятельности, включающей в себя оптовую торговлю ЛС, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю ЛП, в том числе дистанционным способом, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление ЛП<sup>7</sup>.

Термин «экстремальные лекарственные препараты» имеет широкое употребление в фармацевтической практике с исторических времен, но по настоящее время не имеет должного законодательного закрепления. Хотя следует отметить, что в отраслевом законе об обращении лекарственных средств определено порядка 20 понятий ЛП. «*Ex tempore*» (лат. – по мере

<sup>4</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru>

<sup>5</sup> Федеральная служба государственной статистики. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>

<sup>6</sup> Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»».

<sup>7</sup> Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

надобности), как никогда подчеркивает важность ЭЛП в системе лекарственного обеспечения в условиях мобилизационной экономики и укреплении лекарственного суверенитета страны. В связи с этим, нами предлагается введение нового понятия в ст. 4 федерального закона № 61-ФЗ — «экстемпоральные лекарственные препараты». Дефиниция определяет, что ЭЛП — лекарственные средства в виде ЛФ, изготовленные в АО по рецептам врачей или требованиям медицинских организаций, обеспечивающие персонализированный подход при лечении заболевания конкретного пациента или группы пациентов с учетом их анатомо-физиологических и возрастных особенностей. По нашему мнению, систематизация всех терминов и определений, используемых по отношению к данным ЛП (ЛП, изготовленные в АО; экстемпоральная лекарственная форма, экстемпоральное лекарственное средство, аптечный лекарственный препарат и т.д.) и утверждение нового понятия «экстемпоральные лекарственные препараты» будет способствовать совершенствованию процессов разработки интегрированной государственной вертикали нормативного правового регулирования сферы обращения ЭЛП.

### Изменения в законодательстве

С сентября 2023 года в Российской Федерации вступили в силу изменения, внесенные Федеральным законом от 05.12.2022 г. № 502-ФЗ<sup>8</sup> в ст. 56 «Изготовление и отпуск лекарственных препаратов» Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». На сегодняшний день изготовление ЭЛП для медицинского применения разрешено только АО и запрещено индивидуальным предпринимателям, что ограничивает активность малого бизнеса и до сих пор является дискуссионной темой в среде профессионального сообщества.

Важнейшим вызовом в условиях санкционных режимов является запрет на возможность изготовления ЛП, зарегистрированных по национальной процедуре в Российской Федерации. Более того, с вступлением в силу в начале 2024 года Федерального закона от 30.01.2024 г. № 1-ФЗ<sup>9</sup> этот запрет распространился и на изготовление ЛП, зарегистрированных на общем рынке ЛС Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Внесенное законодательное дополнение, разрешающее при изготовлении ЛП использовать, наряду с ФС, готовые ЛП, включённые в

Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)<sup>10</sup> и Единый реестр зарегистрированных ЛС ЕАЭС,<sup>11</sup> является безусловным достижением, однако решает только часть установленных проблем лекарственного обеспечения.

Мы считаем, что разрешение изготовления ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации, а также и в странах ЕАЭС, имело бы следующие ключевые достоинства:

1. Исключение дефектурных позиций в АО;
2. Расширение персонализированной лекарственной помощи для различных групп пациентов;
3. Уменьшение барьеров входа для новых субъектов на рынок экстемпорального изготовления и снижение их финансовых рисков.

### Лицензирование изготовления лекарственных препаратов

Изготовление ЛП является лицензируемым видом фармацевтической деятельности.

Лицензированию подлежат:

- изготовление ЛП для медицинского применения, за исключением изготовления радиофармацевтических ЛП для медицинского применения;
- изготовление радиофармацевтических ЛП для медицинского применения.

В соответствии с Положением о лицензировании можно выделить три раздела лицензионных требований по изготовлению ЛП в АО:

- наличие производственного объекта или объектов (помещений, зданий, сооружений) и оборудования по месту осуществления фармацевтической деятельности, принадлежащих на праве собственности или на ином законном основании, предусматривающем право владения и право пользования;
- требования к образованию и квалификации сотрудников АО;
- соблюдение лицензиатом требований законодательства.

Необходимо отметить, что действующие лицензионные правила полностью исключили требования о специальном образовании, квалификации и стаже работы для руководителей АО, непосредственно занимающихся отпуском, хранением и изготовлением ЛП<sup>12</sup>.

<sup>8</sup> Федеральный закон от 05.12.2022 N 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

<sup>9</sup> Федеральный закон от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

<sup>10</sup> Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>

<sup>11</sup> Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://portal.eaunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>

<sup>12</sup> Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 № 546 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности».

По нашему мнению, исключение профессиональных требований для руководителей АО не способствует качественному выполнению задач и миссии, возложенных на АО, подрывает престиж фармацевтического работника и фармацевтического образования в целом, снижает уровень доверия сотрудников к руководителю на профессиональном уровне.

Причинно-следственную связь данной отмены мы видим и в статусе АО как торгового предприятия, в соответствии с общероссийским классификатором видов экономической деятельности (ОКВЭД) «розничная торговля фармацевтическими товарами» относится к разделу «Розничная торговля» (код 52.31.)<sup>13</sup>.

Приказ Минздрава России от 06.08.2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» исключил виды АО из номенклатуры<sup>14</sup>, хотя в ранее действующем приказе от 07.10.2005 г. № 627 присутствовали все виды аптечных учреждений<sup>15</sup>.

На наш взгляд, было бы логичным в ОКВЭД включить АО в раздел Q «Деятельность в области здравоохранения и социальных услуг». Важно отметить об отличительных особенностях ЛП как товара, и, по требованиям приказа Минздрава России от 31.08.2016 г. № 647н<sup>16</sup>, профессиональное фармацевтическое консультирование является обязательным условием при реализации ЛП и всех товаров аптечного ассортимента.

На сегодняшний день действуют четыре профессиональных стандарта, которые определяют квалификационные требования к специалистам для осуществления фармацевтической деятельности.

Контент-анализ действующих профессиональных стандартов — «Провизор»<sup>17</sup>, «Провизор-аналитик»<sup>18</sup>, «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»<sup>19</sup>, «Фармацевт»<sup>20</sup> позволяет выделить обобщённые трудовые функции и трудовые функции по всем процессам, связанным с изготовлением ЛП, в том числе функции по обеспечению качества ЛС в АО, фармацевтическому консультированию и информированию медицинских работников. В целом в профессиональных стандартах

установлены требования к профессиональному образованию, особым условиям допуска к фармацевтической деятельности, необходимые знания, умения и трудовые действия, что в конечном итоге определяет цель деятельности АО — обеспечение населения безопасными и эффективными ЛП, в том числе и ЭЛП.

### Новые правила изготовления лекарственных препаратов

Во исполнение части 1 ст. 56 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ принят подзаконный акт, утверждающий новые правила изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения — приказ Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н, заменивший приказ Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н.

В данных правилах впервые утверждены особенности изготовления ЛП из ГЛФ, порядок изготовления радиофармацевтических ЛП и введён новый раздел — система качества изготовления ЛП.

Лицензионное требование наличия в штате ответственного лица за внедрение и обеспечение системы качества в АО и введение в новые правила раздела по системе качества изготовления ЛП, являются значимыми предпосылками для совершенствования регуляторных процессов по треку трансформации действующих правил изготовления и отпуска в перспективную надлежащую практику изготовления и отпуска ЛП. По нашему мнению, принятие надлежащей практики изготовления и отпуска ЛП, будет служить повышению эффективности и безопасности изготавливаемых ЛП как полноценная система менеджмента качества для данной деятельности.

В соответствии с пунктом 54 главы IV «Особенности изготовления лекарственных препаратов из готовых лекарственных форм» приказа Минздрава России № 249н, «...допускается изготовление порошков из лекарственных форм (таблеток, капсул), обеспечивающих немедленное высвобождение лекарственных средств. Не допускается изготовление порошков из лекарственных форм (таблеток, капсул) пролонгированного действия и покрытых кишечнорастворимой оболочкой». В соответствии с пунктом 56 главы IV «...запрещено изготовление растворов для инъекций и инфузий из готовых лекарственных форм промышленного производства». По нашему мнению, в данной главе целесообразно уточнить особенности изготовления более широкой номенклатуры ЛФ из готовых ЛП.

Глава X действующих правил утверждает определённый порядок изготовления радиофармацевтических ЛП.

### Регулирование санитарного режима

Обязательное требование приказа Минздрава России № 249н — при изготовлении ЛП соблюдение условий, отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям, утвержденным

<sup>13</sup> Постановление Госстандарта РФ от 6.11.2001 № 454-ст «О принятии и введении в действие ОКВЭД».

<sup>14</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.08.2013 № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций».

<sup>15</sup> Приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.10.2005 № 627 «Об утверждении Единой номенклатуры государственных и муниципальных учреждений здравоохранения».

<sup>16</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

<sup>17</sup> Приказ Минтруда России от 09.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор».

<sup>18</sup> Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 427н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик».

<sup>19</sup> Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 428н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью».

<sup>20</sup> Приказ Минтруда России от 31.05.2021 № 349н «Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт».

Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 24.12.2020 г. № 44<sup>21</sup>.

Если регулирование санитарного режима в АО ранее утверждалось нормативными правовыми актами Минздрава России, то на сегодняшний день полномочия переданы Роспотребнадзору. Контроль выполнения правил по санитарному режиму остался в ведении Росздравнадзора.

Аптечному разделу санитарных правил посвящена глава V «Санитарно-эпидемиологические требования при предоставлении услуг аптечными организациями». Глава содержит всего 24 пункта, половина из которых касается АО, занимающихся изготовлением ЛП.

### **Система качества изготовления лекарственных препаратов**

Как указывалось выше, в рамках системного подхода к обеспечению качества изготовления ЛП в АО введена глава «Система качества изготовления лекарственных препаратов» с комплексным подходом мероприятий качества и разработкой стандартных операционных процедур (СОП) в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС).

В соответствии с пунктом 7 главы II «Система качества изготовления лекарственных препаратов» приказа Минздрава России № 249н руководитель АО обязан назначить ответственного работника за внедрение и обеспечение системы качества, в функционал которого входит осуществление мониторинга эффективности системы качества и актуализация СОП, подтверждение качества изготовленных ЛП, а также гарантия изготовления ЛП согласно СОП. Ответственный за внедрение и обеспечение системы качества АО осуществляет подтверждение соответствия каждого изготовленного ЛП установленным требованиям до и во время их отпуска.

В соответствии с частью 5 ст. 13 Федерального закона № 61-ФЗ и пунктом 5 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78, изготовленные лекарственные препараты не подлежат государственной регистрации и регистрации на общем рынке ЛС ЕАЭС<sup>22</sup>. Из-за отсутствия обязательности регистрации изготавливаемых ЛП на национальном и межгосударственном уровнях, система качества изготовления ЛП в АО должна постоянно актуализироваться с внесением необходимых предупреждающих и корректирующих мероприятий

<sup>21</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

<sup>22</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

для гарантированного обеспечения качества и безопасности готовой продукции. Следовательно, важным фактором обеспечения качества и безопасности ЭЛП, с учетом всех отношений, возникающих в ходе технологического процесса их изготовления и отпуска, соблюдения разрешительно-надзорных требований регуляторных органов, является необходимость наличия специального образования и профессиональных компетенций у руководителей производственных АО.

Необходимо также отметить, что действующий подзаконный акт не имеет ни одного приложения и, на наш взгляд, данный факт может затруднять процесс изготовления ЭЛП по времени и по систематизации нормативной информации, необходимой при изготовлении ЛП. Ранее действующий приказ Минздрава РФ от 26.10.2015 г. № 751н содержал 15 необходимых приложений<sup>23</sup>.

В целом следует обратить внимание на актуальность перехода к системе менеджмента качества в сфере обращения ЭЛП — от правил изготовления и отпуска ЭЛП к правилам надлежащей практики экстенпорального изготовления и концепции определения уровней риска при их изготовлении [8].

Наряду с нормативными правовыми актами, регулирующими фармацевтическую отрасль и рынок, главным инструментом стандартизации качества ЛС является Государственная фармакопея (ГФ) РФ. Выполнение требований, указанных в ГФ, к качеству ЛС являются обязательными для всех субъектов обращения ЛС, в том числе и для АО, осуществляющих изготовление ЭЛП. Актуальной редакцией с 1 сентября 2023 года служит ГФ РФ XV издания<sup>24</sup>. Все ФС действующей фармакопеи ориентированы на требования Фармакопеи ЕАЭС, установлены нормы в соответствии с мировыми стандартами.

Учитывая важность и необходимость решения задач по аптечному изготовлению ЛП Минздравом России разработаны и утверждены 10 ОФС<sup>25</sup>, введенные в действие с 1 сентября 2023 г. В связи с широким применением экстенпоральных прописей в педиатрической практике особо актуальным является утверждение ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей». Перечень основных нормативных правовых актов, регулирующих сферу обращения ЭЛП, представлен в таблице 1.

<sup>23</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

<sup>24</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

<sup>25</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25.08.2023 № 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

**Таблица 1 – Основные нормативно-правовые акты сферы обращения экстемпоральных лекарственных препаратов**

Название нормативного правового акта	Функции / положения, регулирующие сферу обращения ЭЛП	Комментарии по иерархии
Конституция РФ	<p>Определяет основы политической, правовой, экономической системы государства:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ст. 39 – гарантии социального обеспечения в случае болезни, инвалидности;</li> <li>• ст. 41 – право на охрану здоровья и медицинскую помощь.</li> </ul>	Конституция РФ обладает высшей юридической силой, является НПА прямого действия и применяется на всей территории страны
Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»	<p>Реализации конституционного права граждан на охрану здоровья и оказание медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, социальную защищенность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ст. 18 – право на охрану здоровья;</li> <li>• ст. 19 – право на медицинскую помощь;</li> <li>• гл. 5. «Организация охраны здоровья».</li> </ul>	Федеральные законы обладают высшей юридической силой после Конституции РФ и федеральных конституционных законов, относятся к НПА прямого действия на всей территории РФ
Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»	<p>Реализации конституционного права граждан на охрану здоровья и оказание медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, социальную защищенность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ч. 33, ст. 4. Фармацевтическая деятельность (изготовление ЛП относится к фармацевтической деятельности);</li> <li>• ст. 8. Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности;</li> <li>• п. 1, ч. 5, ст. 13. Государственная регистрация лекарственных средств (ЛП, изготовленные АО государственной регистрации не подлежат);</li> <li>• ч. 1, ст. 46 – Маркировка ЛС (ЛП, изготовленные АО являются исключением для их маркировки);</li> <li>• ст. 56. Изготовление и отпуск ЛП (изготовлением имеют право заниматься АО, имеющие соответствующую лицензию; разрешается изготовление ЛП с использованием готовых ЛП; не допускается изготовление ЛП, зарегистрированных в РФ и ЕАЭС);</li> <li>• ст. 57. Запрещение продажи фальсифицированных ЛС, недоброкачественных ЛС, контрафактных ЛС.</li> </ul>	Федеральные конституционные законы, относятся к НПА прямого действия на всей территории РФ
Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»	<p>Определяет порядок лицензирования фармацевтической деятельности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• изготовление ЛП для медицинского применения, за исключением изготовления радиофармацевтических ЛП для медицинского применения;</li> <li>• изготовление радиофармацевтических ЛП для медицинского применения.</li> </ul>	Подзаконный НПА, принимается во исполнение закона
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г. № 249н «Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»	<p>Регламентирует правила изготовления, систему качества и правила отпуска ЭЛП в соответствии с утвержденными разделами:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Общие положения.</li> <li>Система качества изготовления лекарственных препаратов.</li> <li>Особенности изготовления лекарственных препаратов из фармацевтических субстанций.</li> <li>Особенности изготовления лекарственных препаратов из готовых лекарственных препаратов.</li> <li>Контроль качества лекарственных препаратов.</li> <li>Сроки годности на изготавливаемые лекарственные препараты.</li> <li>Правила отпуска и маркировки лекарственных препаратов.</li> <li>Контроль при отпуске лекарственных препаратов.</li> <li>Особенности изготовления гомеопатических лекарственных препаратов.</li> <li>Порядок изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.</li> </ol>	

Название нормативного правового акта	Функции / положения, регулирующие сферу обращения ЭЛП	Комментарии по иерархии
Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»	Определяет санитарно-эпидемиологические требования при осуществлении фармацевтической деятельности в соответствии с утверждённым разделом: V. Санитарно-эпидемиологические требования при предоставлении услуг аптечными организациями.	Подзаконный НПА, принимается во исполнение закона
Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.07.2023 г. № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей»	Определён перечень показателей качества и методов контроля качества.	
Приказ Минздрава России от 25.08.2023 № 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей»	Разработаны и утверждены следующие ОФС: <ul style="list-style-type: none"> <li>ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления».</li> <li>ОФС.1.8.0003 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм».</li> <li>ОФС.1.8.0004 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм».</li> <li>ОФС.1.8.0005 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм».</li> <li>ОФС.1.8.0006 «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления».</li> <li>ОФС.1.8.0002 «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей».</li> <li>ОФС.1.4.1.0043 «Выбор лекарственных форм для детей».</li> <li>ОФС.1.11.0004 «Радиофармацевтические лекарственные препараты экстемпорального изготовления».</li> <li>ОФС.1.8.0007 «Гомеопатические лекарственные препараты аптечного изготовления».</li> <li>ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары».</li> </ul>	

Примечание: НПА — нормативный правовой акт; ЭЛП — экстемпоральный лекарственный препарат; ОФС — общая фармакопейная статья.

### Особенности регулирования экстемпорального изготовления ЛП

Необходимо отметить, что назначение и применение ЭЛП осуществляется фактически «off-label» — вне инструкции для медицинского применения и вне общей характеристики ЛП. Учитывая, что в настоящее время мониторинг эффективности и безопасности применяемых препаратов off-label осуществляется в рамках фармаконадзора и распространяется только на зарегистрированные ЛП, необходимо совершенствовать регуляторные процессы по установлению норм контроля этих показателей для ЭЛП [43, 44].

Во исполнение ст. 44 Федерального закона от 31.07.2020 г. № 248-ФЗ<sup>26</sup>, постановления Правительства РФ от 29.06.2021 г. № 1049<sup>27</sup>, приказа Росздравнадзора от 21.12.2023 г. № 9508<sup>28</sup> при

<sup>26</sup> Федеральный закон от 31.07.2020 № 248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации».

<sup>27</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 29.06.2021 № 1049 «О федеральном государственном контроле (надзоре) в сфере обращения лекарственных средств».

<sup>28</sup> Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 21.12.2023 № 9508 «Об утверждении Программы профилактики рисков причинения вреда (ущерба) охраняемым законом ценностям при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения в 2024 году».

проведении государственного контроля АО с правом изготовления ЛП, в том числе и асептических ЛП, применяется риск-ориентированный подход. Фармацевтическая деятельность по изготовлению ЛП отнесена к деятельности со значительной категорией риска, в связи с этим плановые контрольные мероприятия АО проводятся один раз в 3 года. Надзорная деятельность помогает выявить риск-ориентированные точки в АО, занимающиеся изготовлением ЛП, что способствует улучшению качества лекарственного обеспечения населения [45].

Новые нормативные акты (приказ Минздрава России № 249н и ОФС, утверждённые и введённые в действие приказом Минздрава России № 377) не смогли существенно изменить ожидаемую положительную динамику работы производственных АО и увеличения их в количественном и качественном плане.

#### **Сдерживающие факторы и риски для производственных аптечных организаций**

Возможным фактором снижения финансового риска для производственных АО и повышением мотивации АО заниматься изготовлением ЭЛП стало бы внесение изменений в пункт 2 ст. 164 Налогового кодекса РФ<sup>29</sup> — «при реализации лекарственных препаратов, изготовленных в аптечной организации, ставка НДС не применяется».

Остается открытым вопрос при совершении закупки ЭЛП медицинскими организациями, не имеющими своей производственной АО.

Следует обратить внимание на имеющиеся некоторые особенности, выявленные авторами в ходе работы:

- отпуск ЛС в медицинские организации могут осуществлять исключительно производители ЛС и организации оптовой торговли ЛС (ст. 54, № 61-ФЗ);
- отсутствие государственной регистрации ЭЛП (ст. 13, № 61-ФЗ);
- определение остаточного срока годности ЭЛП;
- определение ценообразования;
- внесение в каталог товаров, работ и услуг (КРТУ) единого структурированного справочника каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) прописей ЭЛП и аптечное изготовление, как услуги.

Таким образом, у участника закупки необходимо наличие записей в лицензии на фармацевтическую деятельность с указанием как на изготовление и

отпуск ЛП, так и оптовую торговлю ЛП. В связи с отсутствием регистрационного удостоверения (РУ) на ЭЛП заказчик не вправе требовать предоставления копии РУ и передачи его с товаром. Наблюдается прямое нарушение законодательства о контрактной системе и об обращении ЛС. Учитывая ограниченные сроки годности ЭЛП необходимо указывать сроки годности в зависимости от конкретной лекарственной формы ЭЛП.

Следует также отметить, о необходимости производителям фармацевтических субстанций определить функционально-требуемые фасовки для АО, занимающихся изготовлением ЛП. На сегодняшний день в ГРЛС в большей части включены ФС в крупных фасовках, которые допустимы для производства ЛП. По данным аналитической компании RNC Pharma<sup>30</sup>, за 9 мес. прошлого года 60% ФС импортировано из Китая, 15% из Индии и 23%, наиболее дорогостоящих из Европы. Минпромторгом совместно с Российской государственной корпорацией развития, обеспечивающей финансирование социально-экономических проектов Внешэкономбанком России (ВЭБ.РФ) инициирована программа поддержки проектов по производству более 145 наименований ФС с льготным кредитованием для фармпроизводителей.

Важнейшим вопросом по изготовлению эффективных и безопасных ЛП является решение кадрового обеспечения производственных АО, разработка тематических циклов по ЭЛП для фармацевтических и медицинских специалистов. В этой связи необходима совместная выработка системных решений Минздрава России и Минобрнауки России по потребности рынка в фармацевтических кадрах, в особенности провизоров-технологов и провизоров-аналитиков. Должность провизора-технолога по утвержденной номенклатуре фармацевтических работников приказом Минздрава России от 02.05.2023 № 205н (ред. от 02.05.2023)<sup>31</sup> должна была действовать только до 31 декабря 2025 г., что не соответствовало проведению кадровой политики в свете законодательных изменений по изготовлению ЛП. Логические изменения, внесенные в данный приказ от 04.12.2023, упразднили данные временные ограничения. Должность провизора-аналитика может занимать специалист с профессиональной переподготовкой по специальности

<sup>30</sup> RNC Pharma. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rncph.ru/news/month/2023-9>

<sup>31</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

«Фармацевтическая химия и фармакогнозия» при наличии сведений о прохождении аккредитации специалиста по специальности «Фармация» и (или) подготовки в интернатуре/ординатуре по специальности «Управление и экономика фармации». Провизор-технолог и провизор-аналитик могут занимать административную должность руководителя структурного подразделения или отдела АО, кроме этого провизор-аналитик может работать или совмещать должности провизора и провизора-технолога. Новшеством данного приказа явилось долгожданное разрешение руководителю АО работать в должности провизора-технолога. Таким образом, регулятором упрощена процедура перехода из одной специальности в другую, что дает возможность расширения занимаемых должностей, взаимозаменяемости специалистов в трудовых коллективах.

Для формирования мер поддержки закона о производственных АО, при Комитете по охране здоровья Государственной Думы России, в 2022 году при разработке законопроекта, была создана специальная рабочая группа с участием депутатов законодательного собрания, представителей Минздрава и Минпромторга России, фармацевтической отрасли и пациентских организаций.

В связи с тем, что фармацевтическая деятельность по изготовлению ЭЛП для АО является малорентабельной и остается риск их закрытия, рабочей группой подготовлен принятый законопроект<sup>32</sup> поправок в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», продолжается работа над проектами в федеральные законы «Об основах охраны здоровья граждан», «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», Гражданский и Налоговый кодексы.

Цель пакета поправок в федеральные законы — увеличение спроса на ЛП аптечного изготовления путем включения их в клинические рекомендации, стандарты лечения и в учебные программы подготовки специалистов. Кроме того, лечение ЭЛП необходимо включить в программы государственных гарантий с соответствующим финансированием по системе льготного лекарственного обеспечения.

В связи с возрождением изготовления ЭЛП актуальным является и вопрос защиты интеллектуальной собственности.

Коллективом авторов в научной статье

«Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок» проведен обзор патентного законодательства за рубежом, включая страны ЕАЭС в отношении изготовления ЭЛП в аптечных организациях [10]. Авторы выявили, что норма, касающаяся исключений, связанная с патентными правами касательно изготовления аптечных ЛП законодательно закреплена во многих странах-членах Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС). Закрепленное в пункте 5 ст. 1359 Гражданского Кодекса РФ не является нарушением исключительного права на изобретение, полезную модель или промышленный образец — разовое изготовление в аптеках по рецептам врачей ЛС с использованием изобретения<sup>33</sup>. При наличии лицензии ФС, включенная в ГРЛС для медицинского применения, может быть использована при изготовлении ЭЛП в АО.

В связи с тем, что производственная АО не в состоянии самостоятельно производить ФС, необходимо законодательно закрепить, что разовое производство ФС производителем не будет признаваться нарушением исключительного права на изобретение, полезную модель или промышленный образец.

### **Совершенствование законодательной базы регулирования сферы обращения ЭЛП**

Логическим следствием вышеизложенного, является, предлагаемое авторами настоящей работы, законодательное утверждение в федеральном отраслевом законе «Об обращении лекарственных средств» и следующих новых понятий «экстемпоральное изготовление» для АО и «экстемпоральное производство» для фармацевтических производителей ЛП.

Экстемпоральное изготовление — это ценностно-ориентированное изготовление экстемпоральных лекарственных препаратов по индивидуальным рецептурным прописям по назначению врача или требованию медицинской организации для конкретного пациента или определенного круга пациентов по установленным прописям.

Экстемпоральное производство — это мелкосерийное производство экстемпоральных лекарственных препаратов в соответствии с потребностями для определенного круга пациентов по установленным прописям и конкретным пациентам с определенной нозологией для

<sup>32</sup> Законопроект № 798952-7 «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств” (в части изготовления лекарственных препаратов)».

<sup>33</sup> Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая)» от 18.12.2006 № 230-ФЗ с изм. и доп.

персонализированной лекарственной помощи по индивидуальным прописям.

В свете нашего исследования нами дано актуальное и необходимое определение «фармацевтический суверенитет», под которым целесообразно понимать способность государства контролировать свою фармацевтическую промышленность, включая и экстемпоральное изготовление и экстемпоральное производство, обеспечивать их устойчивое развитие с приоритетными задачами лекарственного обеспечения. Безусловно, фармацевтический суверенитет включает в себя и национальный лекарственный суверенитет, но определение рассматривается с широкой точки зрения, включая поиск новых молекул, разработку новейших инновационных ЛП, модернизацию технологического процесса и прочих внешних и внутренних факторов в условиях внешнего санкционного давления.

Необходимо отметить, показатель экстемпоральных прописей от всех поступающих в АО рецептов в европейских странах составляет порядка 10%, в США — до 5% [10].

Для расширения производственных отделов в АО по всем субъектам, удовлетворения региональных потребностей в ЭЛП [46], возможным видится разработка паспорта, утверждение и запуск федерального проекта «Экстемпоральные лекарственные препараты: изготовление и производство». Проект может стать важнейшим звеном в укреплении национального фармацевтического суверенитета, важным дополнением к госпрограмме «Фарма-2030» и стратегическим фактором устойчивого развития системы здравоохранения в целом. Следует отметить, что в действующей стратегии усиление смещается в сторону мер поддержки производителей ЛП путем их субсидирования, венчурного финансирования, удешевления кредитных ресурсов<sup>34</sup>. В планах реализации данной госпрограммы Распоряжением Правительства РФ от 30.03.24 № 753-р предполагается разработать механизм расчета потребности системы здравоохранения в ЛП, на основании которого будет формироваться их актуальная потребность, позволяющая планировать процессы разработки и (или) организации их производства. Также необходимо отметить создание межведомственных рабочих групп для обеспечения взаимодействия врачебного сообщества и производственного звена при участии регуляторов для повышения информированности медицинских работников об

отечественных ЛП и получения от специалистов обратной связи по результатам применения ЛП<sup>35</sup>. Данные меры поддержки могут существенно активизировать развитие экстемпорального изготовления и производства на региональных уровнях и придать федеральному проекту устойчивое развитие.

Экстемпоральное изготовление и производство, на наш взгляд, должно регулироваться государством с учетом первостепенных задач по лекарственному обеспечению. Однако уже есть первопроходцы открытия коммерческих АО. Например, группа компаний «Р-Фарм» открыла свою первую инновационную производственную аптеку «Р-Фарм Компаунд». Следует отметить, в нацпроекте необходимо обозначить условия входа на рынок ЭЛП коммерческих организаций. Экстемпоральное изготовление и производство, на наш взгляд, должно регулироваться государством с учетом первостепенных задач по лекарственному обеспечению.

Проведенный нами анализ нормативного правового регулирования фармацевтической деятельности по изготовлению ЛП в АО показал большую проделанную работу нормотворческой деятельности, выявил некоторые финансовые риски и барьеры входа на рынок ЭЛП, профессиональные требования к фармацевтическим кадрам и основные аспекты дальнейшего совершенствования законодательной базы по регулированию сферы обращения ЭЛП [47–50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативное управление и степень регуляторного воздействия в сфере обращения ЭЛП — важнейший фактор повышения доступной, эффективной, персонализированной лекарственной помощи. Экстемпоральное изготовление и экстемпоральное производство, система менеджмента качества и отпуск ЭЛП должны базироваться на научно-обоснованных методах и инструментах, выполнять государственные задачи в сфере лекарственного обеспечения, быть экономически выгодными для пациента, производственных структур и приводить к сокращению бюджетных ассигнований на лекарственное обеспечение. Изготовление ЛП в АО, мелкосерийное производство ЭЛП, являются важными элементами развития отечественных производственных мощностей и технологий и совершенствования лекарственного обеспечения населения страны.

<sup>34</sup> Распоряжение Правительства РФ от 7.06.2023 № 1495-р «О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г.».

<sup>35</sup> Распоряжением Правительства РФ от 30.03. 24 № 753-р «План мероприятий по реализации мероприятий по реализации Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».

**ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

В.В. Ряженев – постановка задач, критический анализ научной и нормативных правовых документов, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; Е.А. Максимкина – сбор и анализ научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.С. Фисенко – сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и нормативных правовых документов, методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; А.В. Алехин – сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.В. Тарасов – сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; М.Г. Райсян – сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; Е.Р. Захарочкина – сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; К.А. Чижов – сбор и анализ данных, редактирование и оформление статьи; Р.Ю. Гаранкина – постановка задач, концепция, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование и оформление статьи, финальное утверждение рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией)

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Гусев А.Б., Юревич М.А. Фармацевтический суверенитет России: проблемы и пути достижения // Terra economicus. – 2023. – № 3. – С. 17–31. DOI: 10.18522/2073-6606-2023-21-3-17-31
2. Свечарева И.Р., Шилова Д.Е., Баранова М.И. Проблемы и потенциальные решения дефицита лекарств. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2024. – Т. 4, № 2. – С. 29–35. DOI: 10.37489/2782-3784-myrd-55
3. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. Персонализированная медицина – этапы формирования концепции и пути практической ее реализации // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 43–58.
4. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблема доступности лекарственных препаратов внутриаптечного изготовления (на примере Иркутской области) // Ремедиум. – 2020. – № 10. – С. 54–57. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-9-54-57
5. Ватанская О.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А. Практическая значимость экстремпоральной рецептуры в современной фармацевтической практике // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-4. – С. 23–27. EDN: QERILV
6. Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 380–385. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385
7. Наркевич И.А., Фисенко В.С., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Лешкевич А.А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями: Монография. – Санкт-Петербург: Медиапапир, 2023. – 292 с. EDN: PZEVDF
8. Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстремпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 386–399. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399
9. Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Яруткин А.В., Багирова В.Л., Гурьянов П.С., Лудий О., Ли В. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194
10. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженев В.В., Лысков Н.Б., Алехина Н.А., Кузнецова М.М. Новая роль экстремпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 161–172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
11. Ягудина Р.И., Кондратьева Б.Б. Экстремпоральное изготовление лекарственных препаратов в аптеках США и Канады // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014. – № 1. С. 28–31. EDN: SFTBVZ
12. Рябова Е.И., Гусева О.Л., Рябова Е.В. Об актуальности изготовления экстремпоральных лекарственных форм в аптеке многопрофильного стационара // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 80–82. DOI: 10.30809/so10.1.2021.26
13. Чикина И.В., Онегин С.В., Парфенов А.А., Трубников А.А. Современное экстремпоральное фармацевтическое производство: проблемы и перспективы. Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 43–50. DOI: 10.37489/2949-1924-0049
14. Киселева Л.Г. Проблемы и перспективы внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ростовский научный вестник. – 2021. – № 5. – С. 46–48. EDN: CPASWB

15. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хятаев А.Р., Ихалайнен Е.С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 220–228. EDN: FLQJCB
16. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстермпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 77–84. EDN: JUNZVI
17. Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Калинина О.В. Экстермпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения // Вестник фармации. – 2021. – № 1(91). – С. 48–52. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.48
18. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label» // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 106–108. DOI: 10.30809/solo.1.2021.36
19. Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Корнеева Л.В. GMP как элемент обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Ремедиум. – 2014. – № 2. – С. 29–35. EDN: RYRVV
20. Rosenberg N., van den Berg S., Stolwijk N.N., Jacobs B.A.W., Post H.C., Pasmooij A.M.G., de Visser S.J., Hollak C.E.M. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1142351. DOI: 10.3389/fphar.2023.1142351
21. Тарасова Е.Н., Колков М.А., Мешко А.А. Подходы к установлению сроков годности экстермпоральных нестерильных лекарственных средств // Вестник фармации. – 2022. – № 4 (98). – С. 68–74. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.4.68
22. Falconer J.R., Steadman K.J. Extemporaneously compounded medicines // Aust Prescr. – 2017. – Vol. 40, No. 1. – P. 5–8. DOI: 10.18773/austprescr.2017.001. Erratum in: Aust Prescr. – 2017. – Vol. 40, No. 3. – P. 119. DOI: 10.18773/austprescr.2017.042
23. Scheepers H.P.A., Neerup Handlos V., Walser S., Schutjens M.D.B., Neef C. Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Eur J Hosp Pharm. – 2017. – Vol. 24, No. 4. – P. 218–223. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001017
24. MacArthur R.B., Ashworth L.D., Zhan K., Parrish R.H. How Compounding Pharmacies Fill Critical Gaps in Pediatric Drug Development Processes: Suggested Regulatory Changes to Meet Future Challenges // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, No. 12. – P. 1885. DOI: 10.3390/children9121885
25. Пелюшкевич А.В., Синева Т.Д., Алексеева Г.М., Караваева А.В. Экстермпоральные лекарственные формы для детей: перспективы и пути совершенствования // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 420–421. EDN: SLDEGX
26. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М., Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 31–43. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
27. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстермпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.20.22.08.201805
28. Dooks M. Pharmacists are initiators in palliative care for patients with rare diseases // Orphanet J Rare Dis. – 2023. – Vol. 18, No. 1. – Art. ID: 141. DOI: 10.1186/s13023-023-02765-8
29. Гаранкина Р.Ю., Самощенко И.Ф., Захарочкина Е.Р., Кондратова Д.В., Бехорашвили Н. Орфанные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 78–90. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-38-47
30. Ивахненко О.И., Ряженов В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Савоськин О.В., Кузнецова М.М. Анализ фактических результатов реализации лекарственного обеспечения в рамках программы высокотратных нозологий // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 15–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-15-31
31. Polak Y., Jacobs B.A.W., Kemper E.M. Pharmacy Compounded Medicines for Patients With Rare Diseases: Lessons Learned From Chenodeoxycholic Acid and Cholic Acid // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 758210. DOI: 10.3389/fphar.2021.758210
32. Carvalho M., Almeida I.F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, No. 9. – Art. ID: 1091. DOI: 10.3390/ph15091091
33. Van der Vossen A., Buljaç S., Akçay K., Brugma J.D., Vulto A., Hanff L. Availability of age-appropriate paediatric formulations in the Netherlands: the need in daily clinical practice remains // Eur. J Hosp Pharm. – 2019. Vol. 28, No. 6. – P. 306–312. DOI: 10.1136/ejpharm-2019-001977
34. Егорова С.Н. Может ли медицинская организация обойтись без экстермпоральных лекарственных препаратов? // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 42–46. DOI: 10.30809/solo.1.2021.11
35. Абросимова Н.В., Крюкова И.В. Обеспечение населения Дальневосточного федерального округа лекарственными препаратами аптечного изготовления: проблемы и тенденции // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2022. – № 3(93). – С. 44–48. DOI: 10.33454/1728-1261-2022-3-44-48
36. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстермпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы // Медицинский алфавит. – 2023. – № 13. – С. 7–10. DOI: 10.33667/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
37. Фисенко В.С., Фаррахов А.З., Соломатина Т.В., Алехин А.В., Юрочкин Д.С., Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Голант З.М. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 3. – С. 22–33. EDN: XZJIT
38. Кугач В.В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом // Вестник фармации. – 2021. – № 2. – С. 64–79. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.64
39. Мальчёнкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстермпорального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.3.44
40. Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Зеликова Д.Д., Голант З.М., Фисенко В.С., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1.

- Основные положения законодательства (обзор). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. DOI: 10.30895/1991-29192024-14-1-91-109
41. Тельнова Е., Загоруйченко А. Фармацевтические субстанции для промышленности и производственных аптек. Проблемы и перспективы решения // Новая аптека. – 2021. – № 5. – С. 34–41. EDN: WWIIPQ
  42. Голант З.М. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 29–42. EDN: CYOTYR
  43. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 9 (99). – С. 133–138. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022
  44. Захарочкина Е.Р., Ряженев В.В., Смолярчук Е.А., Кудлай Д.А., Бехорашвили Н.Ю., Заверячев С.А., Сологова С.С. Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции. Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 4. – С. 396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692
  45. Мельникова О.А., Смирнов А.В., Марченко С.Д., Мельников М.Ю. Модель риск-ориентированного подхода при осуществлении фармацевтической деятельности // Фармация. – 2022. – Т. 71, № 2. – С. 41–48. DOI: 10/29296/25419218-2022-02-07
  46. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстремальных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций // Ремедиум. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 14–29. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
  47. Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 380–385. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385
  48. Тарасова Е.Н., Колков М.А. Использование готовых лекарственных форм при изготовлении экстремальных лекарственных средств // Сандеровские чтения: Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера (Санкт-Петербург, 27 января 2023 года). – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. – 2023. – С. 82–86. EDN: IVXLNB
  49. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2015. – № 1–2. – С. 43–46. EDN: TJZSXZ
  50. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Фисенко В.С., Алехин А.В., Наркевич И.А. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192

#### АВТОРЫ

**Ряженев Василий Вячеславович** – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных препаратов и медицинских изделий, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: ryazhenov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru

**Максимкина Елена Анатольевна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1802-8928. E-mail: maksimkina.e@mail.ru

**Фисенко Виктор Сергеевич** – Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), ORCID ID: 0009-0002-0918-737X. E-mail: fisenkovs@minzdrav.gov.ru

**Алехин Алексей Викторович** – генеральный директор ООО «УК Фармаклон Групп», ассистент кафедры БМТ-3 ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. ORCID ID: 0009-0003-5882-8994. E-mail: Ava@pharmaclon.ru

**Тарасов Вадим Владимирович** – доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института трансляционной медицины и биотехнологии, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава

России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9394-7994. E-mail: tarasov\_v\_v@staff.sechenov.ru

**Райсян Мария Григорьевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-5768-8166. E-mail: raysyan\_m\_g@staff.sechenov.ru

**Захарочкина Елена Ревовна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0003-6791-8908. E-mail: zakharochkina\_e\_r@staff.sechenov.ru

**Чижов Кирилл Алексеевич** – студент 1-го курса Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0008-7757-1609. E-mail: chizhow.kirill2016@yandex.ru

**Гаранкина Римма Юрьевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4312-8672. E-mail: garankina\_r\_yu@staff.sechenov.ru

УДК 615.017:616.24-006



## Подходы к лечению лимфангиолейомиоматоза лёгких: от радикальной хирургии до молекулярной биологии

И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: policrats@mail.ru

Получена 20.10.2023

После рецензирования 25.09.2024

Принята к печати 29.11.2024

**Цель.** Сбор и систематизация данных о подходах к лечению лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) лёгких, основанных на представлениях о патогенезе заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализировано 1157 статей и монографий (включая дубли), из которых отобраны 70 оригинальных источников. Поиск источников осуществляли в базах PubMed, elibrary.ru, CyberLeninka. Глубина поиска составила 50 лет — с 1973 г. по август 2023 г. Авторы акцентировали внимание на актуальных публикациях в высокорейтинговых научных журналах.

**Результаты.** В обзоре представлены подходы к лечению ЛАМ, основанные как на клинических наблюдениях за течением заболевания, так и на экспериментальных данных о вероятном его патогенезе. Собранные данные представлены в хронологическом порядке, начиная с радикальных методов, основанных на представлениях о безусловной связи развития ЛАМ с воздействием женских половых гормонов. Отдельное внимание уделено препаратам из группы ингибиторов mTOR, в том числе их профилю безопасности. Помимо этого, приведены результаты исследований, демонстрирующих новые перспективные методы лекарственной терапии ЛАМ, сочетающие в себе как применение ингибиторов mTOR с другими препаратами, так и основанных на изолированном использовании альтернативных групп медикаментов.

**Заключение.** Используемые на настоящий момент методы лекарственной терапии и предлагаемые новые методы направлены лишь на лечение уже сформировавшегося заболевания, а проведение эффективной медикаментозной профилактики ЛАМ сейчас представляется практически невозможным ввиду отсутствия полного понимания патогенеза заболевания и, что более важно, — его этиологии. Данный вопрос является наиболее актуальным в определении дальнейших перспектив развития фармакотерапевтических подходов к ЛАМ.

**Ключевые слова:** лимфангиолейомиоматоз; лечение; биохимия; патогенез; этиология

**Список сокращений:** ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз; TSC — комплекс туберозного склероза; VEGF-D — фактор роста эндотелия сосудов D; MIAA — метилимидазолускусная кислота; ЖБАЛ — жидкость, полученная при проведении бронхоальвеолярного лаважа; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; СГКС — системные глюкокортикостероиды; ТС — туберозный склероз; ЦОГ2 — циклооксигеназа 2 типа; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АПФ — ангиотензин превращающий фермент; АТГ — ангиотензиноген; Анг1 — ангиотензин 1; Анг2 — ангиотензин 2; Анг-R — рецепторы к ангиотензину; иАПФ — ингибитор ангиотензин превращающего фермента; АРБ — ангиотензина рецепторов блокатор; ИЛ — интерлейкин; ММП — матриксные металлопротеиназы; МХБ1 — моноцитов хемоаттрактантный белок 1 типа; ПК-В — протеинкиназа типа В; ERK — киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; TGFβ — трансформирующий фактор роста бета; SASP — секреторный фенотип, связанный со старением; CatK — катепсин К; SREBP — белок связывающий регуляторный элемент стерола; СА — карбангидраза; NBC — контранспортёр бикарбонат-анионов и катионов натрия; SPHK1 — сфингозин киназа 1.

**Для цитирования:** И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова. Подходы к лечению лимфангиолейомиоматоза лёгких: от радикальной хирургии до молекулярной биологии. *Фармация и фармакология.* 2024;12(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-338-349

© И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова, 2024

**For citation:** I.V. Polovnikov, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova. Treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis: From surgical extirpation to molecular biology. *Pharmacy & Pharmacology.* 2024;12(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-338-349

# Treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis: From surgical extirpation to molecular biology

I.V. Polovnikov, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Bld. 6, 8, Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: policrats@mail.ru

Received 20 Oct 2023

After peer review 25 Sep 2024

Accepted 29 Nov 2024

**The aim** of the work was to collect and systematize the data on the treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) based on insights into the pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** 70 original sources have been selected from analyzed 1 157 articles and monographs (including duplicates). The search for the sources was carried out in the databases of PubMed, eLibrary.ru, Cyberleninka for a fifty-year period of publications (from 1973 to August 2023), with an emphasis on more current publications and the ones in highly rated scientific journals.

**Results.** The review presents the treatment approaches to LAM, based both on clinical observations of the disease course and on the experimental data on its probable pathogenesis. The collected data are presented in the chronological order, starting from radical methods based on the idea of an unconditional connection between the development of LAM and the female sex hormones. Special attention has been paid to the drugs from the group of mTOR inhibitors, including their safety profile. In addition, the results of the studies demonstrating new promising methods of the LAM drug therapy, both combining the use of mTOR inhibitors with other drugs, and the ones based on the isolated use of alternative groups of drugs, are presented in the work.

**Conclusion.** The currently used methods of the drug therapy and the proposed new methods are aimed at only treating an already established disease, and the effective drug prevention of LAM now seems almost impossible due to the lack of a complete understanding about its pathogenesis and, more importantly, its etiology. This issue is the most relevant in determining further prospects for the development of pharmacotherapeutic approaches to LAM.

**Keywords:** lymphangiomyomatosis; treatment; biochemistry; pathogenesis; etiology

**Abbreviations:** LAM — lymphangiomyomatosis; TSC — tuberous sclerosis complex; VEGF-D — vascular endothelial growth factor D; MIAA — methylimidazoleacetic acid; iNOS — inducible NO synthase; SGCs — systemic glucocorticosteroids; TB — tuberous sclerosis; Cox2 — cyclooxygenase-2; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system; ACE — angiotensin-converting enzyme; AGT — angiotensinogen; Ang1 — angiotensin 1; Ang2 — angiotensin 2; AT-R — angiotensin receptor; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin receptor blocker; IL — interleukin; MMPs — matrix metalloproteinases; MCP1 — monocyte chemoattractant protein 1; PKB — protein kinase B; ERK — extracellular signal-regulated kinases; TGFβ — transforming growth factor beta; SASP — senescence-associated secretory phenotype; CatK — Cathepsin K; SREBP — sterol regulatory element-binding protein; CAs — carbonic anhydrases; NBC — bicarbonate Sodium (Natrium) cotransporter; SPHK1 — sphingosine kinase 1.

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)<sup>1</sup> – редко встречающееся (орфанное) заболевание, поражающее лёгкие, почки и органы малого таза. Заболевание отнесено ВОЗ к группе мезенхимальных опухолей и считается метастазирующим новообразованием низкой степени злокачественности, происходящим из клеток (клеток ЛАМ), имеющих двуаллельную мутацию в гене комплекса туберозного склероза (TSC) [1, 2]. Прежде существовало устоявшееся мнение, что данному заболеванию подвержены исключительно женщины [3]. Однако в последние годы описано несколько случаев возникновения ЛАМ у мужчин [4]. Но даже среди лиц женского пола, доля которых в числе больных ЛАМ значительно превалирует,

частота встречаемости варьирует от 3,35 до 7,76 случаев на 1 миллион женщин [5].

Актуальным представляется и вопрос лечения ЛАМ. До того, как углубляться в подходы к терапии, стоит кратко осветить основные биохимические маркёры, определённые как достоверные при лабораторной диагностике ЛАМ, а значит хотя бы частично отражающие его патогенез.

Основным биохимическим маркёром в плазме крови, характерным для ЛАМ с поражением лёгких, является фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), общепризнанным пороговым значением концентрации которого считают 800 пг/мл [6, 7]. Однако метаанализ исследований диагностической эффективности концентрации VEGF-D в плазме крови при ЛАМ с дизайном PROSPERO (протокол № CRD42020164137) по методу QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, version 2) показывает, что определение VEGF-D имеет высокую

<sup>1</sup> Илькович М.М. Диффузные и паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440

специфичность и умеренную чувствительность для диагностики ЛАМ. Таким образом, высокая концентрация VEGF-D подтверждает диагноз ЛАМ, а низкая не исключает его наличия. При этом отмечается, что приемлемой является вариабельность пороговых значений концентрации VEGF-D от 440 до 1239 пг/мл, что обусловлено возможным влиянием на данный показатель ряда факторов (в том числе пробоподготовки и других аспектов проведения анализа) [8]. Наравне с VEGF-D в качестве независимого дополнительного маркера ЛАМ предлагается использовать метилимидазолуксусную кислоту (MIAA), которая является метаболитом гистамина [9].

Также в настоящее время в рутинной практике диагностики ЛАМ проводят определение концентрации металлопротеиназ 2 (преимущественно в сыворотке крови) и 9 типа (как в сыворотке крови, так и в моче), что в большей степени применимо для оценки эффективности проводимой терапии, но не для первичной диагностики [10–12]. При этом ведётся активная разработка и апробация молекулярных «наносенсоров», позволяющих оценивать активность этих ферментов в режиме реального времени посредством определения уровня специфических «сенсорных маркеров» в моче. Суть действия «наносенсоров» заключается в специфическом их взаимодействии с металлопротеиназами, в результате чего отщепляется соединение, выводимое из организма с мочой [13], что может быть интересно не только для применения в клинической практике, но и для научных исследований.

Помимо этого, показано, что у пациентов с ЛАМ значимо выше, в сравнении со здоровыми людьми, концентрация остепонтин в плазме крови, что объясняется участием этого белка в процессе передачи сигнала от рецепторов CD44v6 [14].

В качестве потенциальных диагностических маркеров можно выделить три белка сыворотки крови: фибронектин, фактор фон Виллебранда и калликреин III [15]. Также интересно недавнее исследование плазмы крови пациенток с установленным диагнозом ЛАМ по широкому спектру биологических маркеров методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса. По результатам этого исследования авторы выделяют два потенциальных маркера ЛАМ в плазме крови — метионин и уксусную кислоту [16].

Показано также, что у пациентов с ЛАМ в жидкости, полученной при проведении бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), определяется более высокая концентрация цитокинов CCL2 (MCP-1), CXCL1 (GRO1) и CXCL5 (ENA-78). Основная трудность введения выявленных маркеров в рутинную практику заключается в стандартизации методов забора ЖБАЛ из-за невозможности точного определения степени разбавления материала [17].

Анализ сурфактанта в эксперименте на мышах демонстрировал значимое повышение активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в лёгких

животных с мутацией в TSC2, в результате чего происходило нитрозилирование D-белка сурфактанта [18] — установленного регулятора активности альвеолярных макрофагов [19].

При непосредственном рассмотрении различных подходов к лечению ЛАМ также целесообразно останавливаться на их основных биохимических особенностях.

**ЦЕЛЬ.** Сбор и систематизация данных о подходах к лечению лимфангиолойомиоматоза лёгких, основанных на представлениях о патогенезе заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор исследований проводили согласно схеме, представленной на рисунке 1. Было проанализировано 1157 статей и монографий (включая дубли), из которых были отобраны 70 оригинальных источников.

Поиск источников осуществляли в базах PubMed, eLibrary.ru, CyberLeninka за пятидесятилетний период публикаций — с 1973 г. по август 2023 г. Внимание акцентировали на наиболее актуальных публикациях, размещённых в высокорейтинговых научных журналах. Поиск проводили по следующим ключевым словам: «lymphangioliomyomatosis» / «лимфангиолойомиоматоз» изолированно и в сочетании с «лёгкие / pulmonary», «(bio)marker» / «(био)маркер», «immunology» / «иммунология», «gene» / «ген», «diagnosis» / «диагностика», «therapy» / «лечение», «experiment» / «эксперимент», «animal model» / «животная модель».

Первоначальный анализ источников ( $n=1157$ ) проводили путем ознакомления с аннотациями к ним. В результате были отобраны источники ( $n=541$ ), в которых описаны оригинальные исследования, клинические наблюдения, ретроспективный анализ данных клинических наблюдений, метаанализ экспериментальных исследований и клинических наблюдений, монографии и их отдельные главы, полностью или частично посвящённые непосредственно ЛАМ. Проведено удаление дублей ( $n=29$ ) и далее посредством анализа полных текстов ( $n=512$ ) для включения в обзор отобраны работы, которые соответствовали следующим критериям включения: биохимическая и/или генетическая характеристика изменений, подходы к их лечению (коррекции). Критериями невключения источником были: изолированные внелёгочные проявления ЛАМ, клиническая картина ЛАМ (симптоматика и семиотика), функциональные исследования, методы лучевого и ультразвукового исследований, подходы к забору биологического материала для обследования.

Для анализа отобранных источников применён описательный аналитический метод.

Дополнительно в обзор включено 3 источника, содержащих информацию, необходимую для уточнения отдельных понятий, определений, методов исследования и диагностики, сопряжённых с темой обзора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подходы к лекарственной терапии строятся как на клинических наблюдениях, так и на данных о биохимических изменениях, происходящих при ЛАМ. Приведённые ниже данные структурированы в хронологическом порядке, а там, где это возможно, сгруппированы по сходству механизма действия.

### Радикальная и гормональная терапия

В связи с преимущественным проявлением ЛАМ у женщин, одной из первых идей «таргетной» терапии ЛАМ рассматривалась радикальная хирургия на ранних сроках выявления симптомов заболевания, ввиду наличия положительного клинического опыта [20]. Но вскоре, вероятно, в связи с широким внедрением в клиническую практику гормонозаместительной терапии, а также по гуманистическим соображениям, от данного метода решено было отказаться в пользу медикаментозной терапии.

Мировой опыт лечения ЛАМ половыми гормонами демонстрирует противоречивые данные. *In vitro* продемонстрирована эффективность блокаторов рецепторов эстрогена и прогестерона на развитие клеток ЛАМ [21, 22]. В эксперименте *in vivo* на клетках лейомиомы матки крыс Eker (линия ELT3) показан индуцирующий эффект эстрадиола на метастазирование клеток с дефицитом TSC2 через матричную металлопротеиназу 2. Применение фулвестранта ингибировало метастазы в лёгких, вызванные эстрадиолом, и повышало выживаемость мышей с ксенотрансплантанными опухолями, получавших эстрадиол [22], что соответствовало ретроспективным клиническим наблюдениям [23]. Однако результаты проспективных клинических исследований говорят лишь о вариабельной эффективности подобной терапии и только у женщин, у которых выявилась зависимость клинической картины ЛАМ от фазы менструального цикла [24]. При проведении клинических исследований фактически была доказана неэффективность гормональной терапии, в частности аналога гонадотропинрилизинг-гормона [25]. При этом разумным видится отказ от применения оральных контрацептивов на основе эстрогена ввиду того, что его влияние на рост клеток ЛАМ доказано в эксперименте [22] и при клинических наблюдениях [26].

В отношении применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) ситуация ещё более неоднозначная. Хотя ЛАМ и называют «раком, чувствительным к стероидам» («steroid-sensitive cancer») [27], речь обычно идёт об эстрогенах и прогестероне, а данных о клинических наблюдениях за влиянием СГКС на течение ЛАМ или об изучении этого влияния в эксперименте найдено не было. Симптоматическая же терапия ЛАМ обычно включает применение ингаляционных глюкокортикостероидов, длительно действующих бета-2-адреномиметиков и холинолитиков. Однако тактика их применения требует дальнейшего

изучения [28], а данных об их влиянии на патогенез, так же, не найдено.

В контексте эффективности терапии ЛАМ, как заболевания напрямую связанного с половыми гормонами, остаётся актуальным вопрос о действительности метастатической природы клеток ЛАМ. Генетический анализ клеток ЛАМ демонстрирует их сходство с клетками миоэпителиума, в связи с чем авторами был сделан вывод о вероятной их метастатической природе, однако указано, что это требует дальнейшего исследования. Тем не менее, В. Yang и соавт. указывают, что если будет доказано развитие клеток ЛАМ *in situ* в качестве мишеней для таргетной терапии, то можно рассматривать характерные для клеток миоэпителиума маркёры RBX1/HOXD11 посредством препаратов, выступающих альтернативой ингибиторам mTOR [29]. mTOR хорошо известна с 1991 года как серин-треониновая протеинкиназа, выступающая в качестве субъединицы внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов, регулирующих клеточный рост. Подробнее об этой группе препаратов будет сказано далее.

### Ингибиторы mTOR

Ключевым звеном патогенеза ЛАМ принято считать mTOR, конституционная активация которой происходит при аномалии генов TSC 1/2 (характерных для клеток ЛАМ) и приводит к стимуляции пролиферации мутантных клеток, а ведущей патогенетической медикаментозной терапией являются ее ингибиторы – сиролимус и эверолимус [1]. При этом также имеются данные и о нелекарственном ингибировании mTOR, основанном на искусственном дефиците аминокислот, продемонстрированном *in vitro* на клеточных культурах [30].

Ретроспективный анализ клинических данных пациентов с верифицированным ЛАМ в период с 10 мая 2017 года по 31 августа 2020 года, включённых в китайский регистр ЛАМ ( $n=399$ ) продемонстрировал, что применение сиролимуса значительно снижает риск рецидива пневмоторакса у пациентов с ЛАМ. Однако авторы оставляют открытым вопрос о том, должны ли явления пневмоторакса становиться причиной старта терапии сиролимусом, и указывают, что это требует дальнейшего изучения [31]. С другой стороны, показано, что даже относительно низкие дозы сиролимуса (с концентрацией в плазме крови ниже 5 нг/мл) демонстрируют клиническую эффективность сопоставимую с применением высоких доз препарата (с концентрацией в плазме крови на уровне 5–15 нг/мл) [32]. В целом применение сиролимуса демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности по данным ретроспективного анализа нежелательных явлений от применения препарата пациентами, включёнными в регистр ЛАМ Peking Union Medical College Hospital (PUMCH), Пекин, Китай ( $n=142$ ) [33].

На базе того же регистра проведено ретроспективное исследование течения

беременности на фоне приёма сиролимуса при установленном диагнозе ЛАМ ( $n=30$ ). По его результатам авторы делают довольно осторожный вывод, что хотя, вероятно, применение сиролимуса и связано с высоким риском спонтанного аборта, в их исследовании эта связь достоверно не прослеживается [34]. При этом имеются клинические наблюдения за женщиной с установленным диагнозом ЛАМ, которая успешно перенесла две беременности, во вторую на фоне терапии сиролимусом, родила двух практически здоровых детей и сохранила клиническую стабильность течения заболевания [35].

Наличие риска нежелательных явлений от приёма ингибиторов mTOR, в том числе в сочетании с другим методом лечения ЛАМ (пересадкой лёгких) и в контексте повышения риска развития инфекционных заболеваний вследствие ослабления иммунного ответа [36] заставляет продолжать исследования их эффективности и поиск альтернативных методов лечения.

В отношении влияния на прогноз при трансплантации лёгких ранее были опубликованы данные об относительной безопасности применения сиролимуса и эверолимуса как в период вплоть до пересадки лёгких, так и после неё [37]. По результатам недавнего (2022 г.) опроса нескольких центров, где проводится трансплантация лёгких, был сделан вывод о том, что на настоящий момент нельзя однозначно заключить как о необходимости продолжения терапии ингибиторами mTOR у пациентов, включённых в лист ожидания на пересадку лёгкого, так и о влиянии приёма указанных препаратов на несостоятельность «анастомозов» после пересадки лёгких [38].

В вопросе повышения риска развития инфекционных заболеваний на настоящий момент наибольший интерес представляет состояние пациентов на терапии ингибиторами mTOR в условиях продолжающейся пандемии COVID-19. Показано, что пациенты с туберозным склерозом (ТС) и ЛАМ на терапии ингибиторами mTOR не имели риска заражения COVID-19 [39]. В исходах COVID-19 у пациенток с установленным ранее диагнозом ЛАМ также не наблюдалось значимых отличий между теми, кто находился на терапии ингибиторами mTOR и теми, кто получал иную терапию [40]. Также подробно описан случай пациентки 29 лет с установленным ранее диагнозом ЛАМ, заболевшей COVID-19 и перенёвшей его относительно удовлетворительно, находясь при этом на терапии сиролимусом [41].

Помимо этого описано развитие бронхиальной гиперреактивности, индуцированной приёмом сиролимуса, с описанием предполагаемого патогенеза развития этого нежелательного явления [42].

В целом остаётся открытым вопрос о потребности проведения такой терапии или хотя бы определения чётких критериев для необходимости её проведения. Так описан клинический случай пациентки 36 лет с верифицированным диагнозом ЛАМ после

серии спонтанных пневмотораксов, однако после этого течение заболевания самостоятельно стабилизировалось вне приёма специфической терапии [43]. Это может указывать на несостоятельность тезиса о том, что mTOR — единственное ключевое звено патогенеза.

Поиск новых подходов к терапии ЛАМ можно условно поделить на два направления — изолированное использование альтернативных препаратов и/или их сочетание с ингибиторами mTOR.

### Ингибиторы mTOR в сочетании

#### Статины

Ещё в 2007 году в эксперименте показана эффективность сочетания ингибиторов mTOR и препаратов группы статинов (в частности аторвастатина) за счёт ингибирования пренилирования ГТФ-связывающего белка RHEB, участвующего в регуляции клеточного цикла [44]. Позднее экспериментально *in vitro* [45] и *in vivo* [46] была показана эффективность сочетания ингибиторов mTOR с симвастином. При этом отмечается его большая эффективность в сравнении с аторвастатином [47]. В клинических исследованиях предложенных сочетаний симвастин + сиролимус и симвастин + эверолимус отмечается разнонаправленная динамика: с одной стороны удаётся достичь стабилизации показателей диффузионной способности лёгких и лёгочных объёмов, с другой — отмечается снижение скоростных показателей функции внешнего дыхания [48].

#### Гидроксихлорохин

Активно изучается сочетанное воздействие ингибиторов mTOR и гидроксихлорохина. Показано их чрезвычайное сходство в воздействии на метаболизм полиаминов в эксперименте *in vitro* на клетках, полученных от пациентов с ЛАМ. В связи с чем авторы также предлагают рассмотреть оценку метаболизма полиаминов как биохимический критерий эффективности терапии при ЛАМ, и указывают, что безопасность сочетанного применения препаратов уже доказана, однако оценка терапевтического эффекта требует дальнейшего изучения [49].

#### Бисфосфонаты

Другим вариантом «дополнения» терапии mTOR является использование бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты. Такое сочетание демонстрирует свою эффективность в эксперименте *in vivo* на модели ЛАМ на самках мышей с подкожным введением клеток с дефицитом [50].

#### Фитоалексин

Ещё один вариант для комбинации — ресвератрол, демонстрирующий широкий спектр фармакологических эффектов [51]. В клинических испытаниях продемонстрирована его безопасность в сочетании с сиролимусом, однако оценка

эффективности в сравнении с монотерапией требует дальнейших исследований [52].

#### Альтернатива ингибиторам mTOR

В контексте «изолированной» терапии в первую очередь стоит сказать о воздействии на VEGF. В эксперименте *in vivo* на самках мышей после интраназального введения суспензии клеток, полученных из хилёзного выпота пациента с установленным диагнозом ЛАМ, продемонстрирована эффективность применения внутримышечного введения антител к рецепторам VEGF [53]. Аналогичные данные представлены на другой экспериментальной модели *in vivo* на самках мышей после введения в хвостовую вену суспензии клеток, полученных из цистаденомы почечных канальцев TCS2-мутантных мышей [54].

Поскольку ткани, поражённые клетками ЛАМ, демонстрируют дефицит коллагена IVa5 типа, был проведён эксперимент по оценке его влияния на активность клеток ЛАМ *in vitro* на разнородных клетках ЛАМ и *in vivo*, когда клетки линии LNM35 AAV-EGFP-expressing tumour cells приживляли в уши самкам мышей. Результаты исследования продемонстрировали снижение пролиферативной активности клеток в ответ на применение этого белка, названного авторами — Lamstatin. Его активный центр — CP17 — представлен следующим составом аминокислот — VCNFASRNDYSYWLSTP между 66 и 82 аминокислотой в цепочке коллагена [55].

На основании установленного эффекта ингибирования матриксных металлопротеиназ (ММП) доксициклином было исследовано его применение в терапии ЛАМ. Несмотря на его высокую эффективность по данным лабораторных исследований [8], в дальнейшем, при системном клиническом анализе, была доказана его неэффективность в терапии ЛАМ [56].

В прошлом десятилетии было установлено, что клетки ЛАМ экспрессируют циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2), а в эксперименте *in vivo* на мышах продемонстрирована эффективность применения целикоксиба при ЛАМ [57]. Основываясь на этом, в 2020 году с положительным результатом было проведено исследование безопасности применения этого препарата у пациентов с ЛАМ, ранее не получавших лечение. Оценка клинической эффективности препарата при этом не проводилась [58].

Выявлено, что скопления клеток ЛАМ имеют локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (рис. 2), а ретроспективный анализ клинических случаев показал, что пациенты, принимающие препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), менее склонны к снижению функции лёгких [59]. При этом отдельно стоит сказать, что определение уровня АПФ, известного с конца прошлого века маркера диагностики саркоидоза [60], — признано неинформативным для диагностики ЛАМ [11].

Исследование *in vitro* на клетках линии ELT3V показало, что воздействие ингибитора

рецепторов ангиотензина-II (лозартана) регулирует синтетическую активность клеток, в которых наблюдается дефицит TSC2, вызывая их гибель посредством изменения уровня экспрессии белка Клото, вероятно, участвующего в процессах старения [61]. При этом в эксперименте *in vitro* на клетках, полученных из хилёзного выпота пациента с ЛАМ, продемонстрировано, что клетки ЛАМ в целом имеют секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), проявляющийся в активации β-галактозидазы, повышении секреции CatK (Катепсин К), Ил-6 и Ил-8. SASP может играть ключевую роль в метастазировании клеток ЛАМ и преобразовании гранулём в кисты. В этом свете выявленные молекулы могут стать мишенью для таргетной терапии ЛАМ, нацеленной на снижение риска кистозной трансформации лёгких и прогрессировании его течения [62]. Также показано, что основными продуцентами одного из компонентов SASP — CatK — являются фибробласты, ассоциированные с ЛАМ, при этом его активация возможна только при относительно низком уровне pH (<7,0). Необходимое «закисление» среды обеспечивают сами клетки ЛАМ посредством повышенной экспрессии мембранных белков-переносчиков, обеспечивающих экспорт катионов водорода, и проявления эффекта Варбурга, что обусловлено нарушением регуляции mTOR (рис. 3) [63]. Помимо этого, «старение» клеток ЛАМ также проявляется в изменении метаболизма липидов через SREBP (sterol regulatory element-binding protein), являющийся эффектором mTOR [64].

Также в эксперименте *in vitro* на культурах разнородных клеток и на мышах при подкожном введении клеток линии ELT3-V3 показано, что дефицит TSC2 вызывает аномальный метаболизм сфинголипидов, который может быть использован в качестве мишени для терапии ЛАМ. В частности фермент сфингозин киназа 1 (SPHK1), рецепторный комплекс S1PR3 и «связывающий» их фосфорилированный сфингозин S1P. Продемонстрирована эффективность PF-543 в отношении ингибирования SPHK1 и эффективность антагониста S1PR3 — TY52156, проявленную в подавлении опухолевой активности клеток с дефицитом TSC2, в частности клеток ЛАМ (рис. 4) [65].

Было показано, что в тканях, поражённых ЛАМ отмечается повышенная экспрессия PD-L1 (CD274), лиганда, супрессирующего T-клеточный иммунный ответ. Как полагают авторы, это может объяснить причину того, почему иммунная система не проявляет агрессию по отношению к клеткам ЛАМ. При эксперименте *in vivo* была продемонстрирована статистически значимо лучшая выживаемость мышей, получавших ингибиторы PD-L1, что также может лечь в основу альтернативного пути терапии ЛАМ [66] в том числе в форме ингаляционных препаратов<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Amosu M.M., McCright J.C., Yang B.E., de Oro Fernandez J.G., Moore K.A., Gadde H.S. Inhaled CpG increases survival and synergizes with checkpoint inhibition in lymphangioliomyomatosis // bioRxiv. – 2023. – P. 2023.02.06.527331. Preprint. DOI: 10.1101/2023.02.06.527331

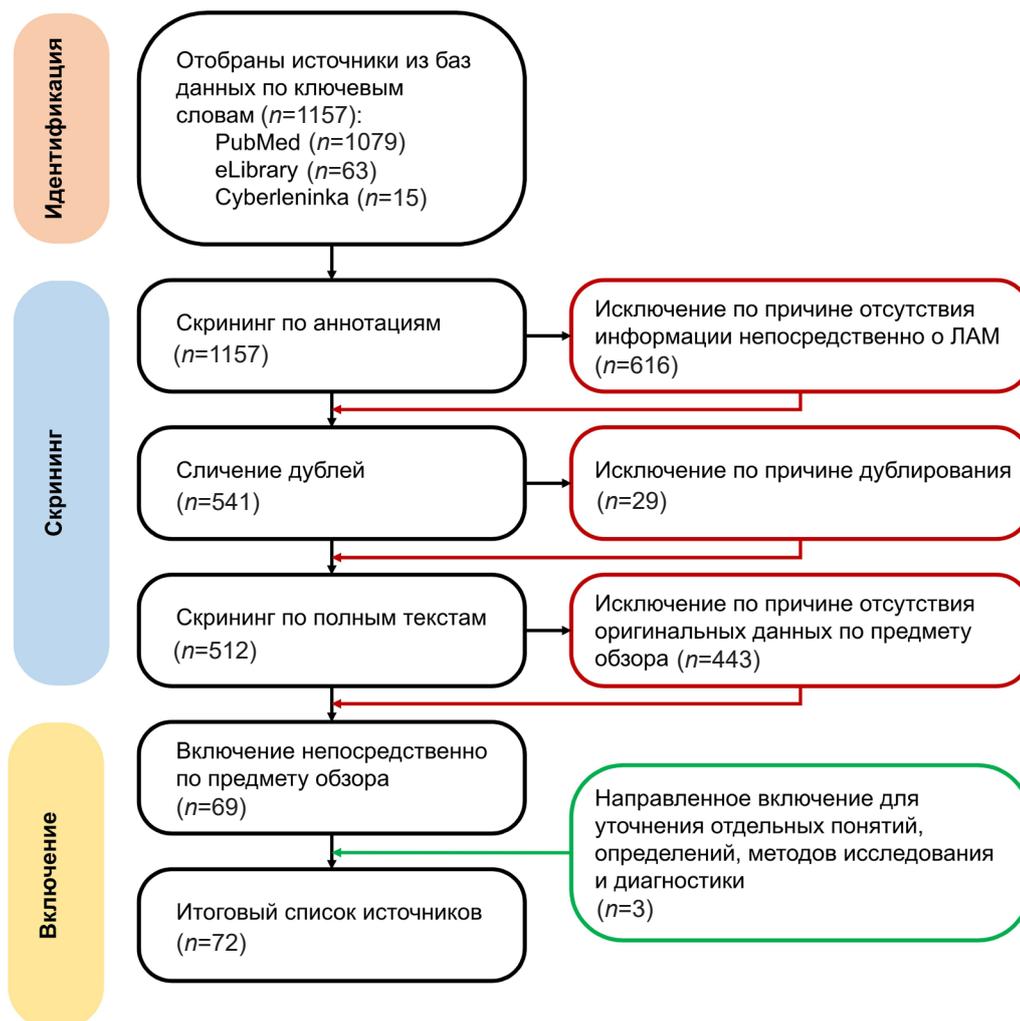


Рисунок 1 – Схема отбора источников для включения в обзор.

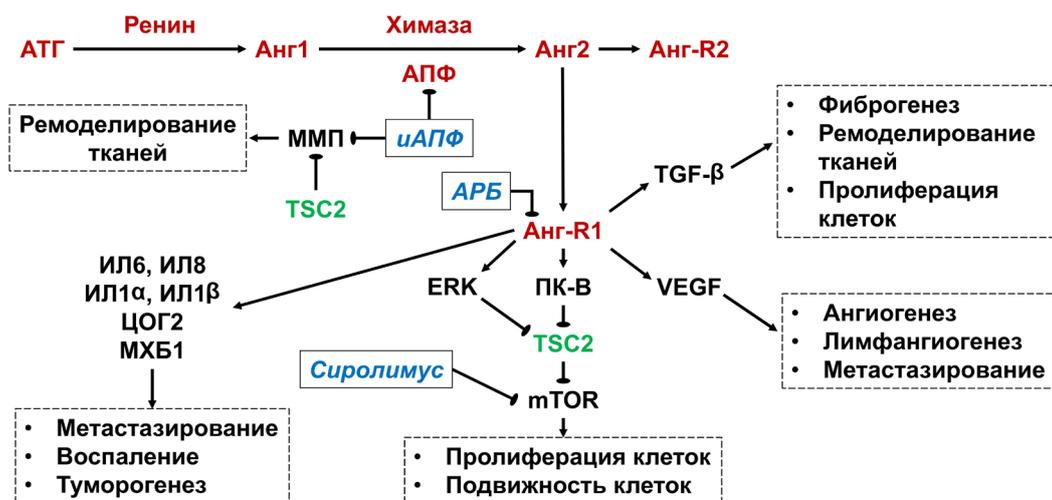
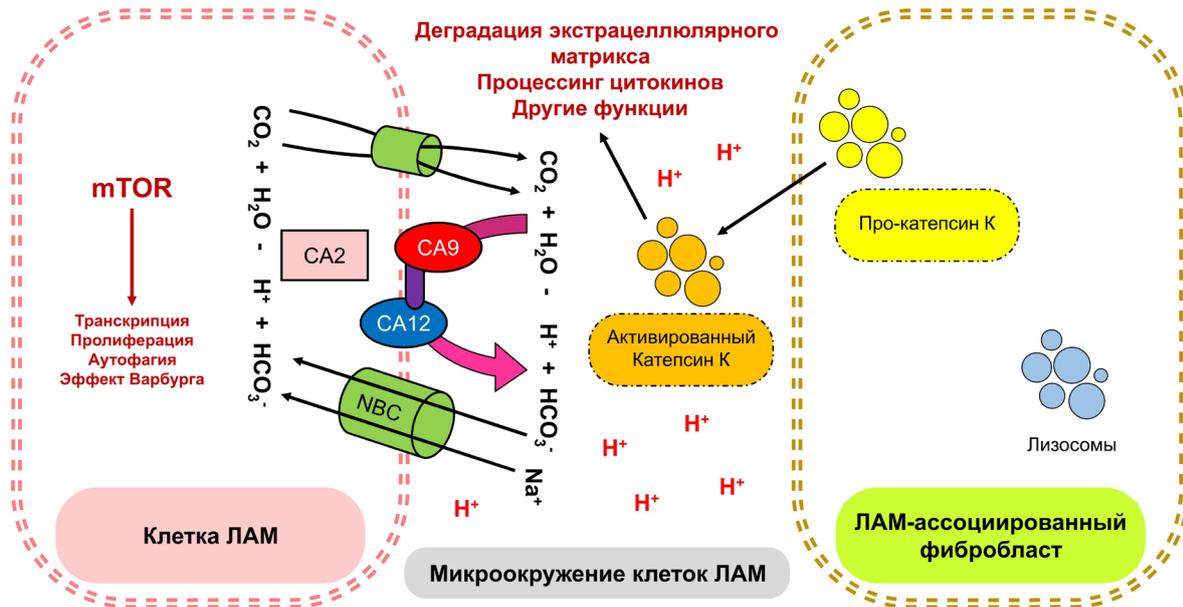


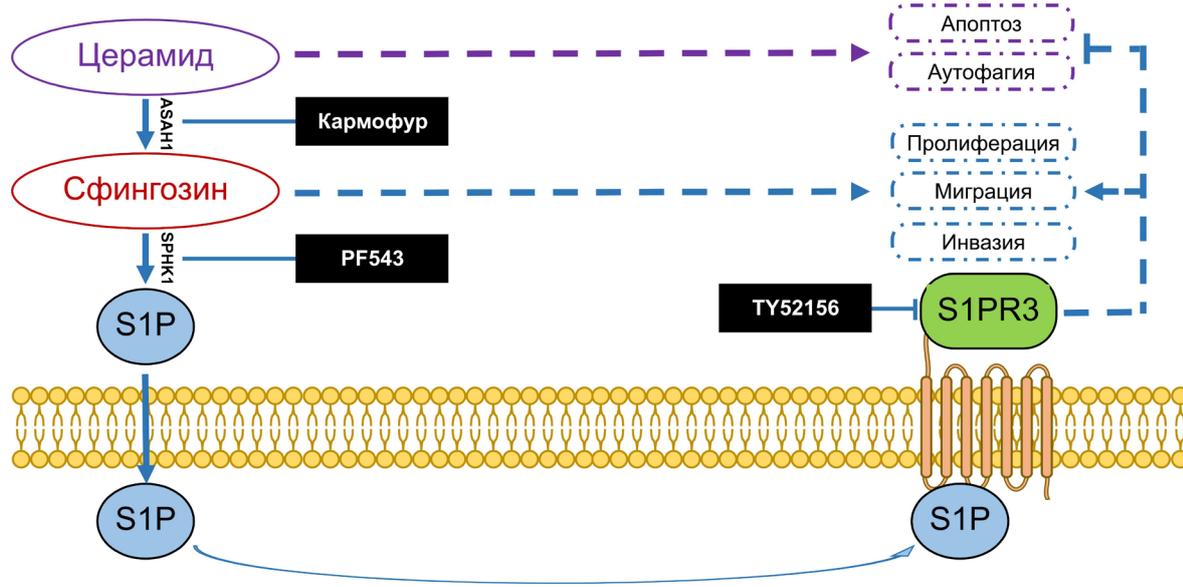
Рисунок 2 – Локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система клеток лимфангиолейомиоматоза и предполагаемые в ней точки приложения некоторых лекарственных препаратов.

Примечания: Рисунок адаптирован из [59]. АТГ – ангиотензиноген; Анг1 – ангиотензин 1; Анг2 – ангиотензин 2, Анг-R\* – рецепторы к ангиотензину (1 и 2 типа); АПФ – ангиотензин превращающий фермент; иАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента; АРБ –рецепторов блокатор ангиотензина; ИЛ\* – интерлейкин (1, 6, 8 типов); ММП – матриксные металлопротеиназы; МХБ1 – моноциты хемотаксис белок 1 типа; PK-C – протеинкиназа типа В; ЦОГ2 – циклооксигеназа 2 типа; ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; TSC2 – ген комплекса tuberозного склероза; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – факторы роста эндотелия сосудов.



**Рисунок 3 – Механизм активации катепсина К в микроокружении клеток лимфангиолейомиоматоза.**

Примечания: Адаптировано по данным из [63]. CA\* — карбангидразы (2, 9, 12 типов); NBC — контранспортёр бикарбонат-анионов и катионов натрия.



**Рисунок 4 – Аномальный метаболизм сфингозина в клетках лимфангиолейомиоматоза с потенциальными мишенями для лекарственной терапии.**

Примечание: Адаптировано по данным из [65]. Пояснения в тексте.

Ещё одной потенциальной мишенью в терапии ЛАМ является галектин-3, фактор опухолевого роста, обнаруживаемый в клетках ЛАМ в повышенном количестве [67].

В июне 2023 года опубликовано масштабное исследование цитостатического препарата Сорафениб, проведённое на клеточной культуре, полученной из лёгких человека, поражённых ЛАМ, и экстирпированных при проведении трансплантации. Клетки культивировали, а затем приживляли к клеточной культуре, полученной из здоровых лёгких, имитирующих собственную ткань лёгкого и

стромальный компонент. В итоге оценивали инвазию клеток ЛАМ и влияние на этот процесс указанного цитостатического препарата. Отмечено выраженное ингибирующее действие сорафениба на процесс инвазии, что авторы связывают с передачей сигналов VEGF, TGFβ (трансформирующий фактор роста бета) и сигнальный путь Wnt<sup>3</sup>.

По данным недавнего исследования ключевыми в патогенезе воспалительной реакции и интенсивной

<sup>3</sup> Koc-Gunel S., Gautam L.K., Calvert B.A. Sorafenib inhibits invasion of multicellular organoids that mimic Lymphangiomyomatosis nodules // Preprint. DOI: 10.1101/2023.06.12.544372

пролиферации при ЛАМ признаны гены *IGF1*, *IGFBP3*, *SERPINE1* и *CXCL12*. Полученные результаты могут лечь в основу патогенетической терапии ЛАМ [68].

Также на клеточных культурах линии ELT3-V3, полученных из лейомиомы матки крысы Eker, и клетках линии ELT3-T3 показано, что в клетках ЛАМ отмечается нарушение экспрессии глутаредоксина-1. В результате в клетках ингибируется апоптоз, что провоцирует опухолевый рост. Описан механизм выявленных изменений и доказано, что он не связан с mTOR. Предполагается, что применение препаратов, направленных на восстановление нормальной продукции глутаредоксина-1, может стать перспективным направлением в лечении ЛАМ [69].

Завершая обсуждение терапии ЛАМ, следует сказать о тенденциях выживаемости пациентов. В целом, по данным анализа исходов ЛАМ у пациентов, наблюдаемых в Asan Medical Center (Сеул, Республика Корея) с июля 2001 года по февраль 2020 года и в сравнении с данными других исследований, отмечается тенденция к увеличению процента десятилетней выживаемости пациентов —

примерно 80% в 2000–2001 гг., 86% — 2007 г., 90,9% — 2020 г. [70].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В поиске подходов к лечению ЛАМ исследователями был пройден по-настоящему тернистый путь от радикальных и даже варварских методов, калечащих организм и без того болеющего человека, до методов, основанных на глубоком понимании молекулярной биологии, и имеющих относительно более приемлемый профиль безопасности. Однако все используемые на настоящий момент методы лекарственной терапии и большинство предлагаемых новых методов направлены лишь на лечение уже сформировавшегося заболевания, а проведение эффективной медикаментозной профилактики ЛАМ сейчас представляется практически невозможным ввиду отсутствия полного понимания патогенеза заболевания и, что более важно — его этиологии. Этот вопрос является наиболее актуальным в определении дальнейших перспектив развития фармакотерапевтических подходов к ЛАМ.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Половников И.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, его критический пересмотр, сбор и подготовка визуализации данных; Юкина Г.Ю. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр черновика, предоставление доступа к базам данных для проведения анализа; Сухорукова Е.Г. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр черновика рукописи, критический пересмотр визуализации данных. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Половников И.В., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г. Патоморфологическая характеристика лимфангиолейомиоматоза легких. Журнал анатомии и гистопатологии. — 2023. — № 12(4). — С. 89–97. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97
2. Kwiatkowski D.J. Animal models of lymphangioleiomyomatosis (LAM) and tuberous sclerosis complex (TSC) // *Lymphat Res Biol.* — 2010. — Vol. 8, No. 1. — P. 51–57. DOI: 10.1089/lrb.2009.0013
3. Sullivan E.J. Lymphangioleiomyomatosis: a review // *Chest.* — 1998. — Vol. 114, No. 6. — P. 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689
4. Zhang H., Hu Z., Wang S., Wu K., Yang Q., Song X. Clinical features and outcomes of male patients with lymphangioleiomyomatosis: A review // *Medicine (Baltimore).* — 2022. — Vol. 101, No. 52. — P. e32492. DOI: 10.1097/MD.00000000000032492
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis // *QJM.* — 2011. — Vol. 104, No. 11. — P. 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Young L.R., Vandyke R., Gulleman P.M., Inoue Y., Brown K.K., Schmidt L.S., Linehan W.M., Hajjar F., Kinder B.W., Trapnell B.C., Bissler J., Franz D.N., McCormack F.X. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases // *Chest.* — 2010. — Vol. 138, No. 3. — P. 674–681. DOI: 10.1378/chest.10-0573
7. Chang W.Y.C., Cane J.L., Blakey J.D., Kumaran M., Pointon K.S., Johnson S.R. Clinical utility of

- diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis // *Respir Res.* – 2012. – Vol. 13, No. 1. – P. 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34
8. Li M., Zhu W.Y., Wang J., Yang X.D., Li W.M., Wang G. Diagnostic performance of VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis // *J Bras Pneumol.* – 2022. – Vol. 48, No. 1. – P. e20210337. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210337
  9. Herranz C., Mateo F., Baiges A., Ruiz de Garibay G., Junza A., Johnson S.R., Miller S., García N., Capellades J., Gómez A., Vidal A., Palomero L., Espín R., Extremera A.I., Blommaert E., Revilla-López E., Saez B., Gómez-Ollés S., Ancochea J., Valenzuela C., Alonso T., Ussetti P., Laporta R., Xaubet A., Rodríguez-Portal J.A., Montes-Worboys A., Machahua C., Bordas J., Menendez J.A., Cruzado J.M., Guiteras R., Bontoux C., La Motta C., Noguera-Castells A., Mancino M., Lastra E., Rigo-Bonnin R., Perales J.C., Viñals F., Lahiguera A., Zhang X., Cuadras D., van Moorsel C.H.M., van der Vis J.J., Qanjel M.J.R., Philippakis H., Hakem R., Gorrini C., Ferrer M., Ugun-Klusek A., Billett E., Radzikowska E., Casanova Á., Molina-Molina M., Roman A., Yanes O., Pujana M.A. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis // *EMBO Mol Med.* – 2021. – Vol. 13, No. 9. – P. e13929. DOI: 10.15252/emmm.202113929
  10. Revilla-López E., Ruiz de Miguel V., López-Meseguer M., Berastegui C., Boada-Pérez M., Mendoza-Valderrey A., Arjona-Peris M., Zapata-Ortega M., Monforte V., Bravo C., Roman A., Gómez-Ollés S., Sáez-Giménez B. Lymphangioleiomyomatosis: Searching for potential biomarkers // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1079317. DOI: 10.3389/fmed.2023.1079317
  11. Torre O., Elia D., Caminati A., Harari S. New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol. 26, No. 145. – P. 170042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2017
  12. Moses M.A., Harper J., Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354, No. 24. – P. 2621–2622. DOI: 10.1056/NEJMc053410
  13. Kirkpatrick J.D., Soleimany A.P., Dudani J.S., Liu H.J., Lam H.C., Priolo C., Henske E.P., Bhatia S.N. Protease activity sensors enable real-time treatment response monitoring in lymphangioleiomyomatosis // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 59, No. 4. – P. 2100664. DOI: 10.1183/13993003.00664-2021
  14. Pacheco-Rodriguez G., Steagall W.K., Crooks D.M., Stevens L.A., Hashimoto H., Li S., Wang J.A., Darling T.N., Moss J. TSC2 loss in lymphangioleiomyomatosis cells correlated with expression of CD44v6, a molecular determinant of metastasis // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, No. 21. – P. 10573–10581. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1356
  15. Banville N., Burgess J.K., Jaffar J., Tjin G., Richeldi L., Cerri S., Persiani E., Black J.L., Oliver B.G. A quantitative proteomic approach to identify significantly altered protein networks in the serum of patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 8. – P. e105365. DOI: 10.1371/journal.pone.0105365
  16. Gu W., Pan Y., Zhao W., Liu J., Meng Y. Metabolic signatures of lymphangioleiomyomatosis in biofluids: nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics of blood plasma: a case-control study // *Ann Transl Med.* – 2023. – Vol. 11, No. 2. – P. 76. DOI: 10.21037/atm-22-6420
  17. Nijmeh J., El-Chemaly S., Henske E.P. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – Vol. 12, No. 2. – P. 95–102. DOI: 10.1080/17476348.2018.1409622
  18. Atochina-Vasserman E.N., Guo C.J., Abramova E., Golden T.N., Sims M., James M.L., Beers M.F., Gow A.J., Krymskaya V.P. Surfactant dysfunction and lung inflammation in the female mouse model of lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2015. – Vol. 53, No. 1. – P. 96–104. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0224OC
  19. Ибадова О.А., Аралов Н.Р., Курбанова З.П. Роль сурфактантного белка D (SP-D) в иммунном ответе при неспецифической интерстициальной пневмонии // *Достижения науки и образования.* – 2020. – Т. 4, № 58. – С. 45–49. EDN: PNTVUP
  20. Kitzsteiner K.A., Mallen R.G. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: treatment with castration // *Cancer.* – 1980. – Vol. 46, No. 10. – P. 2248–2289. DOI: 10.1002/1097-0142(19801115)46:10<2248::aid-cnrcr2820461022>3.0.co;2-5
  21. Matsui K., Takeda K., Yu Z.X., Valencia J., Travis W.D., Moss J., Ferrans V.J. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 161, No. 3. – P. 1002–1009. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9904009
  22. Li C., Zhou X., Sun Y., Zhang E., Mancini J.D., Parkhitko A., Morrison T.A., Silverman E.K., Henske E.P., Yu J.J. Faslodex inhibits estradiol-induced extracellular matrix dynamics and lung metastasis in a model of lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2013. – Vol. 49, No. 1. – P. 135–142. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0476OC
  23. Terasaki Y., Yahiro K., Pacheco-Rodriguez G., Steagall W.K., Stylianou M.P., Evans J.F., Walker A.M., Moss J. Effects of prolactin on TSC2-null Eker rat cells and in pulmonary lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, No. 4. – P. 531–539. DOI: 10.1164/rccm.200911-1737OC
  24. Shaw B.M., Koprass E., Gupta N. Menstrual cycle-related respiratory symptom variability in patients with lymphangioleiomyomatosis // *Ann Am Thorac Soc.* – 2022. – Vol. 19, No. 9. – P. 1619–1621. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202202-144RL
  25. Harari S., Cassandro R., Chiodini I., Taveira-DaSilva A.M., Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, No. 2. – P. 448–454. DOI: 10.1378/chest.07-2277
  26. Lu Y., Lu Y., Liu X., Zhang E., Koprass E.J., Smith E.P., Astreindis A., Li C., Leung Y.K., Ho S.M., Yu J.J. Estrogen activates pyruvate kinase M2 and increases the growth of TSC2-deficient cells // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, No. 2. – P. e0228894. DOI: 10.1371/journal.pone.0228894
  27. Prizant H., Hammes S.R. Minireview: Lymphangioleiomyomatosis (LAM): The “Other” Steroid-Sensitive Cancer // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157, No. 9. – P. 3374–3383. DOI: 10.1210/en.2016-1395
  28. Johnson J., Johnson S.R. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use // *Thorax.* – 2019. – Vol. 74, No. 10. – P. 999–1002. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213338
  29. Yang B., Moss J. Cell survival pathways targeted in rare lung disease affecting women // *Sci Adv.* – 2023. – Vol. 9, No. 19. – P. eadi1215. DOI: 10.1126/sciadv.adi1215
  30. Mutvei A.P., Nagiec M.J., Hamann J.C., Kim S.G., Vincent C.T., Blenis J. Rap1-GTPases control mTORC1

- activity by coordinating lysosome organization with amino acid availability // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s41467-020-15156-5
31. Cheng C., Xu W., Wang Y., Zhang T., Yang L., Zhou W., Hu D., Yang Y., Tian X., Xu K.F. Sirolimus reduces the risk of pneumothorax recurrence in patients with lymphangioleiomyomatosis: a historical prospective self-controlled study // *Orphanet J Rare Dis*. – 2022. – Vol. 17, No. 1. – P. 257. DOI: 10.1186/s13023-022-02418-2
  32. Ando K., Kurihara M., Kataoka H., Ueyama M., Togo S., Sato T., Doi T., Iwakami S., Takahashi K., Seyama K., Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis // *Respir Investig*. – 2013. – Vol. 51, No. 3. – P. 175–183. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.03.002
  33. Hu S., Wu X., Xu W., Tian X., Yang Y., Wang S.T., Liu S., Xu X., Xu K.F. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 206. DOI: 10.1186/s13023-019-1178-2
  34. Shen L., Xu W., Gao J., Wang J., Huang J., Wang Y., He Y., Yang Y., Tian X., Xu K.F. Pregnancy after the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Orphanet J Rare Dis*. – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 133. DOI: 10.1186/s13023-021-01776-7
  35. Faehling M., Wienhausen-Wilke V., Fallscheer S., Trinajstic-Schulz B., Weber J., Leschke M. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2015. – Vol. 32, No. 3. – P. 259–264.
  36. Pharmacology of Immunosuppression. Eisen H.J., editor. Switzerland: Springer Nature, 2022. – Vol. 272. – 351 p. DOI: 10.1007/978-3-031-05118-0
  37. El-Chemaly S., Goldberg H.J., Glanville A.R. Should mammalian target of rapamycin inhibitors be stopped in women with lymphangioleiomyomatosis awaiting lung transplantation? // *Expert Rev Respir Med*. – 2014. – Vol. 8, No. 6. – P. 657–660. DOI: 10.1586/17476348.2014.956728
  38. Warrior K., Leard L.E., Nair A.R., Gries C.J., Fisher A.J., Johnson S.R., McCormack F.X., Dilling D.F. A survey of use of mTOR inhibitors in patients with lymphangioleiomyomatosis listed for lung transplant // *Respir Med*. – 2022. – Vol. 195. – P. 106779. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106779
  39. Peron A., La Briola F., Bruschi F., Terraneo S., Vannicola C., Previtali R., Perazzoli S., Morenghi E., Bulfamante G., Vignoli A., Canevini M.P. Tuberous sclerosis complex (TSC), lymphangioleiomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182, No. 11. – P. 2479–2485. DOI: 10.1002/ajmg.a.61810
  40. Baldi B.G., Radzikowska E., Cottin V., Dilling D.F., Ataya A., Carvalho C.R.R., Harari S., Koslow M., Grutters J.C., Inoue Y., Gupta N., Johnson S.R. COVID-19 in lymphangioleiomyomatosis: an international study of outcomes and impact of mechanistic target of rapamycin inhibition // *Chest*. – 2022. – Vol. 161, No. 6. – P. 1589–1593. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.640
  41. Glowacki J., Holland G., Graham C., Bakhsh K. Acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19 in a patient with underlying lymphangioleiomyomatosis // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, No. 6. – P. e25871. DOI: 10.7759/cureus.25871
  42. Steagall W.K., Stylianou M., Pacheco-Rodriguez G., Yu Z.X., Moss J. Unexpected sirolimus-stimulated airway hyperreactivity in lymphangioleiomyomatosis // *ERJ Open Res*. – 2023. – Vol. 9, No. 4. – P. 00305–2023. DOI: 10.1183/23120541.00305-2023
  43. Cong C.V., Anh T.T., Ly T.T., Duc N.M. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): A literature overview and case report // *Radiol Case Rep*. – 2022. – Vol. 17, No. 5. – P. 1646–1655. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.02.075
  44. Finlay G.A., Malhowski A.J., Liu Y., Fanburg B.L., Kwiatkowski D.J., Toksoz D. Selective inhibition of growth of tuberous sclerosis complex 2 null cells by atorvastatin is associated with impaired Rheb and Rho GTPase function and reduced mTOR/S6 kinase activity // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67, No. 20. – P. 9878–9886. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1394
  45. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Li H., Pimtong W., Lu S., Khavin I., Krymskaya V.P. mTORC2 is required for proliferation and survival of TSC2-null cells // *Mol Cell Biol*. – 2011. – Vol. 31, No. 12. – P. 2484–2498. DOI: 10.1128/MCB.01061-10
  46. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Fehrenbach M., Khavin I., Ducka B., Hino O., Colby T.V., Merrilees M.J., Haczku A., Albelda S.M., Krymskaya V.P. Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Sci Transl Med*. – 2012. – Vol. 4, No. 154. – P. 154ra134. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003840
  47. Krymskaya V.P., Courtwright A.M., Fleck V., Dorgan D., Kotloff R., McCormack F.X., Kreider M. Statins in lymphangioleiomyomatosis. Simvastatin and atorvastatin induce differential effects on tuberous sclerosis complex 2-null cell growth and signaling // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2013. – Vol. 49, No. 5. – P. 704–709. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0203RC
  48. Krymskaya V.P., Courtwright A.M., Fleck V., Dorgan D., Kotloff R., McCormack F.X., Kreider M. A phase II clinical trial of the Safety of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex // *Respir Med*. – 2020. – Vol. 163. – P. 105898. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105898
  49. Tang Y., El-Chemaly S., Taveira-Dasilva A., Goldberg H.J., Bagwe S., Rosas I.O., Moss J., Priolo C., Henske E.P. Alterations in polyamine metabolism in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex 2-deficient cells // *Chest*. – 2019. – Vol. 156, No. 6. – P. 1137–1148. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.038
  50. Zhao D., Wu J., Zhao Y., Shao W., Cheng Q., Shao X., Yuan X., Ye J., Gao J., Jin M., Li C., Chen X., Zhao Y., Xue B. Zoledronic acid inhibits TSC2-null cell tumor growth via RhoA/YAP signaling pathway in mouse models of lymphangioleiomyomatosis // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 20, No. 46. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12935-020-1131-4
  51. Galiniak S., Aebischer D., Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration // *Acta Biochim Pol*. – 2019. – Vol. 66, No. 1. – P. 13-21. DOI: 10.18388/abp.2018\_2749
  52. Gupta N., Zhang B., Zhou Y., McCormack F.X., Ingledue R., Robbins N., Kopras E.J., McMahan S., Singla A., Swigris J., Cole A.G., Holz M.K. Safety and efficacy of combined resveratrol and sirolimus in lymphangioleiomyomatosis // *Chest*. – 2023. – Vol. S0012-3692, No. 23. – P. 00041-7. DOI: 10.1016/j.chest.2023.01.007
  53. Lesma E., Chiaramonte E., Ancona S., Orpianesi E., Di Giulio A.M., Gorio A. Anti-EGFR antibody reduces lung nodules by inhibition of EGFR-pathway in a model of lymphangioleiomyomatosis // *Biomed Res Int*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 315240. DOI: 10.1155/2015/315240
  54. Atochina-Vasserman E.N., Abramova E., James M.L., Rue R., Liu A.Y., Ersumo N.T., Guo C.J., Gow A.J., Krymskaya V.P. Pharmacological targeting of VEGFR

- signaling with axitinib inhibits Tsc2-null lesion growth in the mouse model of lymphangioliomyomatosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 309, No. 12. – P. L1447–54. DOI: 10.1152/ajplung.00262.2015
55. Weckmann M., Moir L.M., Heckman C.A., Black J.L., Oliver B.G., Burgess J.K. Lamstatin - a novel inhibitor of lymphangiogenesis derived from collagen IV // *J Cell Mol Med.* – 2012. – Vol. 16, No. 12. – P. 3062–3073. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01648.x
  56. Chang W.Y.C., Cane J.L., Kumaran M., Lewis S., Tattersfield A.E., Johnson S.R. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioliomyomatosis // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 43, No. 4. – P. 1114–1123. DOI: 10.1183/09031936.00167413
  57. Li C., Li C., Lee P.S., Sun Y., Gu X., Zhang E., Guo Y., Wu C.L., Auricchio N., Priolo C., Li J., Csibi A., Parkhitko A., Morrison T., Planaguma A., Kazani S., Israel E., Xu K.F., Henske E.P., Blenis J., Levy B.D., Kwiatkowski D., Yu J.J. Estradiol and mTORC2 cooperate to enhance prostaglandin biosynthesis and tumorigenesis in TSC2-deficient LAM cells // *J Exp Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 1. – P. 15–28. DOI: 10.1084/jem.20131080
  58. El-Chemaly S., Taveira-DaSilva A., Bagwe S., Klonowska K., Machado T., Lamattina A.M., Goldberg H.J., Jones A.M., Julien-Williams P., Maurer R., Rosas I.O., Henske E.P., Moss J., Kwiatkowski D.J. Celecoxib in lymphangioliomyomatosis: results of a phase I clinical // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, No. 5. – P. 1902370. DOI: 10.1183/13993003.02370-2019
  59. Steagall W.K., Stylianou M., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may affect pulmonary function in lymphangioliomyomatosis // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4, No. 5. – P. e126703. DOI: 10.1172/jci.insight.126703
  60. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis // *Am J Med.* – 1975. – Vol. 59, No. 3. – P. 365–372. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90395-2
  61. Shrestha S., Shrestha S., Adib E., Imani J., Aguiar D.J., Lamattina A.M., Tassew D.D., Henske E.P., Perrella M.A., Priolo C., El-Chemaly S. Angiotensin II receptor type 1 blockade regulates Klotho expression to induce TSC2-deficient cell death // *J Biol Chem.* – 2022. – Vol. 298, No. 11. – P. 102580. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102580
  62. Bernardelli C., Ancona S., Lazzari M., Lettieri A., Selvaggio P., Massa V., Gervasini C., Di Marco F., Chiaramonte R., Lesma E. LAM cells as potential drivers of senescence in lymphangioliomyomatosis microenvironment // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 13. – P. 7040. DOI: 10.3390/ijms23137040
  63. Dongre A., Clements D., Fisher A.J., Johnson S.R. Cathepsin K in lymphangioliomyomatosis: LAM cell-fibroblast interactions enhance protease activity by extracellular acidification // *Am J Pathol.* – 2017. – Vol. 187, No. 8. – P. 1750-1762. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.014
  64. Bernardelli C., Caretti A., Lesma E. Dysregulated lipid metabolism in lymphangioliomyomatosis pathogenesis as a paradigm of chronic lung diseases // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1124008. DOI: 10.3389/fmed.2023.1124008
  65. Li F., Zhang Y., Lin Z., Yan L., Liu Q., Li Y., Pei X., Feng Y., Han X., Yang J., Zheng F., Li T., Zhang Y., Fu Z., Shao D., Yu J., Li C. Targeting SPHK1/S1PR3-regulated S-1-P metabolic disorder triggers autophagic cell death in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) // *Cell Death Dis.* – 2022. – Vol., No. 13. – P. 1065. DOI: 10.1038/s41419-022-05511-3
  66. Maisel K., Merrilees M.J., Atochina-Vasserman E.N., Lian L., Obratsova K., Rue R., Vasserman A.N., Zuo N., Angel L.F., Gow A.J., Kang I., Wight T.N., Eruslanov E., Swartz M.A., Krymskaya V.P. Immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in pulmonary lymphangioliomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2018. – Vol. 59, No. 6. – P. 723–732. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0123OC
  67. Klover P.J., Thangapazham R.L., Kato J., Wang J.A., Anderson S.A., Hoffmann V., Steagall W.K., Li S., McCart E., Nathan N., Bernstock J.D., Wilkerson M.D., Dalgard C.L., Moss J., Darling T.N. Tsc2 disruption in mesenchymal progenitors results in tumors with vascular anomalies overexpressing Lgals3 // *Elife.* – 2017. – Vol. 6. – P. e23202. DOI: 10.7554/eLife.23202
  68. Su W., Zhao Z., Liu X., Xin J., Xia S., Shen W. Bioinformatics analysis of inflammation and oncology in pulmonary lymphangioliomyomatosis // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, No. 38. – P. e30593. DOI: 10.1097/MD.00000000000030593
  69. Feng Y., Li T., Li Y., Lin Z., Han X., Pei X., Zhang Y., Li F., Yang J., Shao D., Li C. Glutaredoxin-1 promotes lymphangioliomyomatosis progression through inhibiting Bim-mediated apoptosis via COX2/PGE2/ERK pathway // *Clin Transl Med.* – 2023. – Vol. 13, No. 7. – P. e1333. DOI: 10.1002/ctm2.1333
  70. Yoon H.Y., Kim H.J., Song J.W. Long-term clinical course and outcomes in patients with lymphangioliomyomatosis // *Respir Res.* – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 158. DOI: 10.1186/s12931-022-02079-6

## АВТОРЫ

**Половников Илья Вячеславович** — врач-пульмонолог, старший лаборант кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8633-8496. E-mail: policrats@mail.ru

**Галина Юрьевна Юкина** — кандидат биологических наук, доцент, заведующий научной лабораторией патоморфологии научно-клинического

центра патоморфологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8888-4135. E-mail: pipson@inbox.ru

**Сухорукова Елена Геннадьевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5521-7248. E-mail: len48@inbox.ru

УДК 616.71-007.234



## Современное состояние проблемы приверженности лечению пациентов с остеопорозом

А.М. Бейтуллаев<sup>1</sup>, Е.А. Егорова<sup>1</sup>, А.В. Петров<sup>1</sup>, К.В. Бублей<sup>1</sup>, А.В. Матвеев<sup>2</sup>,  
А.А. Бикбаев<sup>3</sup>, А.Г. Геворкян<sup>3</sup>, Т.К. Мальцев<sup>3</sup>, М.Н. Усамова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295021, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

<sup>4</sup> Имплант Студио, Общество с ограниченной ответственностью «Позитив», Россия, 357500, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 2А

E-mail: asan25.2001@gmail.com

Получена 05.09.2024

После рецензирования 28.11.2024

Принята к печати 30.12.2024

Соблюдение рекомендаций медицинского работника пациентами при хронических заболеваниях наблюдается лишь в 50% случаев, в связи с чем, проблема комплаентности является очень актуальной. Широкая распространённость остеопороза (ОП) в России и мире, а также существующая проблема снижения комплаентности пациентов требует проведения анализа существующих данных об уровне приверженности лечению у пациентов с ОП.

**Цель.** Провести анализ текущего состояния уровня приверженности терапии у пациентов с ОП.

**Материалы и методы.** В работе осуществлен обзор доступных публикаций по упомянутой тематике. Для поиска исследований российских и зарубежных авторов использовали различные базы данных и поисковые системы: eLibrary.ru, КиберЛенинка, Российская национальная библиотека (РНБ), PubMed, Scientific&Scholarly Research Database (Scilit), Академия Google. Поиск информации проводился по ключевым словам и фразам: «остеопороз», «osteoporosis», «приверженность терапии/лечению», «adherence to treatment», «комплаентность», «compliance», а также соответствующим MeSH терминам.

**Результаты.** Изучено современное состояние проблемы ОП, рассмотрена фармакотерапия, применяющаяся в данное время при упомянутой патологии. Проанализированы данные о комплаентности пациентов с ОП, факторы, негативно влияющие на приверженность больных, а также методы, способствующие росту данного показателя, а также продемонстрирована целесообразность их применения.

**Заключение.** Проблема приверженности лечению пациентов с ОП является важным вопросом современного здравоохранения. Одним из наиболее эффективных способов улучшения комплаентности является повышение осведомлённости пациентов о заболевании, его течении, методах и целесообразности проводимой фармакотерапии. Существует острая необходимость в разработке доступных и поиске новых методов повышения приверженности лечению пациентов с ОП.

**Ключевые слова:** остеопороз; приверженность лечению; комплаентность; осведомлённость пациентов

**Список сокращений:** ОП — остеопороз; НР — нежелательная реакция; ЛП — лекарственный препарат.

**Для цитирования:** А.М. Бейтуллаев, Е.А. Егорова, А.В. Петров, К.В. Бублей, А.В. Матвеев, А.А. Бикбаев, А.Г. Геворкян, Т.К. Мальцев, М.Н. Усамова. Современное состояние проблемы приверженности лечению пациентов с остеопорозом. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):350-361. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-350-361

© А.М. Бейтуллаев, Е.А. Егорова, А.В. Петров, К.В. Бублей, А.В. Матвеев, А.А. Бикбаев, А.Г. Геворкян, Т.К. Мальцев, М.Н. Усамова, 2024

**For citation:** A.M. Beitullaev, E.A. Egorova, A.V. Petrov, K.V. Bublely, A.V. Matveev, A.A. Bikbaev, A.G. Gevorkyan, T.K. Maltsev, M.N. Usamova. The current state of the problem of treatment adherence in patients with osteoporosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):350-361. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-350-361

## The current state of the problem of treatment adherence in patients with osteoporosis

A.M. Beitullaev<sup>1</sup>, E.A. Egorova<sup>1</sup>, A.V. Petrov<sup>1</sup>, K.V. Bublely<sup>1</sup>, A.V. Matveev<sup>2</sup>,  
A.A. Bikbaev<sup>3</sup>, A.G. Gevorkyan<sup>3</sup>, T.K. Maltsev<sup>3</sup>, M.N. Usamova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, 5/7 Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295021

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

<sup>3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>4</sup> Implant Studio, Limited Liability Company “Positive”, 2A Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357500

E-mail: asan25.2001@gmail.com

Received 05 Sep 2024

After peer review 28 Nov 2024

Accepted 30 Dec 2024

Compliance with the recommendations of a health professional by patients with chronic diseases is observed only in 50% of cases, and therefore, the problem of compliance is very relevant. The widespread occurrence of osteoporosis (OP) in Russia and the world, as well as the existing problem of reducing patient compliance, requires an analysis of existing data on the level of treatment adherence in patients with OP.

**The aim.** To analyze the current state of adherence to therapy in patients with OP.

**Materials and methods.** The article provides an overview of the available publications on the mentioned objective. Various databases and search engines were used to search for research by Russian and foreign authors: elibrary.ru, CyberLeninka, Russian National Library (RNB), PubMed, Scientific&Scholarly Research Database (Scilit), Google Academy. The information was searched by keywords and phrases: “osteoporosis”, “osteoporosis”, “adherence to therapy/treatment”, “adherence to treatment”, “compliance”, “compliance”, as well as the corresponding MeSH terms.

**Results.** The current state of the OP problem has been studied, and the pharmacotherapy currently used in this pathology has been considered. The data on the compliance of patients with OP, the factors that negatively affect the adherence of patients, as well as the methods that contribute to the growth of this indicator, are analyzed, and the expediency of their use is demonstrated.

**Conclusion.** The problem of adherence to treatment of patients with OP is an important issue of modern healthcare. One of the most effective ways to improve compliance is to increase patients’ awareness of the disease, its course, methods and expediency of pharmacotherapy. There is an urgent need to develop accessible and search for new methods to increase treatment adherence in patients with OP.

**Keywords:** osteoporosis; treatment commitment; compliance; patient awareness

**Abbreviations:** OP — osteoporosis; AR — adverse reaction.

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10)<sup>1</sup>, заболевания костно-мышечной системы включают различные синдромы и нозологические формы, вызванные воспалительными и метаболическими поражениями опорно-двигательного аппарата [1]. Данные патологии оказывают значительное негативное воздействие на трудоспособное население, экономику и психическое здоровье общества [2]. В структуре заболеваемости взрослого населения России патологии костно-мышечной системы занимают одно из лидирующих мест по регистрации новых случаев заболеваний

у пациентов [3], а также 3 место по общему распространению после заболеваний системы кровообращения и органов дыхания<sup>2</sup>. Увеличение заболеваемости и инвалидизации среди различных возрастных групп подчёркивает необходимость приоритетного внимания к методам профилактики и лечения упомянутой выше патологии [4].

Остеопатии и хондропатии составляют лишь около 2% от общего количества заболеваний костно-мышечной системы [3]. Это вполне объяснимо низким уровнем диагностики и длительным латентным течением патологического процесса, что вызывает задержку обращения пациентов за медицинской помощью [1]. Остеопороз (ОП), являясь наиболее

<sup>1</sup> Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

<sup>2</sup> Здравоохранение в России. 2023: Федеральная служба государственной статистики. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>

распространённым метаболическим заболеванием костей [5, 6], характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектуры костной ткани, что увеличивает риск переломов даже при минимальной травме<sup>3</sup> [7]. Это заболевание ежегодно приводит к миллионам переломов по всему миру, ухудшая физическое и психологическое состояние пациентов, снижая качество и сокращая продолжительность жизни [8, 9]. На конец 2019 года в мире было зарегистрировано около 42 млн пациентов с ОП, и к 2034 году это число может превысить 200 млн [10]. ОП является широко распространённым заболеванием в России [11–13], затрагивающим около 14 млн человек, что составляет около 10% населения [14]. При этом около 25% (34 млн человек) находятся в группе риска возникновения остеопоротических переломов. Ранее проанализированные данные, включающие результаты рентгеновской денситометрии, показывают, что у 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет в г. Москва выявлены признаки ОП [15].

Группа риска по развитию ОП в основном включает лиц пожилого и старческого возраста. Причины распространения ОП среди данной категории связаны с изменением образа жизни и физиологическими изменениями в организме, а также с развитием воспалительных процессов, которые негативно сказываются на прочности костей [5]. В развитии ОП играют роль различные факторы, включая биологические (пол, возраст, генетическая предрасположенность), экологические и поведенческие (наличие вредных привычек, рацион питания с недостаточным содержанием кальция, отсутствие физической активности) [16].

В соответствии с МКБ-10 выделяют более 20 форм ОП, наиболее распространённой из которых является постменопаузальный ОП, вызванный снижением уровня эстрогена [17]. Диагностика ОП в постменопаузе основана на наличии в анамнезе хрупкого перелома или низкой минеральной плотности костной ткани, которая измеряется при помощи денситометрии [18]. После перелома шейки бедра многие женщины теряют возможность самостоятельно передвигаться, а риск смерти в течение года после травмы удваивается [19]. Женщины более подвержены развитию ОП из-за снижения уровня прогестерона и эстрогена, что отмечается у данной категории пациентов с 40–45-летнего возраста [20].

Хронический характер болезни требует продолжительной фармакотерапии, что в свою очередь повышает риск возникновения

нежелательных реакций (НР) у лекарственных препаратов (ЛП), а также может снижать уровень приверженности лечению у пациентов.

«Комплаентность» обычно понимается, как соблюдение режима и схемы лечения, назначенной врачом, в свою очередь, «приверженность терапии» — характеристика поведения пациента при проведении лечения и соответствие данного поведения рекомендациям врача [21]. Эти понятия близки по смыслу, поэтому могут считаться синонимичными [22]. По данным Всемирной организации здравоохранения при хронических заболеваниях соблюдение рекомендаций медицинского работника пациентами наблюдается лишь в 50% случаев<sup>4</sup>. Плохая приверженность терапии является сложной проблемой, для решения которой необходим мультидисциплинарный подход, требующий привлечения различных специалистов для положительной динамики выздоровления и поддержки качества жизни пациентов [23].

Широкая распространённость ОП в России и мире, а также существующая проблема снижения комплаентности пациентов, побудила авторов провести анализ существующих данных об уровне приверженности лечению у пациентов с остеопоротической патологией.

**ЦЕЛЬ.** Провести анализ текущего состояния уровня приверженности лечению у пациентов с ОП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был осуществлен обзор доступных публикаций по упомянутой тематике. Каждый автор самостоятельно отбирал литературные источники, после чего совместно принималось решение о включении научной публикации в анализ. Для поиска исследований российских и зарубежных авторов использовались различные базы данных и поисковые системы: elibrary.ru, КиберЛенинка, Российская национальная библиотека (РНБ), PubMed, Scientific&Scholarly Research Database (Scilit), Академия Google, при этом PubMed и КиберЛенинка использовались авторами как приоритетные источники информации, остальные из перечисленных — дополнительными. Период поиска охватывал все упоминания ключевых слов, доступных в базах данных, с 1 января 1886 по 31 октября 2024 г.

Выборка публикаций по обзору лекарственной терапии ОП осуществлялась по ключевым словам и фразам: «остеопороз» / «osteoporosis», «безопасность фармакотерапии» / «safety of pharmacotherapy», «побочные эффекты» / «side effects», «нежелательные реакции» / «adverse reactions»; наименования ЛП и фармакологические группы, применяемые при ОП («бисфосфонаты» /

<sup>3</sup> WHO. Kanis J.A., on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008. – 288 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)

<sup>4</sup> WHO. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization, 2003. – 198 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2004.221>

«bisphosphonates», «деносумаб» / «denosumab» и т.д.), а также соответствующим MeSH терминам<sup>5</sup>.

Поиск информации для осуществления анализа состояния приверженности лечению у больных ОП проводился по ключевым словам и фразам: «остеопороз» / «osteoporosis», «приверженность терапии/лечению» / «adherence to treatment», «комплаентность» / «compliance», а также соответствующим MeSH терминам.

Процесс отбора исследований, посвящённых проблеме приверженности терапии пациентов с ОП, представлен на рисунке 1 и основан на рекомендациях системы PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов), 2020 г. [24].

Этап идентификации публикаций и доскрининговый анализ подразумевал наличие в публикации нескольких ключевых слов по затронутой проблематике, например, «остеопороз» и «приверженность лечению», «побочные эффекты» и «бисфосфонаты».

Этап скрининга подразумевал исключение публикаций из выборки, которые были выпущены ранее 2020 года, таким образом, обзору прежде всего подвергались данные за последние 5 лет. Следует отметить, что, если в публикации, которая была опубликована ранее января 2020 года, содержались данные, которые имеют на взгляд авторов ключевое значение для анализа, то такая работа проходила скрининг.

Этап анализа приемлемости критериям отбора подразумевал оценку релевантности информации в публикации по теме. Оценка подразумевала анализ несколькими авторами спорных публикаций на выявление несоответствий в повествовании или недостаточно достоверной информации, оценку уровня цитирования публикаций, что может являться одним из критериев достоверности и актуальности, после чего делался коллективный вывод о включении или недопущении текста в выборку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Профиль эффективности и безопасности терапии остеопороза

Хроническое течение ОП требует длительной фармакотерапии, направленной на улучшение качества жизни и продление ремиссии заболевания<sup>6,7</sup>.

<sup>5</sup> MeSH. Medical Subject Headings 2024 [Internet]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://meshb.nlm.nih.gov>

<sup>6</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации № 87. Остеопороз. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4)

<sup>7</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации № 614. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_2)

В медицинской практике используются несколько фармакологических групп ЛП, оказывающих влияние на различные механизмы регулирования костного гомеостаза, такие как моноклональные антитела, бисфосфонаты, кальцитонин, препараты молекулярного действия. Основная цель проведения фармакотерапии — проведение первичной (предотвращение первого перелома у пациентов из группы высокого риска) и вторичной (предотвращение повторного перелома) профилактики деформации костей [19]. Бисфосфонаты — синтетические аналоги пирофосфата, эндогенного регулятора минерализации костей, являются основными ЛП в данном случае [25, 26]. Они действуют на остеокласты, нарушая их метаболизм и адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, что подавляет их миграцию, инвазию и ангиогенез. ЛП часто применяются для лечения метаболических заболеваний костей, включая потерю костной массы, вызванную глюкокортикоидами и другими гормональными ЛП [27]. Костная резорбция подавляется на максимальном уровне примерно через 3 мес. после начала пероральной терапии бисфосфонатами. Данный эффект остаётся стабильным на протяжении всей фармакотерапии [27].

Несмотря на то, что данный класс ЛП демонстрирует высокую эффективность в снижении риска переломов при ОП [28], использование бисфосфонатов может сопровождаться частыми и серьёзными НР: остеонекроз нижней челюсти, фибрилляция предсердий, атипичные переломы бедренной кости [29–31]. Парентеральное введение бисфосфонатов может также вызывать побочные эффекты, такие как лихорадка, повышенная утомляемость, миалгия, головная боль [30]. В свою очередь, возникающие НР требуют дополнительного контроля безопасности фармакотерапии при применении данных ЛП.

Деносумаб, входящий в клинические рекомендации терапии различных форм ОП, на данный момент является одним из наиболее часто назначаемых ЛП для лечения ОП, который снижает активность остеокластов и, в отличие от бисфосфонатов, не наносит урон внутриклеточным структурам остеокласта [32]. ЛП обладает высокой эффективностью в лечении ОП, в частности, положительная динамика лечения наблюдается в поясничном отделе позвоночника, применение ЛП снижает риски переломов и уменьшает болевой синдром [33, 34], способствует приросту минеральной плотности костей [35]. Данные по безопасности деносумаба достаточно убедительны даже после многолетнего его применения: наблюдаются редкие НР, такие как развитие рожистого воспаления, экзем. Клиническими проявлениями серьёзных НР является риск множественных переломов после прекращения применения ЛП [36].

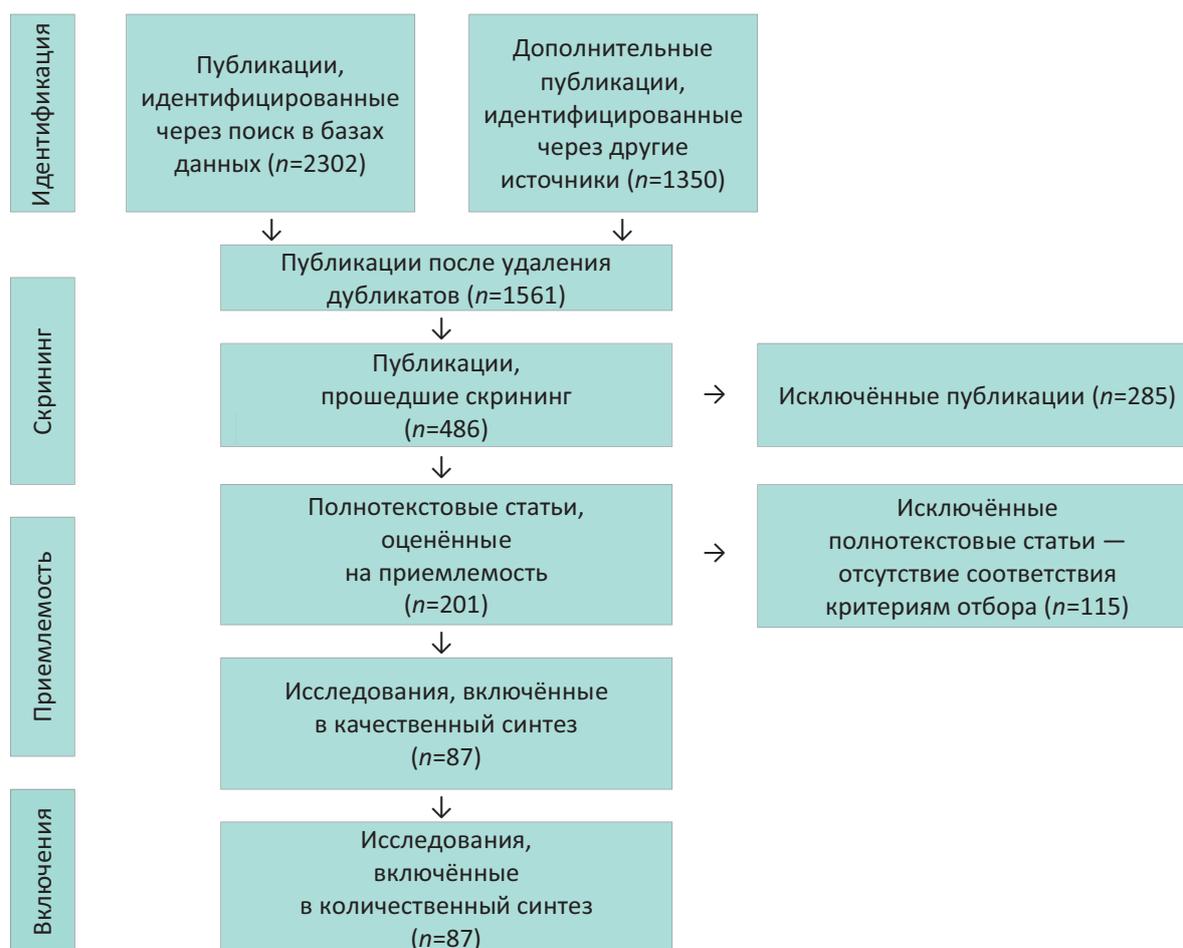


Рисунок 1 – Блок-схема отбора источников

Терипаратид остается препаратом выбора при терапии ОП. ЛП выражено снижает риски внепозвоночных переломов, значительно стимулирует костеобразование, увеличивает минеральную плотность костных тканей в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в долгосрочной перспективе [37]. ЛС характеризуется хорошей переносимостью [38] и низкой частотой тяжёлых НР, что позволяет говорить о его безопасном применении у пациентов, в том числе у коморбидных пациентов пожилого возраста [39]. НР, обусловленные приемом препарата, классифицируются исследователями как несерьёзные, наиболее часто наблюдаются со стороны пищеварительной и опорно-двигательной систем [40]. ЛП может использоваться после развития тяжёлых НР, таких как остеонекроз челюсти и атипичный перелом бедра, на фоне применения бисфосфонатов как ЛП первой линии лечения ОП [41]. Терипаратид может являться вариантом альтернативной фармакотерапии [42], а также демонстрировать высокие показатели эффективности при комбинировании с деносумабом, обеспечивая увеличение минеральной плотности костной ткани и предупреждения переломов [34, 43].

Еще одним ЛП выбора при лечении ОП является

стронция ранелат. Он представляет собой ЛП первой линии при терапии постменопаузального ОП у женщин, может безопасно применяться длительное время (до 8 лет) [44]. Обзоры исследований оценки фармакотерапии ОП с помощью стронция ранелата демонстрируют адекватный уровень эффективности [45], который проявляется, прежде всего, за счет отличительного антирезорбтирующего и костеобразующего действия на ремоделирование кости, что приводит к улучшению показателей плотности костной ткани. [46]. Однако, в периодическом обновляемом отчете по безопасности Европейского агентства ЛП, были описаны повышенные риски развития инфаркта миокарда при применении стронция ранелата, в связи с чем было принято решение об ограничении его медицинского использования<sup>8</sup>, а в некоторых странах производство данного ЛП было прекращено из-за опасений по поводу его безопасности [47].

Комбинация препаратов кальция и колекальциферола является составной частью

<sup>8</sup> PSUR assessment report. Strontium ranelate. EMA/PRAC/136656/2013. European medicines agency, 11 April 2013. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/protelos-h-c-560-psu-0031-epar-assessment-report-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/protelos-h-c-560-psu-0031-epar-assessment-report-periodic-safety-update-report_en.pdf)

фармакотерапии пациентов с ОП. Увеличение потребления кальция требуется для первичной и вторичной профилактики ОП, снижения рисков переломов бедра и поддержания минеральной плотности костной ткани [48]. Дефицит витамина D может способствовать повышению риска развития ОП и его последствий, снижению способности к физической активности у лиц пожилого возраста [49, 50]. Повышение потребления кальция необходимо на протяжении всего лечения ОП, что достигается увеличением количества продуктов питания с данным микроэлементом или применением ЛП кальция. Применение колекальциферола рекомендуется при установленном его дефиците. Курс начинается с лечебных доз с дальнейшим переводом пациента на профилактическую фармакотерапию<sup>9</sup>. Таким образом, применение комбинации кальция и витамина D занимает ключевую роль в профилактике и лечении различных форм ОП, прежде всего за счет предупреждения переломов [51].

Непрерывное применение указанных ЛП может приводить к развитию у пациентов различных НР. Как правило, исследователями описываются НР, которые по тяжести можно отнести к несерьёзным: гриппоподобный синдром, артралгии, тошнота, боли в эпигастрии, запоры [52], усталость, потеря аппетита, металлический привкус во рту [53]. Вместе с тем, существуют подозрения на возможную связь высокого потребления кальция с повышением рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, инфаркт миокарда, в то же время другие исследователи данное предположение опровергают [54]. Однако некоторые авторы, изучающие различные методы фармакотерапии ОП, акцентируют внимание на том, что эффективность и результаты лечения от применения ЛП будут зависеть от использования их в комплексе с препаратами кальция и витамина D [32, 44].

Обнаруженные в литературных источниках многочисленные данные о НР ЛП, применяющихся для лечения ОП, предопределяют необходимость изучения проблемы комплаентности пациентов с ОП, так как побочные эффекты этих ЛП могут сказываться на показателях приверженности лечению.

### **Приверженность лечению больных остеопорозом**

В последнее время возросла осведомлённость о важности соблюдения режима лечения, так как низкий уровень комплаентности приводит к последствиям как для отдельно взятого пациента (снижение уровня эффективности фармакотерапии, повышение уровня заболеваемости и смертности), так и для системы здравоохранения в целом, прежде всего, приводя к увеличению финансовых расходов [55]. Существуют три ключевых этапа приверженности лечению: начало лечения

(приём нового ЛП), соблюдение (степень, в которой принимаемое пациентом количество ЛП соответствует предписанному) и прекращение терапии (окончание приёма ЛП по любой причине). На каждом из перечисленных этапов имеются различные факторы, которые могут влиять на комплаентность пациентов, как в негативную, так и в положительную сторону [56]. Несоблюдение правил приёма ЛП является универсальной проблемой, характерной для большого количества заболеваний, прежде всего, хронического характера, дополнительной проблемой служит сложность оценки уровня комплаентности, так как существует противоречивость исследуемых факторов, определяющих отклонение пациентов от назначенной терапии и, как следствие, их последующих анализов [57]. Наиболее распространёнными методами повышения уровня приверженности терапии являются уменьшение количества возникающих НР ЛП, упрощение схемы фармакотерапии, цифровизация здравоохранения, коммуникация с пациентом и проведение психологических консультаций, однако дополнительно требуется учитывать специфику конкретного заболевания и особенности каждого пациента [58].

Проблема приверженности больных ОП к лечению является актуальной, отмечается снижение комплаентности больных по прошествии времени после произошедшего перелома. Только треть больных продолжает приём ЛП кальция и витамина D в течение 3 и более лет, причем только половина из них придерживается режима дозирования ЛП, назначенного врачом [59]. Уровень приверженности у больных ОП, как и у большинства лиц, страдающих от хронических заболеваний, непостоянный: по разным оценкам в первый год лечения он составляет от 34 до 75%, в последующие годы — от 18 до 75% [60]. Низкая приверженность лечению приводит к снижению прироста минеральной плотности костной ткани и меньшему подавлению костного обмена у больных ОП, что ведёт к более высокой частоте переломов, повышению количества госпитализаций и расходов системы здравоохранения [60]. Медицинские работники при назначении лекарственной терапии должны учитывать не только особенности больного, течение заболевания, но и принимать во внимание материальные возможности пациента, которые могут также послужить снижению приверженности лечению. В случае ОП факторами, снижающими уровень соблюдения пациентом терапии, дополнительно являются хронический характер заболевания, длительная фармакотерапия, большое количество назначаемых одновременно ЛП [61]. Врачи и специалисты в сфере здравоохранения должны акцентировать внимание на поддержание упорства больных, который является основополагающим фактором приверженности терапии [62], а также искать другие способы повышения комплаентности.

<sup>9</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации № 87. Остеопороз.

Измерение показателей приверженности лечению позволяет проанализировать профиль применения ЛП, назначаемых для ОП, оценить наличие отклонений между назначением ЛП в медицинской практике и клиническими рекомендациями, изложенными в руководствах для врачей. Периодический мониторинг таких показателей является важным инструментом оптимизации фармакотерапии ОП и грамотного распределения ресурсов здравоохранения [63]. Для оценки приверженности лечению используются различные анкеты-опросники для пациентов. Самыми распространёнными для больных ОП являются шкала удовлетворённости лечением (TSQM), опросник EuroQol-5, которые оценивают эффективность проводимого лечения, возникающие побочные эффекты, удобство применения ЛП, общую удовлетворённость пациентов проводимому лечению, а также их качество жизни [64]. Исследователям необходимо рационально использовать различные методики проведения опроса для получения более достоверных данных. Современным подходом к изучению уровня комплаентности является использование моделей машинного обучения, таких как ExtraTree, SMOTE-SVM, которые применяются для прогнозирования приверженности лечению пациентов и, следовательно, корректировки фармакотерапии [65].

Использование ЛП, предполагающих их применение со значительными временными промежутками между приемами, таких как бисфосфонаты, как правило, позволяет повысить комплаентность и достичь необходимых результатов лечения [66]. Фактором снижения комплаентности может служить особая тщательность и кратность приёма пероральных лекарственных форм бисфосфонатов, которая необходима из-за низкой биодоступности ЛП [67]. Для более удобного применения ЛП и повышения уровня приверженности терапии разрабатываются ЛП с максимально редкой кратностью дозирования, например, приём ибандроновой кислоты в дозировке 150 мг 1 р/мес. [68], и результаты исследований показывают, что назначение препаратов в ежемесячном или еженедельном режиме приёма приводит к значительному увеличению числа пациентов, соблюдающих схему приёма, нежели при ежедневном применении ЛП [69]. Другие исследователи отмечают, что пациенты, получающие пероральные формы ЛП, хуже соблюдают схему лечения, чем больные, получающие ЛП путём подкожного или внутривенного введения [70]. Следовательно, выбор пути введения ЛП также является важным фактором для повышения комплаентности.

Однако возможные проявления НР бисфосфонатов, в частности, серьёзные побочные эффекты [29–31], являются факторами, которые заставляют пациента отказаться от назначенной терапии [71]. Возможным способом решения

проблемы низкой комплаентности вследствие развивающихся НР может быть переход на более безопасные ЛП, например, на деносумаб, который может применяться длительно, не требуя перерывов в лечении [72]. Терипаратид также демонстрирует более низкие риски развития НР по сравнению с пероральными бисфосфонатами, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ЛП [73].

В некоторых случаях отказ от терапии связан с опасениями больного, обусловленными ожиданием развития возможных НР, даже если они сами с ними не сталкивались — страх перед побочными эффектами является одной из основных причин прекращения назначенного лечения [74]. В исследовании У.Н. Roh и соавт. подчёркивается, что уровень несоблюдения режима лечения у пациентов с недостаточной осведомлённостью значительно выше (47%), чем у пациентов, имеющих достаточный уровень информации об ОП и используемой фармакотерапии (29%) [75]. В таком случае повышение информированности пациента о заболевании и методах проводимой терапии может способствовать повышению комплаентности [76], например, с помощью проведения «Школы пациентов» [77]. Ознакомление пациента с особенностями проводимых медицинских вмешательств лечащим врачом является многоступенчатым процессом, включающим исследование, сбор анамнеза жизни и дальнейшее определение проблемы со здоровьем, ее комплексную оценку с учётом уровня влияния патологии на качество жизни, составление плана лечения, изучение степени пользы осведомлённости пациента для него самого [78]. Использование методов повышения информированности пациентов позволяет снизить частоту госпитализаций и показателей инвалидизации, временной потери трудоспособности населения [79], а также улучшить прогноз течения заболевания и качество жизни пациентов [80]. Участие пациентов в «Школе пациентов с остеопорозом» способствует увеличению их осведомлённости о правилах и длительности применения ЛП, снижению рисков развития НР, что двигает больных к контролю необходимого уровня витамина D в организме, выполнению физических упражнений, что можно оценить как эффективную методику воздействия на результаты терапии ОП [81]. Групповые консультации больных, проводимые в течение длительного времени, оказывают положительный эффект на достижение целей терапии: вовлечение пациентов в процесс проводимого лечения, предоставление индивидуальных оценок риска развития переломов (например, с использованием системы алгоритма FRAX<sup>®10</sup>) и возможность самостоятельно принимать решения по фармакотерапии позволяют существенно повысить комплаентность пациентов [82].

<sup>10</sup> FRAX<sup>®</sup>. Инструмент оценки риска перелома. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>

Дополнительным фактором, улучшающим уровень приверженности терапии, является вовлечение опекунов или родственников пациентов в процесс лечения, так как они, как правило, лучше воспринимают информацию от медицинского работника, помогают больным решать проблемы проводимого лечения технического характера (дорога до больницы, покупка ЛП, поиск обучающих материалов и т.д.). Исследователи сообщают, что у одиноких пациентов количество переломов на 3 год наблюдений более высокое (6,2%), чем у людей, которым помогают опекуны и родственники (1,1%) [83].

На результаты проводимой фармакотерапии и уровень приверженности терапии могут оказывать влияние и другие факторы, например, избыточная нагрузка системы здравоохранения, например, как в период пандемии коронавирусной инфекции. Медицинские работники сообщали о сокращении количества проводимых денситометрических исследований (об этом свидетельствуют 50,6% респондентов), увеличении количества дистанционных консультаций как для новых (62,3%), так и постоянных пациентов (81,7%), более низком качестве оказания медицинской помощи, проводимой для профилактики переломов (51,7%), а также прерывании курса проводимой инъекционной терапии бисфосфонатами (45,4%) и деносумабом (6,3%) [84]. Отсрочка применения деносумаба может увеличить риск развития переломов позвонков, на терапию бисфосфонатами, которые длительно могут кумулировать в организме пациентов, такого неблагоприятного влияния не обнаружено, поэтому больных могли переводить на альтернативные варианты фармакотерапии [85]. Международный фонд ОП и Национальный фонд ОП также проводили анкетирование медицинских и фармацевтических работников и, помимо вышесказанных факторов, акцентировали внимание на проблеме перебоев в поставках ЛП и возникающими в связи с этим

трудностями в подборе фармакотерапии [86], что приводит к снижению эффективности проводимого лечения ОП. Коронавирусная инфекция у пациентов с ОП также приводит к негативным последствиям как на течение основного заболевания, так и на проводимую терапию: риски гиперкоагуляционных осложнений требуют отмены, либо применения с осторожностью ралоксифена и эстрогена, которые могут повышать риск тромбоза, нарушения обмена веществ в костной ткани, наблюдающиеся у пациентов с ОП, могут усугублять течение коронавирусной инфекции [87].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, проблема приверженности лечению пациентов с ОП является важным вопросом современного здравоохранения. На комплаентность может влиять ряд факторов, такие как недостаточная осведомленность пациентов о необходимости проведения фармакотерапии, возникающие НР в ходе лечения, хронический характер заболевания. Низкие показатели приверженности пациентов назначенной терапии приводят к усугублению течения ОП, возникновению переломов, снижению качества жизни больных.

Одним из наиболее эффективных способов улучшения комплаентности является повышение осведомленности пациентов о заболевании, его течении, методах и необходимости проводимой фармакотерапии. Эту информацию медицинские работники могут предоставлять пациентам благодаря проведению «Школ пациентов». Данный метод демонстрирует высокую эффективность в улучшении прогноза течения заболевания, качества жизни больных, снижения уровня осложнений заболевания, таких как необходимость в госпитализации, возникающая потеря трудоспособности, инвалидизация. Существует острая необходимость в разработке доступных и поиске новых методов повышения приверженности лечению пациентов с ОП.

### **ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данный обзор не имел финансовой поддержки от сторонних организаций.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **ВКЛАД АВТОРОВ**

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.М. Бейтуллаев — написание материала по приверженности лечению, оформление графического материала, осуществление скрининга публикаций; Е.А. Егорова — идея и планирование структуры работы, написание материала по приверженности лечению; А.В. Петров, К.В. Бублей — написание материала по лекарственной терапии остеопороза; А.В. Матвеев — анализ, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; А.А. Бикбаев, А.Г. Геворкян, Т.К. Мальцев, М.Н. Усамова — написание черновика рукописи, сбор литературных источников.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С. 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
2. Титова Л.В., Макарова М.В., Смирнова А.А., Обухова И.В., Иванова С.Н. Эпидемиологическая характеристика болезней костно-мышечной системы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 13–17. DOI: 10.18821/0044-197X-2018-62-1-13-17
3. Харисьянова Э.А., Харисьянов В.И. Заболеваемость населения по основным классам болезней в регионах Российской Федерации // Уфимский гуманитарный научный форум. – 2024. – № 4(20). – С. 449–460. DOI: 10.47309/2713-2358-2024-4-449-460
4. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Орешко А.Ю. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. – Т. 12, № 1 – С. 5–13. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13
5. Song S., Guo Y., Yang Y., Fu D. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis // Pharmacol Ther. – 2022. – Vol. 23. – P. 108168. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108168
6. Khandelwal S., Lane N.E. Osteoporosis: Review of Etiology, Mechanisms, and Approach to Management in the Aging Population // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2023. – Vol. 52, № 2. – P. 259–275. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.10.009
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis // Am J Med. – 1993. – Vol. 94, No. 6. – P. 646–650. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-e
8. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N., Hope S., Kanis J.A., McCloskey V., Poodle K.E.S., Reid D.M., Selby P., Thompson F., Thurston A., Vine N., NOGG. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis // Arch Osteoporos. – 2017. – Vol. 12. – P. 43. DOI: 10.1007/s11657-017-0324-5
9. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis // Eur J Rheumatol. – 2017. – Vol. 4. – P. 46–56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048
10. Zhu Z., Yu P., Wu Y., Wu Y., Tan Z., Ling J., Ma J., Zhang Jing, Zhu W., Liu Xiao. Sex Specific Global Burden of Osteoporosis in 204 Countries and Territories, from 1990 to 2030: An Age-Period-Cohort Modeling Study // J Nutr Health Aging. – 2023. – Vol. 27, No. 9. – P. 767–774. DOI: 10.1007/s12603-023-1971-4
11. Кравцов В.И., Ахвердян Ю.Р., Фофанова Н.А. Остеопороз, его распространенность и факторы риска развития в Волгоградской области // Современные научные исследования: проблемы и перспективы. Сборник статей международной научно-практической конференции. Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «ОМЕГА САЙНС», 2015. – С. 192–195. EDN: UEBZEZ
12. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении // Тверской медицинский журнал. 2015. – Т. 1. – С. 63–73. EDN: TIMMYJ
13. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 90–97. DOI: 10.17116/terarkh201789590-97
14. Яриков А.В., Смирнов И.И., Хомченков М.В., Перльмуттер О.А., Хохлов М.Ю., Галкин А.Р., Комаров О.В., Корочкин Д.А., Прокопьев В.В., Коваленко Н.Н., Симонов Е.А., Яикбаев И.П., Лапшин Д.Ю., Гунькин И.В., Павлинов С.Е., Соснин А.Г., Хахин В.Б. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики и принципы лечения // Амурский медицинский журнал. – 2020. – № 2(30). – С. 48–56. EDN: BWMCNV
15. Ершова О.Б., Сеницына О.С., Белова К.Ю., Ганерт О.А., Романова М.А., Белов М.В. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости // Фарматека. – 2012. – № 52. – С. 10–16. EDN: SKIOSB
16. Chung P.C., Chan T.C. Environmental and personal factors for osteoporosis or osteopenia from a large health check-up database: a retrospective cohort study in Taiwan // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 1531. DOI: 10.1186/s12889-022-13938-8
17. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis // Lancet. – 2019. – Vol. 393, No. 10169. – P. 364–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
18. Walker M.D., Shane E. Postmenopausal Osteoporosis // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, No. 21. – P. 1979–1991. DOI: 10.1056/NEJMcp2307353
19. Dyer S.M., Crotty M., Fairhall N., Magaziner J., Beaupre A.L., Cameron D.I., Sherrington C. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture // BMC Geriatr. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 158. DOI: 10.1186/s12877-016-0332-0
20. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Носова Л.А., Шаповалова Ю.О. Профилактика остеопороза у женщин // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 12. – С. 879–883. EDN: ZMYNFZ
21. Койчугев А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 65–69. EDN: REMDET
22. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective // Ther Clin Risk Manag. – 2008. – Vol. 4, No. 1. – P. 269–286. DOI: 10.2147/tcrm.s1458
23. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Проблемы приверженности лекарственной терапии в медицинской реабилитации // Доктор.Ру. – 2017. – № 11(140). – С. 19–26. EDN: ZRXNAB
24. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann C.T., Mulrow D.C., Shamseer L., Tetzlaff M.J., Akl A.E., Brennan E.S., Chou R., Glanville J., Grimshaw M.J., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder W.E., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness A.L., Stewart A.L., Thomas J., Tricco C.A., Welch A.V., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
25. Oryan A., Sahviah S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: Focus on zoledronate // Life Sci. – 2021. – Vol. 264. – P. 118681. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118681
26. McClung M., Harris S.T., Miller P.D., Bauer D.C., Davison K.S., Dian L., Hanley D.A., Kendler D.L., Yuen C.K., Lewiecki E.M. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday //

- Am J Med. – 2013. – Vol. 126, No. 1. – P.13–20. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023
27. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83, No. 9. – P. 1032–1045. DOI: 10.4065/83.9.1032
  28. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A., Compston J.E., Drake M.T., Edwards B.J., Favus M.J., Greenspan S.L., McKinney R., Pignolo R.J., Sellmeyer D.E. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research // J Bone Miner Res. – 2016. – Vol. 31, No. 1. – P. 16–35. DOI: 10.1002/jbmr.2708
  29. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster D.W., Ebeling P.R., Felsenberg D., Gagel R.F., Gilsanz V., Guise T., Koka S., McCauley L.K., McGowan J., McKee M.D., Mohla S., Pendrys D.G., Raisz L.G., Ruggiero S.L., Shafer D.M., Shum L., Silverman S.L., Van Poznak C.H., Watts N., Woo S.B., Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research // J Bone Miner Res. – 2007. – Vol. 22, No. 10. – P. 1479–1491. DOI: 10.1359/jbmr.0707onj
  30. Shane E., Burr D., Ebeling P.R., Abrahamsen B., Adler R.A., Brown T.D., Cheung A.M., Cosman F., Curtis J.R., Dell R., Dempster D., Einhorn T.A., Genant H.K., Geusens P., Klaushofer K., Koval K., Lane J.M., McKiernan F., McKinney R., Ng A., Nieves J., O'Keefe R., Papapoulos S., Sen H.T., van der Meulen M.C., Weinstein R.S., Whyte M.; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research // J Bone Miner Res. – 2010. – Vol. 25, No. 11. – P. 2267–2294. DOI: 10.1002/jbmr.253
  31. Schilcher J., Michaëlsson K., Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, No. 18. – P. 1728–1737. DOI: 10.1056/NEJMoa1010650
  32. Руденко Э.В., Алекна В., Тамуляйтиене М., Руденко Е.В., Самоховец О.Ю., Адаменко А.В. Опыт применения деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза // Медицинские новости. – 2019. – № 10 (301). – С. 25–30. EDN: RFLFTE
  33. Шалина М.А., Ярмолинская М.И. Опыт применения деносумаба в лечении постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 84–85. DOI: 10.14341/osteo2016284-85
  34. Острякова Е.В., Кузовкова И.В., Палий П.Н. Применение терипаратида в сочетании с деносумабом в лечении остеопороза: описание клинического случая // Сборник тезисов VII Российского конгресса по остеопорозу. Часть 2. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 115. DOI:10.14341/osteo12711
  35. Рябцева О.Ю. Клинический случай лечения тяжелого остеопороза терипаратидом с последующим переходом на деносумаб // Сборник тезисов VII Российского конгресса по остеопорозу. Часть 2. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 150. DOI: 10.14341/osteo12711
  36. Kendler D.L., Cosman F., Stad R.K., Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review // Adv Ther. – 2022. – Vol. 39, No. 1. – P. 58–74. DOI: 10.1007/s12325-021-01936-y
  37. Yuan F., Peng W., Yang C., Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis // Int J Surg. – 2019. – Vol. 66. – P. 1–11. DOI: 10.1016/j.ijisu.2019.03.004
  38. Мазуров В.И., Жугрова Е.С., Смакотина А.И. Переносимость терипаратида у пациентов с тяжелым остеопорозом // Сборник тезисов VII Российского конгресса по остеопорозу. Часть 2. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 88. DOI: 10.14341/osteo12711
  39. Ховасова Н.О., Дудинская Е.Н., Мачехина Л.В., Онучина Ю.С., Балашова А.В., Ткачева О.Н. Безопасность терапии терипаратидом у пожилых пациентов с тяжёлым остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 134–135. DOI: 10.14341/osteo13114
  40. Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Молитвослова Н.Н., Ильин А.В., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Шишкина А.А., Дедов И.И., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Торопцова Н.В., Смирнов А.В., Демин Н.В., Николенко В.К., Брижань Л.К., Цибина Л.В. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 6–12. DOI: 10.14341/osteo200626-12
  41. Мазуренко С.О. Терипаратид в лечении осложненной антирезорбтивной терапии остеопороза (разбор кинических случаев) // Сборник тезисов VII Российского конгресса по остеопорозу. Часть 2. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 86. DOI: 10.14341/osteo12711
  42. Hirooka Y., Nozaki Y., Inoue A., Li J., Shiga T., Kishimoto K., Sugiyama M., Kinoshita K., Funauchi M., Matsumura I. Effects of denosumab versus teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment // Bone Rep. – 2020. – Vol. 13. – P. 100293. DOI: 10.1016/j.bonr.2020.100293
  43. Бабарина М.Б., Пржиалковская Е.Г., Ульянова И.Н. Эффективное лечение терипаратидом тяжелого остеопороза смешанного генеза // Сборник тезисов VII Российского Конгресса по остеопорозу. Часть 1. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 41. DOI: 10.14341/osteo12703
  44. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Применение стронция ранелата в терапии постменопаузального остеопороза. Проблемы Эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 2. – С. 46–51. DOI: 10.14341/probl201157246-51
  45. Торопцова Н.В., Короткова Т.А. Стронция ранелат в лечении остеопороза: доказательства эффективности // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т. 48, № 1. – С. 19–23. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1402
  46. Marie P.J. Strontium as therapy for osteoporosis // Curr Opin Pharmacol. – 2005. – Vol. 5, No. 6. – P. 633–636. DOI: 10.1016/j.coph.2005.05.005
  47. Strontium ranelate discontinued // Drug Ther Bull. – 2017. DOI: 10.1136/dtb.2017.8.0507
  48. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 69–75. DOI: 10.14341/osteo2017269-75
  49. Adams J.S., Hewison M. Update in Vitamin D // J Clin Endocr Metab. – 2010. – Vol. 95, No. 2. – P. 471–478. DOI: 10.1210/jc.2009-1773.
  50. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Stuck A.E., Staehelin H.B., Orav E.J., Thoma A., Kiel D.P.,

- Henschkowski J. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency // *Arch Intern Med.* – 2009. – Vol. 169, No. 6. – P. 551–561. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.600
51. Chiodini I., Bolland M.J. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178, No. 4. – P. D13–D25. DOI: 10.1530/EJE-18-0113
52. Мазуров В.И., Сергеева А.А., Трофимов Е.А. Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза // *Медицинский Совет.* – 2016. – Т. 5. – С. 114–119. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-114-119
53. Sanaei M., Banasiri M., Shafiee G., Rostami M., Alizad S., Ebrahimi M., Larijani B., Heshmat R. Calcium vitamin D3 supplementation in clinical practice: side effect and satisfaction // *J Diabetes Metab Disord.* – 2016. – Vol. 15. – P. 9. DOI: 10.1186/s40200-016-0231-0
54. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Кальций и витамин D: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении // *РМЖ.* – 2011. – Т. 19, № 10. – С. 651–655. – EDN: QZIXLB
55. Dragvoll I., Bofin A.M., Sjøiland H., Taraldsen G., Engstrøm M.J. Predictors of adherence and the role of primary non-adherence in antihormonal treatment of breast cancer // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 1247. DOI: 10.1186/s12885-022-10362-4
56. Oshotse C.O., Bosworth H.B., Zullig L.L. Treatment Engagement and Adherence // *The Wiley Handbook of Healthcare Treatment Engagement.* – 2020. – P. 15–32. DOI: 10.1002/9781119129530.ch1
57. Varenna M. Sinigaglia L. Adherence to treatment of osteoporosis: an open question. *Reumatismo.* – 2009. – Vol. 61, No. 1. – P. 4–9. DOI: 10.4081/reumatismo.2009.4
58. Lo A., Lovell K.K., Greenzaid J.D., Oscherwitz M.E., Feldman S.R. Adherence to treatment in dermatology: Literature review // *JEADV Clin Pr.* – 2024. – Vol. 3. – P. 401–418. DOI: 10.1002/jvc.2379
59. Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза // *Лечащий врач.* – 2021. – Т. 4. – С. 26–30. DOI: 10.51793/OS.2021.51.40.005
60. Carbonell-Abella C., Carbonell J.T., Martí M.M. Adherence in the pharmacological treatment of osteoporosis // *Medicina Clínica (English Edition).* – 2024. – Vol. 162, No. 11. – P. e59–e63. DOI: 10.1016/j.medcle.2024.05.005
61. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В., Абрамкин А. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии // *Остеопороз и остеопатии.* – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 23–27. DOI: 10.14341/osteo2015123-27
62. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения // *Проблемы Эндокринологии.* – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 22–29. DOI: 10.14341/probl201460422-29
63. Degli Esposti L., Giacomini E., Ghigi A., Perrone V. The management of patient with osteoporosis in clinical practice // *About Open.* – 2021. – Vol. 8. – P. 1–5. DOI: 10.33393/ao.2021.2198
64. Byun D.W., Moon S.H., Kim T., Lee H.H., Park H.M., Kang M.I., Ha Y.C., Chung H.Y., Yoon B.K., Kim T.Y., Chae S.U., Shin C.S., Yang K.H., Lee J.H., Chang J.S., Kim S.H., Kim I.J., Koh J.M., Jung J.H., Yi K.W., Yoo J.J., Chung D.J., Lee Y.K., Yoon H.K., Hong S., Kim D.Y., Baek K.H., Kim H.J., Kim Y.J., Kang S., Min Y.K. Assessment of patient-reported outcomes (PROs): treatment satisfaction, medication adherence, and quality of life (QoL) and the associated factors in postmenopausal osteoporosis (PMO) patients in Korea // *J Bone Miner Metab.* – 2018. – Vol. 37. – P. 563–572. DOI: 10.1007/s00774-018-0956-6
65. Marvin G., Alam G.R. A Machine Learning Approach for Predicting Therapeutic Adherence to Osteoporosis Treatment // 2021 IEEE Asia-Pacific Conference on Computer Science and Data Engineering (CSDE), Brisbane, Australia. – 2021. – P. 1–6. DOI: 10.1109/CSDE53843.2021.9718416
66. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза // *Современная ревматология.* – 2008. – Т. 2, №1. – С. 78–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-464
67. Pazianas M., Abrahamsen B., Ferrari S., Russell R.G. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2013. – Vol. 9. – P. 395–402. DOI: 10.2147/tcrm.S52291
68. Марченкова Л.А. Снижение риска переломов при постменопаузальном остеопорозе: обзор эффективной и безопасной фармакологической терапии с высоким уровнем приверженности // *Вестник восстановительной медицины.* – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 129–137. DOI: 10.38025/2078-1962-2023-22-4-129-137
69. Kosaka Y., Sugiyama T., Hara K., Kobayashi Y. Adherence to Daily, Weekly, and Monthly Dosing Regimens of Bisphosphonates for Osteoporosis Treatment in Postmenopausal Women in Japan: A Retrospective Study Using Claims Data // *Tohoku J Exp Med.* – 2021. – Vol. 255. – P. 147–155. DOI: 10.1620/tjem.255.147
70. Kilit T.P., Onbaşı K., Özyiğit F. Treatment Adherence Levels and Factors Affecting Adherence in Patients Receiving Osteoporosis Treatment // *Clin Exp Heal Sci.* – 2020. – Vol. 10. – P. 40–45. DOI: 10.33808/clinexphealthsci.533942
71. Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинова М.С., Быкова Е.А. Анализ приверженности лечению пациентов с остеопорозом в Омской области (по материалам регионального Центра профилактики и лечения остеопороза) // *Остеопороз и остеопатии.* – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 17–23. DOI: 10.14341/osteo12695
72. Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии // *Современная ревматология.* – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 59–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-59-64
73. Yang J., Guo X., Cui Z., Guo H., Dong J.-N. Efficacy and safety of denosumab and teriparatide versus oral bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis // *Front Endocrinol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1431676. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431676
74. Trovas G., Karlafti E., Tournis S., Lampropoulou-Adamidou K., Ibro E., Dontas I. Awareness of osteoporosis and adherence in treatment in Greece // *Bone Rep.* – 2020. – Vol. 13. – P. 100551. DOI: 10.1016/j.bonr.2020.100551
75. Roh Y.H., Koh Y.D., Noh J.H., Gong H.S., Baek G.H. Effect of health literacy on adherence to osteoporosis treatment among patients with distal radius fracture // *Arch Osteoporos.* – 2017. – Vol. 12. – P. 42. DOI: 10.1007/s11657-017-0337-0
76. Якушевская О.В. Проблема низкой приверженности

- терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 175–180. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-175-180
77. Данилов А., Шевченко Е. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 29–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-29-33
78. Желева Е.Г. Специалист здравоохранения в процессе обучения пациента // Межпоколенческие отношения: современный дискурс и стратегические выборы в психолого-педагогической науке и практике: Сборник статей. Электронное издание, Москва, 08–10 июля 2020 года. Москва: Психологический институт Российской академии образования, 2020. – С. 183–185. EDN: GFTTRO
79. Гаджиев Н.К., Горелов Д.С., Акопян Г.Н., Гелиг В.А., Иванов А.О., Петров С.Б., Крюкова Н.Ю., Рева С.А., Пономарева Ю.А., Аль-Шукри А.С., Мищенко А.А., Когай М.А., Васильев В.Н., Чернышева Д.Ю., Обидняк В.М., Макарыч В.А., Писарев А.В., Закуцкий А.Н., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Корнеев И.А., Аль-Шукри С.Х. «Школы пациентов» с мочекаменной болезнью и заболеваниями предстательной железы // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 110–120. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-110-120
80. Устинова В.М. Оценка опыта работы школы для пациентов с бронхиальной астмой // Научная весна 2022. Межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. – № 2. – С. 91–92.
81. Кузнецов И.С. Влияние терапевтического обучения пациентов с остеопорозом на параметры минеральной плотности костной ткани при различных схемах медикаментозной терапии // Сборник тезисов VII Российского конгресса по остеопорозу. Часть 2. Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 82. DOI: 10.14341/osteo12711
82. Wilton-Clark M.S., Feasel A.L., Kline G.A., Billington E.O. Autonomy begets adherence: decisions to start and persist with osteoporosis treatment after group medical consultation // Arch Osteoporos. – 2020. – Vol. 15. – P. 1–10. DOI: 10.1007/s11657-020-00809-1
83. Samieva S., Polyakova J., Seewordova L., Papichev E., Akhverdyan Y., Zavodovsky B. POS0580-pare patient adherence to osteoporosis treatment is higher with caregiver education // Ann Rheum Dis. – 2023. – Vol. 82. – P. 560. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5918
84. Peeters J.J.M., van den Berg P., van den Bergh J.P., Emmelot-Vonk M.H., de Klerk G., Lems W.F., Winter E.M., Zillikens M.C., Appelman-Dijkstra N.M. Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic in the Netherlands: A national survey // Arch Osteoporos. – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 11. DOI: 10.1007/s11657-020-00856-8
85. Kocijan R., Behanova M., Reichardt B., Haschka J., Kocijan A., Zwerina J. Poor adherence to parenteral osteoporosis therapies during COVID-19 pandemic // Arch Osteoporos. – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 46. DOI: 10.1007/s11657-021-00904-x
86. Fuggle N.R., Singer A., Gill C., Patel A., Medeiros A., Mlotek A.S., Pierroz D.D., Halbout P., Harvey N.C., Reginster J.Y., Cooper C., Greenspan S.L. How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey // Osteoporos Int. – 2021. – Vol. 32, No. 4. – P. 611–617. DOI: 10.1007/s00198-020-05793-3
87. Malviya R., Sharma A., Gupta R., Awasthi R. Treatment and Prevention of Osteoporosis during COVID-19 Outbreak: Management and Adherence to Treatment Guidelines // Open Public Health J. – 2020. – Vol. 13. – P. 791–793. DOI: 10.2174/1874944502013010791

## АВТОРЫ

**Бейтуллаев Асан Марленович** – аспирант 2 года обучения, ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0002-8059-7075. E-mail: asan25.2001@gmail.com

**Егорова Елена Александровна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4012-2523. E-mail: egorovapharm@mail.ru

**Петров Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0002-6398-2545. E-mail: petroff14@yandex.ru

**Бублей Константин Викторович** – ординатор 2 года обучения, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0002-8960-602X. E-mail: bubley.99@mail.ru

**Матвеев Александр Васильевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

**Бикбаев Алексей Андреевич** – студент 6 курса лечебного факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-8419-0766. E-mail: al.bikbaev@mail.ru

**Геворкян Артём Гагикович** – студент 5 курса стоматологического факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0003-2729-1872. E-mail: Artem1110690@yandex.ru

**Мальцев Том Константинович** – студент 5 курса стоматологического факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-6540-4272. E-mail: tom.maltsev.01@mail.ru

**Усамова Марьям Нурадиевна** – врач-стоматолог Имплант Студио (ООО «Позитив»), г. Пятигорск. ORCID ID: 0009-0008-0929-2376. E-mail: m.usamova@mail.ru

УДК 616.248



## Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков: описательный обзор

М.С. Матевосова<sup>1</sup>, Л.И. Агапитов<sup>1</sup>, И.А. Аверина<sup>1,2</sup>, И.В. Соколова<sup>2</sup>,  
С.В. Зотова<sup>2</sup>, Р.А. Черниговский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

<sup>2</sup> Клиническая больница № 10 – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России», Россия, 357341, г. Лермонтов, ул. Ленина, д. 26

E-mail: milalean2001@gmail.com

Получена 05.11.2024

После рецензирования 23.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

**Цель.** Провести оценку результатов клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности терапии бронхиальной астмы (БА) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у детей и подростков.

**Материалы и методы.** Для написания данной обзорной статьи был проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Были проанализированы работы по изучению эффективности и безопасности применения биологических препаратов — моноклональных антител, в лечении БА, рефрактерной к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами, у детей и подростков с 2010 по 2025 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «bronchial asthma», «monoclonal antibodies», «anti-IgE antibody», «anti-IL-receptor antibody», «anti-thymic stromal lymphopoietin antibody», «adolescents», «children».

**Результаты.** Наблюдаемый продолжающийся и неуклонный рост заболеваемости БА, вовлечённость нескольких систем органов в патологический процесс, сложность выбора тактики лечения, высокая стоимость терапии и необходимость в мониторинге состояния пациента ставят рассматриваемое заболевание на особое место среди современных проблем медицины. На сегодняшний день достижения в области генной инженерии позволили внедрить в медицинскую практику ГИБП — препараты моноклональных антител, в качестве одной из ступеней лечения плохо контролируемой и резистентной к терапии препаратами первой линии БА средней и тяжёлой степени тяжести. По данным последних клинических исследований среди детей и подростков, биологические препараты в разной степени способны влиять на контроль симптомов, функцию лёгких, частоту обострений, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций, а также снижение дозировок применяемых глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов.

**Заключение.** На сегодняшний день отмечаются положительные результаты применения моноклональных антител в терапии БА, однако данные клинических исследований среди детей и подростков ограничены. Также недостаточно информации о последствиях механизма действия данных препаратов в отношении длительного ингибирования иммунной системы и снижения содержания эозинофилов в сыворотке крови в развивающемся организме ребенка. Для формулирования окончательного вывода необходимо дальнейшее изучение долгосрочной эффективности и безопасности применения биологических препаратов в педиатрической практике в целях борьбы с этой серьёзной общественной угрозой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; моноклональные антитела; иммуноглобулин E; интерлейкины; тимический стромальный лимфопоэтин; педиатрия

**Список сокращений:** БА — бронхиальная астма; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ГКС — глюкокортикостероиды; GINA — Глобальная инициатива по борьбе с астмой; IgE — иммуноглобулин E; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ИФН-α — интерферон-альфа; ИЛ — интерлейкин-4; ТСП — тимический стромальный лимфопоэтин.

**Для цитирования:** М.С. Матевосова, Л.И. Агапитов, И.А. Аверина, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков: описательный обзор. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):362-373. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-362-373

© М.С. Матевосова, Л.И. Агапитов, И.А. Аверина, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский, 2024

**For citation:** M.S. Matevosova, L.I. Agapitov, I.A. Averina, I.V. Sokolova, S.V. Zotova, R.A. Chernigovsky. Targeted therapy of bronchial asthma in children and adolescents: A narrative review. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):362-373. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-362-373

## Targeted therapy of bronchial asthma in children and adolescents: A narrative review

M.S. Matevosova<sup>1</sup>, L.I. Agapitov<sup>1</sup>, I.A. Averina<sup>1,2</sup>, I.V. Sokolova<sup>2</sup>, S.V. Zotova<sup>2</sup>, R.A. Chernigovsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>2</sup>Clinical Hospital No. 10 – branch of North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center, 26 Lenin Str., Lermontov, Russia, 357341

E-mail: milalean2001@gmail.com

Received 05 Nov 2024

After peer review 23 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

**The aim.** To evaluate the results of clinical studies on the efficacy and safety of bronchial asthma (BA) therapy with genetically engineered biologicals (GEBP) in children and adolescents.

**Materials and methods.** For writing this review article, a search for full-text publications was conducted in the PubMed database. Studies on the efficacy and safety of biologicals — monoclonal antibodies, in the treatment of BA refractory to therapy with inhaled glucocorticosteroids and beta-2-agonists, in children and adolescents from 2010 to 2025 were analyzed using the following key queries “bronchial asthma”, “monoclonal antibodies”, “anti-IgE antibody”, “anti-IL-receptor antibody”, “anti-thymic stromal lymphopoietin antibody”, “adolescents”, “children”.

**Results.** The observed continuing and steady increase in the incidence of BA, the involvement of several organ systems in the pathological process, the difficulty in choosing treatment tactics, the high cost of therapy, and the need to monitor the patient’s condition place this disease in a special place among modern medical problems. To date, advances in genetic engineering have made it possible to introduce GEBPs — monoclonal antibody drugs, into medical practice as one of the steps in the treatment of poorly controlled and resistant to first-line therapy BA of moderate and severe severity. According to recent clinical studies among children and adolescents, biologicals to varying degrees can affect symptom control, lung function, frequency of exacerbations, requests for emergency medical care and hospitalizations, as well as reducing the dosages of glucocorticosteroids and beta-2-agonists used.

**Conclusion.** To date, positive results have been noted in the use of monoclonal antibodies in the treatment of BA, but clinical trial data among children and adolescents are limited. There is also insufficient information about the consequences of the mechanism of influence of these drugs in relation to long-term inhibition of the immune system and a decrease in the content of eosinophils in the blood serum in the developing child’s body. To formulate a final conclusion, further study of the long-term efficacy and safety of biologicals in pediatric practice is necessary in order to combat this serious public threat.

**Keywords:** bronchial asthma; monoclonal antibodies; immunoglobulin E; interleukins; thymic stromal lymphopoietin; pediatrics

**Abbreviations:** BA — bronchial asthma; GEBP — genetically engineered biological products / biologicals; GCs — glucocorticosteroids; GINA — Global Initiative for Asthma; IgE — immunoglobulin E; FEV1 — forced expiratory volume in 1 second; IFN- $\alpha$  — interferon-alpha; IL — interleukin-4; TSLP — thymic stromal lymphopoietin.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. В настоящее время БА является одной из самых распространённых патологий среди детей и подростков. Основу развития заболевания представляет гиперактивный иммунный ответ организма на воздействие специфических факторов внешней среды — причинно-значимых триггеров [1].

На сегодняшний день наблюдаемая тенденция роста заболеваемости БА находится в прямой зависимости от уровня урбанизации и экологической ситуации в мире [2]. Так, согласно эпидемиологическим данным, в 2019 году заболевание наблюдалось у 262 млн человек [3]. В 2020 году Центр по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) опубликовал сведения по распространённости БА в США: заболевание отмечается у 25,25 млн пациентов, из которых

4,2 млн — дети. Уже в 2021 году наблюдается увеличение последнего показателя — 4,68 млн человек<sup>1</sup>. В России на 2022 год было зарегистрировано 313 тыс. детей, страдающих данной патологией<sup>2</sup>. Судя по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, будет наблюдаться дальнейшее увеличение числа пациентов, и уже в 2025 году оно составит более 400 млн человек в мире [4].

Заболевание значительно снижает качество жизни пациентов, оказывая негативное влияние не только на показатели физического здоровья, но и на ежедневную деятельность: успеваемость в школе и дополнительных секциях, занятия спортом, взаимодействие с ровесниками, социализацию в обществе, что является важным и неотъемлемым этапом в жизни каждого ребенка [5, 6]. Все это, безусловно, влияет на психическое состояние

<sup>1</sup> Most Recent Asthma Data. CDC. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm)

<sup>2</sup> ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://mednet.ru/>

растущего организма, обуславливая наличие у пациентов таких симптомов, как подавленное настроение, повышенная утомляемость, упадок сил. Связь между рассматриваемым заболеванием и психическими расстройствами во взрослом возрасте, в очередной раз, находит свое подтверждение в одном из недавних исследований: большое депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, специфические фобии, а также посттравматический стресс, переизбыток и злоупотребление алкоголем чаще наблюдаются у пациентов, страдающих БА, чем у населения в целом [7].

У значительного числа пациентов (10% больных по последним эпидемиологическим данным [8], из них 5% — дети и подростки [9]) наблюдается рефрактерная БА, терапия которой препаратами первой линии — высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и бета-2-агонистов — не приводит к должному контролю симптомов, что создает необходимость в поисках новых более эффективных лекарственных препаратов [10]. Кроме того, механизм действия ГКС характеризуется своей неизбирательностью — гормональные препараты оказывают негативное влияние на многие органы и ткани. Длительное применение данной фармакологической группы влечёт за собой развитие ряда нежелательных реакций и побочных эффектов, значительно снижая качество жизни пациентов. Так, в исследованиях среди лиц, принимающих ГКС, наблюдается повышенный риск осложнений со стороны ряда систем органов: опорно-двигательной (переломы, остеопороз, миопатия), сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), эндокринной (ожирение, сахарный диабет, аменорея), пищеварительной (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Отмечаются осложнения со стороны органов зрения — глаукома и катаракта. У детей наиболее часто наблюдается замедление роста. На коже появляется угревая сыпь, наблюдаются сухость и шелушение. Приём ГКС связан с риском развития таких психических расстройств, как депрессия и тревожность. Также описываются случаи роста инфекционных заболеваний, что связано с иммуносупрессивным действием данной группы лекарственных средств [11]. Ежедневный приём ГКС в высоких дозах способствует подавлению функции надпочечников согласно механизму отрицательной обратной связи из-за экзогенного поступления гормонов в организм [12]. Было выяснено, что даже краткосрочная терапия может приводить к развитию перечисленных нежелательных явлений [13]. Терапия высокими дозами бета-2-агонистов также демонстрирует неоднозначные результаты в ряде исследований. На сегодняшний день сформулирован вывод о минимальной эффективной дозе препаратов данной фармакологической группы при терапии

БА у взрослых и подростков, однако она до сих пор не определена у детей младшего возраста [14]. Более того, приём данной группы препаратов может приводить к побочным эффектам, связанным со стимулирующим влиянием на симпатическую нервную систему, что особенно опасно у пациентов рассматриваемой возрастной группы.

На сегодняшний день в международных клинических рекомендациях по лечению БА у детей и подростков рассматривается назначение биологических препаратов — моноклональных антител, в зависимости от фенотипа заболевания с целью достижения контроля БА, который не был достигнут применением препаратов, рекомендованных на предыдущих этапах лечения. Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), бесспорно, является революционным прорывом и одним из главных достижений современной медицины. Их внедрение в клиническую практику открыло новые возможности и позволило сделать большой шаг в лечении многих патологических состояний. Механизм действия данной фармакологической группы заключается в их взаимодействии с конкретными молекулами, являющимися ключевыми звеньями патогенеза, что предотвращает развитие патологии и улучшает качество жизни пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Провести оценку результатов клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности терапии бронхиальной астмы препаратами моноклональных антител у детей и подростков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания данной обзорной статьи был проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Были проанализированы работы по изучению применения препаратов моноклональных антител в лечении БА, рефрактерной к терапии ингаляционными ГКС и бета-2-агонистами, у детей и подростков с 2010 по 2025 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «bronchial asthma», «monoclonal antibodies», «anti-IgE antibody», «anti-IL-receptor antibody», «anti-thymic stromal lymphopoietin antibody», «adolescents», «children». В результате было найдено 1296 источников. Критериями исключения были: не полнотекстовые статьи ( $n=21$ ), а также работы, не затрагивающие напрямую тему обзора ( $n=1222$ ). В результате в данный обзор было включено 53 научные работы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Моноклональные антитела к иммуноглобулину E

В Международных клинических рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с астмой (GINA) детям старше 6 лет с рефрактерной БА средней и тяжёлой степени тяжести, неконтролируемой приёмом высоких доз ингаляционных ГКС и длительно действующих бета-2-агонистов, рекомендуется

приём гуманизованного моноклонального антитела к иммуноглобулинам Е (IgE) – омализумаба<sup>3</sup>. Омализумаб не только взаимодействует с IgE, снижая их содержание в сыворотке крови, но и ингибирует связывание данных молекул с высокоаффинными рецепторами FcεR1 на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках (Рис. 1). Таким образом, происходит предотвращение высвобождения биологически активных веществ — медиаторов воспаления, перечисленными иммунокомпетентными клетками [15].

В наше время существует ряд научных исследовательских работ по оценке эффективности и безопасности применения данного препарата в педиатрической практике. В исследовании с участием 38 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет, 35 из которых (92,1%) его завершили, детям вводился омализумаб подкожно в дозировке от 75 до 375 мг каждые 2 или 4 нед. В результате у 29 пациентов (76,3%) был зарегистрирован хороший контроль астмы, исходя из результатов Опросника японской программы контроля детской астмы (Japanese pediatric asthma control program) [16].

Спустя 6 мес. лечения, по результатам исследования среди детей и подростков с БА тяжёлой степени, в ходе терапии омализумабом было зарегистрировано снижение числа обострений по сравнению с годом ранее (1,03 и 7,2 соответственно). Еще через год наблюдений число обострений составило 0,8. Кроме того, было отмечено, что частота госпитализаций снизилась на 96%. Нежелательные явления не отмечались [17].

Омализумаб также продемонстрировал эффективность и безопасность по результатам недавно опубликованного исследования с участием 6 пациентов с БА средней и тяжёлой степени тяжести в возрасте от 10 до 13 лет. Препарат вводился подкожно в дозировке от 150 до 600 мг каждые 2 или 4 нед. Уже спустя 16 нед. было зарегистрировано повышение суммы баллов в тесте по контролю над астмой (Asthma Control Test) на 55%, причём у одного из испытуемых наблюдался полный контроль симптомов. У троих пациентов дозировка применяемых ингаляционных ГКС снизилась на 28,2%. Количество обострений уменьшилось у 76,93% участников, госпитализаций не наблюдалось [18].

Судя по последним данным клинических наблюдений, вирусные инфекции дыхательных путей способствуют обострению симптомов БА. В ходе исследований омализумаб продемонстрировал усиление ответа неспецифического фактора защиты иммунной системы — интерферона-альфа (ИФН-α), что сократило частоту вирус-индуцированных респираторных инфекций, а также их продолжительность у детей и подростков с БА [19, 20].

Однако, несмотря на то, что терапия омализумабом демонстрировала высокую эффективность, а в исследованиях, изучающих его безопасность, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений среди пациентов, принимающих данное моноклональное антитело и плацебо ( $p < 0,05$ ) [21, 22], необходимы дальнейшие исследования по изучению развития побочных реакций, а также долгосрочный эффект применения препарата в педиатрической практике.

#### Моноклональные антитела к интерлейкину-4 и интерлейкину-13

В международных клинических рекомендациях GINA также рассматривается приём гуманизованного моноклонального антитела к цепи рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4), способного, в том числе, ингибировать активность интерлейкина-13 (ИЛ-13) — дупилумаба, детям старше 6 лет при БА. ИЛ-4, являясь сигнальной молекулой, активирует Т-хелперы, участвующие в реализации воспалительной реакции, а ИЛ-13 стимулирует синтез периостина эпителиальных клеток бронхов (Рис. 2). Периостин принимает участие в сокращении гладкой мускулатуры бронхов и гиперплазии клеток эндэпителиальных желез [23]. Следовательно, воздействие на данные мишени предотвращает развитие спазма бронхов и гиперсекреции слизи, что делает невозможным реализацию гиперактивной реакции верхних дыхательных путей в ответ на специфический аллерген или другие причинно-значимые триггеры [24].

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований по изучению эффективности дупилумаба, ограничивающихся взрослыми пациентами и подростками. По результатам одной из таких научных работ было зарегистрировано 0,46 обострений в год у испытуемых старше 12 лет, принимавших препарат в дозировке 200 мг каждые 2 нед. Среди пациентов, принимавших плацебо, этот показатель составил 0,87 в год. Также в группе испытуемых, принимавших дупилумаб, было отмечено улучшение функции легких: значение объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) повысилось на 0,32 л. Препарат показал свою эффективность независимо от исходного содержания эозинофилов в сыворотке крови участников исследования [25]. В качестве наиболее частых результатов побочного действия дупилумаба наблюдались такие нежелательные явления, как аллергические реакции в месте инъекции препарата (болевые ощущения, отечность тканей, гиперемия и зуд), воспаление слизистой оболочки глаз, герпетическая инфекция ротовой полости, боли в суставах. [26]. В исследовании среди пациентов с ГКС-зависимой астмой, было зарегистрировано снижение дозировок применяемых ГКС (70,1%) по сравнению с результатами в группе плацебо (41,9%): 80% лиц в контрольной группе снизили дозировки

<sup>3</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)

на 50%, а 48% испытуемых полностью прекратили прием гормональных средств [27].

Было также установлено, что приём дупилумаба способствует повышению качества жизни у пациентов с сопутствующими заболеваниями аллергического генеза. Так, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА и сопутствующим аллергическим ринитом, приём дупилумаба в дозировке 300 мг 2 р/нед. способствовал значительному улучшению симптоматики [28]. В недавних исследованиях было выявлено, что приём дупилумаба при сопутствующем atopическом дерматите способствует значительному улучшению клинической картины. Механизм облегчения симптомов данной патологии дупилумабом заключается в том, что системное блокирование  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-4 способствует снижению уровня В-клеток памяти 2 типа — предшественников В-лимфоцитов, и, следовательно, IgE в сыворотке крови [29]. Так, в одном из исследований среди детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет, страдающих сопутствующим atopическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести, уже на 16 нед. испытания наблюдалось облегчение симптоматики: улучшение площади экземы и индекса тяжести на  $\geq 75\%$  [30]. Среди пациентов с хроническим риносинуситом с полипами в полости носа, приём дупилумаба продемонстрировал улучшение качества жизни участников, в ходе опроса пациентов, наблюдалось значительное уменьшение выраженности таких симптомов заболевания, как обструкция и выделения из носа, ухудшение обоняния, ощущение давления в лицевой области [31]. Существует необходимость в дальнейшей оценке эффективности данного моноклонального антитела среди детей младше 12 лет.

Также ранее проводились исследования препарата, способного оказывать прямое ингибирующее действие на ИЛ-13, — лебрикизумаба. Данное гуманизированное моноклональное антитело продемонстрировало значительное улучшение клинической картины, судя по результатам недавнего исследования среди подростков в возрасте от 12 до 17 лет с рефрактерной и неконтролируемой БА. В течение 52 нед. наблюдалось 113 обострений БА: 31 случай у пациентов, принимавших лебрикизумаб в дозировке 125 и 37,5 мг, и 51 случай у участников из группы, принимавших плацебо. В результате был сформулирован вывод о том, что приём лебрикизумаба в дозировке 125 мг способствовал снижению частоты обострений на 51%, а в дозировке 37,5 мг — на 40%. Число пациентов с нежелательными явлениями было одинаковым у обеих групп испытуемых [32]. Однако в исследованиях среди взрослых пациентов у значительного числа испытуемых наблюдались нежелательные явления (79%), серьёзные побочные явления (8%), и побочные явления, обуславливающие отмену препарата (3%). Кроме того, клинические испытания третьей фазы не продемонстрировали значимого

улучшения клинической картины и снижения частоты обострений БА даже в группе пациентов с более высокими уровнями диагностических маркеров, поэтому дальнейшая работа с данным моноклональным антителом больше не проводилась [33].

Также было прекращено дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата данной группы моноклональных антител — тралокинумаба, так как указанный ГИБП не оказывал существенного влияния на частоту обострений астмы (всего 44%) и улучшения функции лёгких (12,2%) у пациентов с тяжёлой формой рефрактерной БА по сравнению с плацебо [34]. На сегодняшний день лебрикизумаб и тралокинумаб не применяются в лечении БА у детей и подростков вследствие ограниченных и неоднозначных данных об их эффективности и безопасности.

### Моноклональные антитела к интерлейкину-5

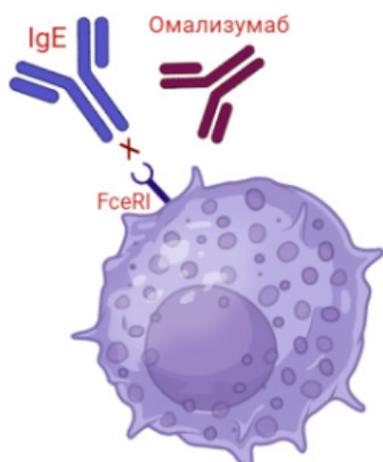
Интерлейкин-5 (ИЛ-5) — это провоспалительный цитокин, способствующий активации и увеличению продолжительности жизни эозинофилов, что является одним из ключевых звеньев патогенеза БА. Исследования в отношении данной группы моноклональных антител ограничиваются БА с эозинофилией, так как считается, что именно этот фактор является прогностическим [35]. Ингибитор к ИЛ-5 — реслизумаб, а также гуманизированное моноклональное антитело к  $\alpha$ -цепи рецептора данной сигнальной молекулы — бенрализумаб, продемонстрировали неоднозначные результаты в клинических исследованиях среди пациентов старше 12 лет.

Применение реслизумаба по результатам исследований фазы 3 среди пациентов в возрасте от 12 лет способствовало снижению ежегодной частоты обострений астмы на 50–59% по сравнению с плацебо [36]. Однако в ряде испытаний были зарегистрированы нежелательные явления и побочные эффекты, в том числе повышение содержания фермента креатинфосфокиназы в сыворотке крови [37], что подтверждает необходимость в проведении дальнейших наблюдений. Бенрализумаб применялся в исследовательских работах среди пациентов старше 12 лет. В ходе испытания 3 фазы с участием 728 человек (866 пациентов принимали бенрализумаб, а 440 — плацебо) был сформулирован вывод о том, что применение данного моноклонального антитела приводило к снижению частоты обострений в контрольной группе ( $n=221$ ). Наиболее распространённым побочным эффектом был назофарингит — 39% в контрольной группе, 21% в группе плацебо [38]. Однако данные о его безопасности среди детей и подростков ограничены. На сегодняшний день в клинической практике реслизумаб и бенрализумаб применяются в терапии БА у пациентов старше 18 лет.

Из группы гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-5 в качестве терапии БА у детей старше 6 лет препаратом выбора является меполизумаб. Механизм действия представлен на рисунке 3.

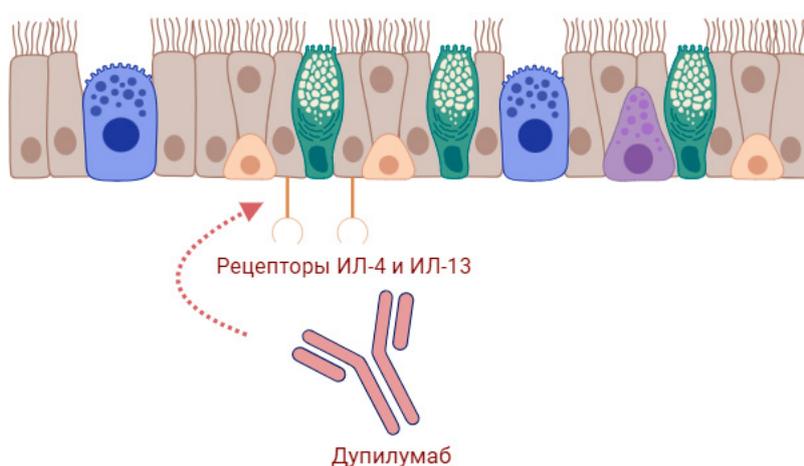
Было проведено исследование фазы 2 по оценке эффективности и безопасности данного гуманизированного моноклонального антитела с участием 36 детей с БА тяжёлой степени и эозинофильным воспалением дыхательных путей. Меполизумаб вводился подкожно в дозировке 40 мг (для детей с массой тела меньше 40 кг) и 100 мг (для детей с массой тела больше 40 кг) 1 раз каждые 4 нед. На 12 нед. содержание эозинофилов в сыворотке крови и мокроте у пациентов, принимающих рассматриваемый препарат в дозировке 40 мг, было снижено на 89%, а у пациентов, получающих дозировку 100 мг, — на 83% от исходного уровня. У 10 пациентов наблюдалось более одного обострения

БА, 4 из них были госпитализированы, у 6 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления [39]. В 2024 году были опубликованы результаты работы по оценке эффективности данного препарата среди 16 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет. В ходе терапии меполизумабом 3 пациентам отменили лечение пероральными ГКС, еще у 3 пациентов их суточная дозировка была снижена. Также было зарегистрировано снижение уровня эозинофилов в сыворотке крови (в среднем на  $0,85 \times 10^9/\text{л}$ ) [40]. Также недавно были опубликованы данные исследования, изучающего соотношение риска и пользы применения меполизумаба, — у большинства детей данный показатель оставался благоприятным на протяжении 10 лет терапии [41]. Однако необходимы дальнейшие исследования для формулировки окончательного вывода в отношении эффективности и безопасности меполизумаба среди пациентов данной возрастной группы.



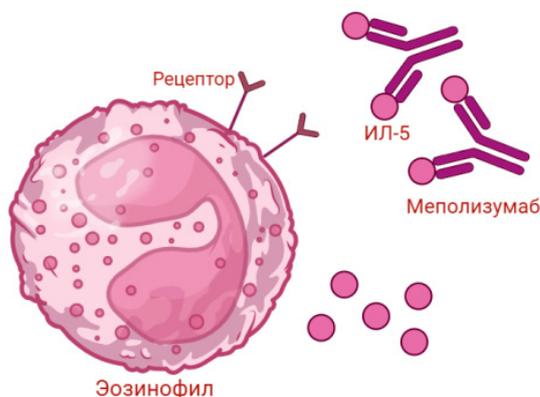
**Рисунок 1 – Механизм действия омализумаба**

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».



**Рисунок 2 – Механизм действия дупилумаба**

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».



**Рисунок 3 – Механизм действия меполизумаба**

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».

**Таблица 1 – Результаты исследований препаратов моноклональных антител для лечения БА у детей и подростков**

Препарат	Механизм действия	Возраст участников	Доза	Результат	Ссылка
Омализумаб	Связывается с IgE, снижая его содержание в сыворотке крови, ингибирует связывание IgE с рецепторами FcεRI на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках.	От 7 до 16 лет	75–375 мг каждые 2 или 4 нед.	У 76,3% пациентов был зарегистрирован хороший контроль БА. Частота госпитализаций снизилась на 88%. Среди нежелательных явлений наблюдались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, однако их частота не увеличивалась при длительном приёме препарата.	[16]
		От 6 лет	75–375 мг каждые 2 или 4 нед.	Спустя 6 мес. лечения отмечено снижение числа обострений по сравнению с предыдущим годом (1,03 и 7,2 соответственно). Через год число обострений составило 0,8. Частота госпитализаций снизилась на 96%. Нежелательные явления не наблюдались.	[17]
		От 10 до 13 лет	150–600 мг каждые 2 или 4 нед.	Спустя 16 нед. было зарегистрировано повышение суммы баллов в тесте по контролю над БА на 55%, у одного из испытуемых наблюдался полный контроль симптомов. У 50% пациентов дозировка применяемых ГКС снизилась на 28,2%. Количество обострений уменьшилось у 76,93% участников, госпитализаций не наблюдалось.	[18]
Дупилумаб	Связывается с α-цепью рецептора ИЛ-4, ингибирует активность ИЛ-13	От 12 лет	200 мг каждые 2 нед.	Зарегистрировано 0,46 обострений в год у испытуемых по сравнению с группой плацебо — 0,87 в год. Показатель ОФВ1 увеличился на 0,32 л.	[25]
		От 6 до 11 лет	200 мг каждые 2 нед.	Наблюдались нежелательные явления: реакции в месте инъекции препарата, воспаление конъюнктивы, герпетическая инфекция ротовой полости, боли в суставах, повышение уровня эозинофилов в сыворотке крови.	[26]
		От 6 мес. до 5 лет		Спустя 16 нед. испытания наблюдалось облегчение симптоматики: улучшение площади экземы и индекса тяжести на ≥75%.	[30]
Меполизумаб	Связывается с α-цепью рецептора ИЛ-5	От 6 до 11 лет	40 мг (при массе тела <40 кг) и 100 мг (при массе тела >40 кг) 1 раз каждые 4 нед.	На 12 нед. содержание эозинофилов в сыворотке крови и мокроте у пациентов, принимающих препарат в дозировке 40 мг, было снижено на 89%, у пациентов, получавших дозировку 100 мг, — на 83% от исходного уровня. У 10 детей из 36 наблюдалось более одного обострения БА, 4 из них были госпитализованы, у 6 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления.	[39]
		От 7 до 17 лет	40 мг (при массе <40 кг) и 100 мг (при массе >40 кг) 1 раз каждые 4 нед.	3 из 16 пациентов отменили лечение ГКС, еще у 3 пациентов их суточная дозировка была снижена. Препарат способствовал снижению частоты госпитализаций. Зарегистрировано снижение содержания эозинофилов в сыворотке крови (в среднем на 0,85×10 <sup>9</sup> /л).	[40]
Тезепелумаб	Связывается с ТСПП дыхательных путей	От 12 лет	210 мг каждые 4 нед.	Частота обострений составила 0,93 в год в группе тезепелумаба и 2,1 в группе плацебо. Показатель ОФВ1 на 52 нед. испытания составил 0,23 л у пациентов, принимавших препарат, и 0,09 л у пациентов, принимавших плацебо. Эффект терапии был зарегистрирован на 2 нед. исследования и имел тенденцию к сохранению на протяжении всего периода лечения.	[47]
		От 12 лет	210 мг каждые 4 нед.	У 4 из 65 участников были зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий), а также присоединение вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний (гастроэнтерит, тонзиллит, абсцесс легкого). У 39 пациентов были отмечены побочные эффекты, из которых наиболее часто наблюдался назофарингит.	[48]

Примечание: БА — бронхиальная астма; ИЛ — интерлейкин; ГКС — глюкокортикостероиды; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ТСПП — тимический стромальный лимфопоэтин

### Моноклональные антитела к тимическому стромальному лимфопоэтину

Также обновленные Международные клинические рекомендации включают применение гуманизованного моноклонального антитела тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП), основного регулятора воспалительных процессов дыхательных путей — тезепелумаба, у детей старше 12 лет с тяжёлой степенью рефрактерной БА. ТСЛП — это медиатор, синтезируемый в большом количестве эпителиальными клетками дыхательных путей при воздействии на них факторов внешней среды [42]. Было выяснено, что базофилы, дендритные и тучные клетки также участвуют в синтезе данной сигнальной молекулы [43]. ТСЛП принимает участие в дифференцировке Т-хелперов, а также способствует активации янус-киназы 1 и янус-киназы 2, которые, в свою очередь, передают активирующие сигналы ряду провоспалительных цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [44]. Таким образом, ингибирование ТСЛП, потенциальной терапевтической мишени при тяжёлой форме БА, моноклональным антителом предотвращает выработку перечисленных сигнальных молекул, тем самым развитие воспалительной реакции не происходит [45].

Тезепелумаб показал свою эффективность в лечении рефрактерной и неконтролируемой БА среди взрослых пациентов. Участники были разделены на 4 группы: 145 пациентов применяли препарат в дозе 70 мг каждые 4 нед.; 145 пациентов — в дозе 210 мг каждые 4 нед.; 146 пациентов — 280 мг каждые 2 нед.; 148 пациентов составили группу плацебо. В результате наблюдалось снижение частоты обострений на 52 нед. исследования — на 61, 71 и 66% в каждой группе соответственно в сравнении с плацебо. Также улучшились показатели внешнего дыхания: значение ОФВ1 до приёма бронходилататорующего средства был выше во всех группах, получавших тезепелумаб, чем в группе плацебо (разница составила 0,12, 0,11 и 0,15 л соответственно) [46]. По результатам недавнего исследования среди пациентов в возрасте от 12 лет по оценке эффективности рассматриваемого препарата в дозировке 210 мг, частота обострений БА составила 0,93 в год в группе тезепелумаба и 2,1 в группе плацебо. Также наблюдалось улучшение функции лёгких: показатель ОФВ1 на 52 нед. испытания составил 0,23 л у пациентов, принимавших препарат, и 0,09 л у пациентов, принимавших плацебо. Данный эффект терапии был зарегистрирован на 2 нед. исследования и имел тенденцию к сохранению на протяжении всего периода лечения [47]. Однако по результатам клинических исследований по оценке безопасности данного моноклонального антитела среди 65 испытуемых — у 4 были зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий), а также присоединение вирусных и бактериальных

инфекционных заболеваний, таких как гастроэнтерит, тонзиллит и абсцесс лёгкого. У 39 пациентов были отмечены побочные эффекты, из которых наиболее часто наблюдался назофарингит [48]. Данные сведения подтверждают необходимость в дальнейшем изучении эффективности и безопасности данного ГИБП у детей и подростков.

Генная инженерия не стоит на месте, разрабатывая новые перспективные биологические препараты для более эффективной и безопасной терапии тяжёлой формы резистентной БА. Так, в настоящее время проводятся исследования первого ингаляционного гуманизованного моноклонального антитела к ТСЛП — эклералимаба. Ингаляционный способ введения препарата имеет ряд преимуществ по сравнению с внутривенными и подкожными инъекциями — низкая вероятность развития побочных эффектов в связи с несистемным введением, наличие эффекта и высокая скорость его достижения при введении в малых дозах, а также лёгкость применения и отсутствие травматизации [49]. Эклералимаб показал свою эффективность в исследовании среди взрослых пациентов с БА: наблюдалось снижение содержания эозинофилов в мокроте на 64% уже через 7 ч и на 52% через 24 ч после воздействия провоцирующего фактора [50].

Кроме того, применение ГИБП в терапии БА способствует улучшению психического самочувствия пациентов [51, 52]. Так, в одном из недавних исследований было выяснено, что у пациентов, отвечающих на терапию моноклональными антителами, наблюдалось уменьшение симптомов и снижение тяжести большого депрессивного и генерализованного тревожного расстройств [53].

Ниже представлена сводная таблица 1 результатов клинических исследований по применению препаратов моноклональных антител для лечения БА у детей и подростков.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание ГИБП — моноклональных антител, открыло новые возможности для лечения пациентов с рефрактерной и неконтролируемой БА. Применение моноклональных антител в качестве таргетной терапии способствует должному контролю симптомов, улучшению клинической картины, повышению качества жизни, а также социализации и реализации своих способностей в учебе, творчестве, спорте, во многих других сферах деятельности, что позволяет сделать вывод о том, что ГИБП оказывают положительное влияние не только на физическое благополучие, но и на психическое здоровье пациентов.

Однако несмотря на то, что существуют положительные результаты применения этой группы лекарственных препаратов, остается открытым

важный вопрос о последствиях длительного ингибирования факторов неспецифической иммунной защиты и снижения содержания эозинофилов в условиях развивающейся иммунной системы организма ребенка. К сожалению, данные современных клинических исследований и научных

работ этой области ограничиваются взрослыми пациентами, что не позволяет на сегодняшний день сформулировать окончательный вывод о долгосрочной эффективности и безопасности применения препаратов моноклональных антител в педиатрической практике.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). М.С. Матевосова, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский — разработка концепции и дизайна, планирование исследования, сбор данных, анализ литературы, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Л.И. Агапитов, И.А. Аверина — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abdel-Aziz M.I., Hashimoto S., Neerincx A.H., Haarman E.G., Cecil A., Lintelmann J., Witting M., Hauck S.M., Kerssemakers N., Verster J.C., Bang C., Franke A., Dierdorp B.S., Dekker T., Metwally N.K.A., Duitman J.W., Lutter R., Gorenjak M., Toncheva A.A., Kheiroddin P., Harner S., Brandstetter S., Wolff C., Corcuera-Elosegui P., López-Fernández L., Perez-García J., Martin-Almeida M., Sardón-Prado O., Pino-Yanes M., Potočník U., Kabesch M., Vijverberg S.J.H., Kraneveld A.D., Maitland-van der Zee A.H.; SysPharmPedia Consortium. Metabotypes are linked to uncontrolled childhood asthma, gut microbiota, and systemic inflammation // *J Allerg Clin Immun.* – 2025. – Vol. 25. – P. 457–459. DOI: 10.1016/j.jaci.2025.04.017
2. Kuruvilla M.E., Vanijcharoenkarn K., Shih J.A., Lee F.E. Epidemiology and risk factors for asthma // *Resp Med.* – 2019. – Vol. 149. – P. 16–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.01.014
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, No. 10258. – P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Resp Med.* – 2017. – Vol. 5, No. 9. – P. 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
5. Montalbano L., Ferrante G., Montella S., Cilluffo G., Di Marco A., Bozzetto S., Di Palma E., Licari A., Leonardi L., Caldarelli V., Ghezzi M., La Grutta S., Rusconi F. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) Program of Italian Paediatric Respiratory Society (IPRS). Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 6957. DOI: 10.1038/s41598-020-62264-9
6. van den Bemt L., Kooijman S., Linsen V., Lucassen P., Muris J., Slabbers G., Schermer T. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews // *Health Qual Life Outcomes.* – 2010. – Vol. 8. – P. 5. DOI: 10.1186/1477-7525-8-5
7. Alonso J., de Jonge P., Lim C.C., Aguilar-Gaxiola S., Bruffaerts R., Caldas-de-Almeida J.M., Liu Z., O'Neill S., Stein D.J., Viana M.C., Al-Hamzawi A.O., Angermeyer M.C., Borges G., Ciutan M., de Girolamo G., Fiestas F., Haro J.M., Hu C., Kessler R.C., Lépine J.P., Levinson D., Nakamura Y., Posada-Villa J., Wojtyniak B.J., Scott K.M. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma // *J Psy Res.* – 2014. – Vol. 59. – P. 179–188. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.007
8. Chandrasekara S., Wark P. Biologic therapies for severe asthma with persistent type 2 inflammation // *Aust Prescr.* – 2024. – Vol. 47, No. 2. – P. 36–42. DOI: 10.18773/austprescr.2024.015
9. Bush A., Fitzpatrick A.M., Saglani S., Anderson W.C. 3rd, Szefer S.J. Difficult-to-Treat Asthma Management in School-Age Children // *J Allerg Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 10, No. 2. – P. 359–375. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.11.010
10. Rank M.A., Oppenheimer J.J. Asthma biologics: Underuse, overuse, and best use? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 122, No. 4. – P. 358–359. DOI: 10.1016/j.anai.2018.12.016
11. Lefebvre P., Duh M.S., Lafeuille M.H., Gozalo L., Desai U., Robitaille M.N., Albers F., Yancey S., Ortega H., Forshag M., Lin X., Dalal A.A. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma // *J Allerg Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 1488–1495. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.046
12. Kachroo P., Stewart I.D., Kelly R.S., Stav M., Mendez K., Dahlin A., Soeteman D.I., Chu S.H., Huang M., Cote M.,

- Knihtilä H.M., Lee-Sarwar K., McGeachie M., Wang A., Wu A.C., Virkud Y., Zhang P., Wareham N.J., Karlson E.W., Wheelock C.E., Clish C., Weiss S.T., Langenberg C., Lasky-Su J.A. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma // *Nature Med.* – 2022. – Vol. 28, No. 4. – P. 814–822. DOI: 10.1038/s41591-022-01714-5
13. Price D.B., Trudo F., Voorham J., Xu X., Kerkhof M., Ling Zhi Jie J., Tran T.N. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study // *J Asthma Allergy.* – 2018. – Vol. 11. – P. 193–204. DOI: 10.2147/JAA.S176026
  14. Mukhopadhyay S., Seddon P., Earl G., Wileman E., Symes L., Olden C., Alberti C., Bremner S., Lansley A., Palmer C.N., Beydon N. How can we optimise inhaled beta2 agonist dose as 'reliever' medicine for wheezy pre-school children? Study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* – 2016. – Vol. 17, No. 1. – P. 541. DOI: 10.1186/s13063-016-1437-7
  15. Hoch H.E., Anderson W.C. III, Szeffler S.J. Kendig and chernick's disorders of the respiratory tract in children, 9th ed; Missouri: Elsevier Publishing. – 2019. DOI:10.1016/C2011-0-05011-1
  16. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K., Doi S., Yamaguchi K., Katsunuma T., Kurihara K., Teramoto T., Sugai K., Nambu M., Hoshioka A., Yoshihara S., Sato N., Seko N., Nishima S. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma // *Allergolog Inter.* – 2017. – Vol. 66, No. 1. – P. 106–115. DOI: 10.1016/j.alit.2016.06.004
  17. Licari A., Castagnoli R., Denicolò C., Rossini L., Seminara M., Sacchi L., Testa G., De Amici M., Marseglia G.L. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience // *Curr Respir Med Rev.* – 2017. – Vol. 13, No. 1. – P. 36–42. DOI: 10.2174/1573398X13666170426094536
  18. Caminiti L., Galletta F., Foti Randazzese S., Barraco P., Passanisi S., Gambadauro A., Crisafulli G., Valenzise M., Manti S. Early Assessment of Efficacy and Safety of Biologics in Pediatric Allergic Diseases: Preliminary Results from a Prospective Real-World Study // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 170. DOI: 10.3390/children11020170
  19. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A., Gruchalla R.S., Kattan M., Kercksmar C.M., Khurana Hershey G., Kim H., Lebeau P., Liu A.H., Szeffler S.J., Teach S.J., West J.B., Wildfire J., Pongracic J.A., Gern J.E. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma // *Am J Resp Critic Care Med.* – 2017. – Vol. 196, No. 8. – P. 985–992. DOI: 10.1164/rccm.201701-01200C
  20. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A., Gern J.E., Togias A., Busse W.W. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab // *J Aller Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141, No. 5. – P. 1735–1743.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
  21. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J. Jr, Calatroni A., Wildfire J.J., Gergen P.J., Cohen R.T., Pongracic J.A., Kercksmar C.M., Khurana Hershey G.K., Gruchalla R.S., Liu A.H., Zoratti E.M., Kattan M., Grindle K.A., Gern J.E., Busse W.W., Szeffler S.J. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations // *J Aller Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136, No. 6. – P. 1476–1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
  22. Kulus M., Hébert J., Garcia E., Fowler Taylor A., Fernandez Vidaurre C., Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26, No. 6. – P. 1285–1293. DOI: 10.1185/03007991003771338
  23. Sonnenberg-Riethmacher E., Mieke M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 722170. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722170
  24. Anderson W.C., Szeffler S.J. New and future strategies to improve asthma control in children // *J Aller Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136, No. 4. – P. 848–859. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.007
  25. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martincova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med.* – 2018. – Vol. 378, No. 26. – P. 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
  26. Bacharier L.B., Maspero J.F., Katelaris C.H., Fiocchi A.G., Gagnon R., de Mir I., Jain N., Sher L.D., Mao X., Liu D., Zhang Y., Khan A.H., Kapoor U., Khokhar F.A., Rowe P.J., Deniz Y., Ruddy M., Laws E., Patel N., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Amin N., Mannent L.P., Lederer D.J., Hardin M.; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma // *New Eng J Med.* – 2021. – Vol. 385, No. 24. – P. 2230–2240. DOI: 10.1056/NEJMoa2106567
  27. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma // *New Eng J Med.* – 2018. – Vol. 378, No. 26. – P. 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
  28. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., Pirozzi G., Staudinger H., Eckert L., Joish V.N., Amin N., Maroni J., Rowe P., Graham N.M.H., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma // *J Aller Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 142, No. 1. – P. 171–177. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
  29. Starrenburg M.E., Bel Imam M., Lopez J.F., Buergi L., Nguyen N.T., Nouwen A.E.M., Arends N.J.T., Caspers P.J., Akdis M., Pasmans S.G.M.A., van de Veen W. Dupilumab treatment decreases MBC2s, correlating with reduced IgE levels in pediatric atopic dermatitis // *J Aller Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 154, No. 5. – P. 1333–1338.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.06.023
  30. Boguniewicz M., Sher L.D., Paller A.S., Arkwright P.D., Yoshihara S., Chen Z., Shah P., Marco A.R. Dupilumab is Efficacious in Young Children with Atopic Dermatitis Regardless of Type 2 Comorbidities // *Advances in Therapy.* – 2024. – Vol. 41, No. 12. – P. 4601–4616. DOI: 10.1007/s12325-024-02998-4
  31. Domínguez-Sosa M.S., Cabrera-Ramírez M.S., Marrero-Ramos M.D.C., Dávila-Quintana D., Cabrera-López C., González Cuervo H., Benítez Del Rosario J.J., Carrillo-Díaz T. Efficacy of dupilumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps and concomitant asthma in biologic-naive and biologic-pretreated patients // *Ann Int Med.* – 2024. – Vol. 56, No. 1. – P. 2411018. DOI: 10.1080/07853890.2024.2411018

32. Szefer S.J., Roberts G., Rubin A.S., Zielen S., Kuna P., Alban O., Anzures-Cabrera J., Chen Q., Holweg C.T.J., Kaminski J., Putnam W.S., Matthews J.G., Kamath N. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS) // *Clin Transl Allergy*. – 2022. – Vol. 12, No. 7. – P. e12176. DOI: 10.1002/ct2.12176
33. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., Bateman E.D., Kopecky P., Paggiaro P., Yokoyama A., Olsson J., Gray S., Holweg C.T., Eisner M., Asare C., Fischer S.K., Peng K., Putnam W.S., Matthews J.G. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Lancet Resp Med*. – 2016. – Vol. 4, No. 10. – P. 781–796. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
34. Brightling C.E., Chaney P., Leigh R., O'Byrne P.M., Korn S., She D., May R.D., Streicher K., Ranade K., Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial // *Lancet Resp Med*. – 2015. – Vol. 3, No. 9. – P. 692–701. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00197-6
35. Abrams E.M., Becker A.B., Szefer S.J. Current State and Future of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma in Children // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. – 2018. – Vol. 31, No. 3. – P. 119–131. DOI: 10.1089/ped.2018.0901
36. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J.F., O'Brien C., Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // *Lancet Resp Med*. – 2015. – Vol. 3, No. 5. – P. 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
37. Hom S., Pisano M. Reslizumab (Cinqair): An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype // *P T*. – 2017. – Vol. 42, No. 9. – P. 564–568.
38. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G.T., Busse W.W., Barker P., Sproule S., Gilmartin G., Werkström V., Aurivillius M., Goldman M.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, No. 10056. – P. 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
39. Gupta A., Pouliquen I., Austin D., Price R.G., Kempford R., Steinfeld J., Bradford E.S., Yancey S.W. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma // *Pediatr Pulmonol*. – 2019. – Vol. 54, No. 12. – P. 1957–1967. DOI: 10.1002/ppul.24508
40. Lim Y.T., Williams T.C., Langley R.J., Weir E. Mepolizumab in children and adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: a single Center experience // *J Asthma*. – 2024. – Vol. 61, No. 8. – P. 793–800. DOI: 10.1080/02770903.2024.2303767
41. Pavord I., Chan R., Brown N., Howarth P., Gilson M., Price R.G., Maspero J. Long-term safety of mepolizumab for up to 10 years in patients with severe asthma: open-label extension study // *Ann Int Med*. – 2024. – Vol. 56, No. 1. – P. 2417184. DOI: 10.1080/07853890.2024.2417184
42. Golebski K., van Tongeren J., van Egmond D., de Groot E.J., Fokkens W.J., van Drunen C.M. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps // *PLOS One*. – 2016. – Vol. 11, No. 4. – P. e0152808. DOI: 10.1371/journal.pone.0152808
43. Ebina-Shibuya R., Leonard W.J. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond // *Nature Rev Immunol*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 24–37. DOI: 10.1038/s41577-022-00735-y
44. Krabbendam L., Bal S.M., Spits H., Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells // *Immunol Rev*. – 2018. – Vol. 286, No. 1. – P. 74–85. DOI: 10.1111/imir.12708
45. Menzies-Gow A., Ponnambal S., Downie J., Bowen K., Hellqvist Å., Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma // *Resp Res*. – 2020. Vol. 21, No. 1. – P. 279. DOI: 10.1186/s12931-020-01541-7
46. Corren J., Parnes J.R., Wang L., Mo M., Roseti S.L., Griffiths J.M., van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med*. – 2017. – Vol. 377, No. 10. – P. 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064
47. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., Chupp G., Israel E., Wechsler M.E., Brightling C.E., Griffiths J.M., Hellqvist Å., Bowen K., Kaur P., Almqvist G., Ponnambal S., Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med*. – 2021. – Vol. 384, No. 19. – P. 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
48. Shinkai M., Ebisawa M., Fukushima Y., Takeuchi S., Okada H., Tokiyo T., Hayashi N., Takikawa M., Colice G., Almqvist G. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study // *J Asthma*. – 2023. – Vol. 60, No. 3. – P. 616–624. DOI: 10.1080/02770903.2022.2082309
49. O'Byrne P.M., Panettieri R.A. Jr, Taube C., Brindicci C., Fleming M., Altman P. Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 78. – P. 102184. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102184
50. Gauvreau G.M., Hohlfeld J.M., FitzGerald J.M., Boulet L.P., Cockcroft D.W., Davis B.E., Korn S., Kornmann O., Leigh R., Mayers I., Watz H., Grant S.S., Jain M., Cabanski M., Pertel P.E., Jones I., Lecot J.R., Cao H., O'Byrne P.M. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eceralmab, blocks responses to allergen in mild asthma // *Eur Resp J*. – 2023. – Vol. 61, No. 3. – P. 2201193. DOI: 10.1183/13993003.01193-2022
51. Clark V.L., Gibson P.G., McDonald V.M. The Patients' Experience of Severe Asthma Add-On Pharmacotherapies: A Qualitative Descriptive Study // *J Asthma Allergy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 245–258. DOI: 10.2147/JAA.S296147
52. de Graaff M.B., Bendien S.A., van de Bovenkamp H.M. 'Like a fish on dry land': an explorative qualitative study into severe asthma and the impact of biologicals on patients' everyday life // *J Asthma*. – 2022. – Vol. 59, No. 5. – P. 980–988. DOI: 10.1080/02770903.2021.1888976
53. Plank P.M., Hinze C.A., Campbell V., Konwert S., Welte T., Drick N., Kayser M.Z., Suhling H., Fuge J. Relationship Between the Response to Antibody Therapy and Symptoms of Depression and Anxiety Disorders in Patients with Severe Asthma // *J Asthma Allergy*. – 2023. Vol. 16. – P. 421–431. DOI: 10.2147/JAA.S403296

**АВТОРЫ**

**Матевосова Милана Сергеевна** – студент лечебного факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-0324-7933. E-mail: milalean2001@gmail.com

**Агапитов Леонид Игоревич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5562-6594. E-mail: lagapitov@rambler.ru

**Аверина Ирина Анатольевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий педиатрическим отделением КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0000-0002-8713-5017. E-mail: iradoc77@mail.ru

**Соколова Ирина Викторовна** – заместитель руководителя по медицинской части КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0001-9461-8199. E-mail: irina.sokir@yandex.ru

**Зотова Светлана Васильевна** – заведующий детской поликлиникой КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0001-0905-1627. E-mail: zotovasv77@gmail.com

**Черниговский Роман Андреевич** – преподаватель кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; врач-педиатр педиатрического отделения КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0003-3828-5670. E-mail: gjgjgj26gjgjgj@gmail.com



