

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

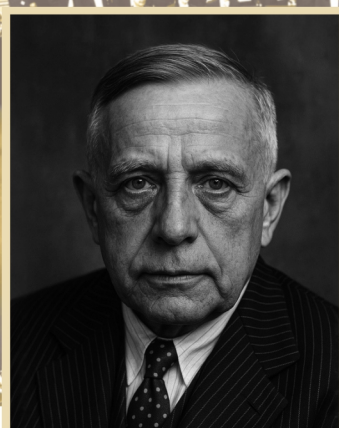
РЕЦЕПТ

2026, том 29, № 2

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2026 Volume 29 Number 2



Отто Варбург
(1883—1970)



Немецкий биохимик, врач и физиолог. Вывел гипотезу о том, что нарушение или прерывание функции митохондрий в раковых клетках — основная причина роста рака, и заключил, что опухолевые клетки чаще используют анаэробный путь метаболизма глюкозы, а нормальные клетки трансформируются в злокачественные из-за недостатка кислорода. Его работы значительно расширили представления о механизме окислительно-восстановительных процессов в живой клетке.

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



9 771993 488007

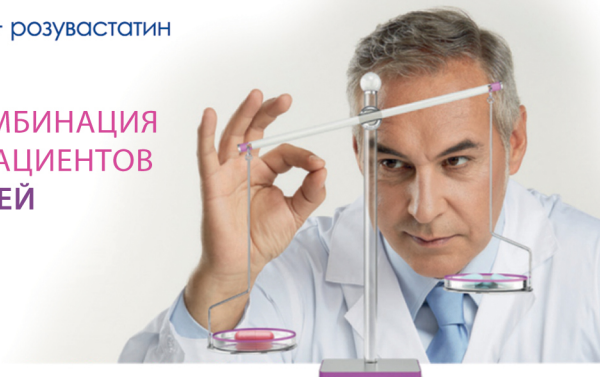


ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ЭКВАМЕР®

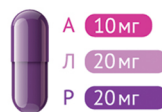
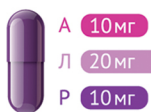
амлодипин + лизиноприл + розувастатин

ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина¹⁻³
- Благоприятный профиль безопасности³
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему одной капсулы вместо трех таблеток⁴
- Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений⁴
- Доступен без рецепта⁵



1. Общая характеристика лекарственного препарата ЛП-№001991 - ГП-ВУ от 24.08.2023.

2. Карпов Ю. А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов // Кардиология. - 2015. - № 55(9). - С. 10-15.

3. Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов - эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // РМЖ. 2015. № 27. С. 1580-1583.

4. G. Mancia et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.

5. Постановление МЗ РБ от 18 августа 2025 года №82 «О внесении изменений в постановление МЗ РБ от 10 апреля 2019 г. №27»

1 капсула 1 раз в день

УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА, УДОБСТВО ПАЦИЕНТА



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) в Республике Беларусь,
г. Минск, пр. Победителей, 5-505, тел./факс +375 17 215-25-21, e-mail: belgedeon@gedeon.by

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОТИВОПОКАЗАН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

КОГДА НАСТИГЛА **ДИАРЕЯ**, РЕШАЙ ПРОБЛЕМУ КОМПЛЕКСНО!

- 1** ПОМОГАЕТ
остановить диарею
- 2** ВЫВОДИТ
бактерии и вирусы из кишечника
- 3** ВОССТАНАВЛИВАЕТ
слизистую кишечника



M
MAYOLY
Taking your care to heart

смекта®

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ДИАРЕИ У ВЗРОСЛЫХ
И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 2 ЛЕТ (В ДОПОЛНЕНИЕ
К ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАЦИИ)

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ
И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется применять при беременности и в период кормления грудью. Производитель: Боф ур Ипсен Индастри. Франция.

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2026, том 29, № 2

2026 Volume 29 Number 2

Основен в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

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

Адрес редакции:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: recipe@recipe.by

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

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

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 24.04.2026
Формат 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 500 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2026
© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2026

Belarus

The journal is registered

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

Founders:

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

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: recipe@recipe.by

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Commissioning editor Glushuk V.

Head of advertising and marketing department Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Subscription

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

In electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

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

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 24.04.2026
Format 70x100 $\frac{1}{16}$ (165x240 mm)
Litho
Circulation is 1 500 copies
Order №

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

Главный редактор

Гавриленко Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Заместитель главного редактора

Кожанова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционная коллегия

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

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

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

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

Мартусевич Н. А., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Матвеев В. А., доктор медицинских наук, профессор, Витебский государственный медицинский университет (Витебск)

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

Мохорт Т. В., доктор медицинских наук, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

Романова И. С., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Самойлович Е. О., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (Минск)

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

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

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

Чернуха Т. Н., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

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

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

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

Редакционный совет

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

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

Голубев С. А., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

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

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

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

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

Малькевич Л. А., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

Митьковская Н. П., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент, Минская областная клиническая больница, Республиканский центр детского остеопороза (Минск)

Пристром А. М., доктор медицинских наук, профессор, РНПЦ «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

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

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

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

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

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

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

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

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2026, том 29, № 2

2026 Volume 29 Number 2

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Russia

Журнал зарегистрирован

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

The journal is registered

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Адрес редакции и издателя:

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

Editorial and Publisher Address:

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

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Подписка

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

Subscription

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

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

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Подписано в печать: 24.04.2026

Дата выхода в свет: 30.04.2026

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

+16

Sent for the press 24.04.2026

Release date 30.04.2026

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

Litho

+16

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

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

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

Printed in printing house

© «Рецепт»

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

© "Prescription"

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

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2026

Editor-in-chief

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

Deputy Editor-in-chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

Natalia A. Martusevich, Candidate of Medical Sciences, Associate
Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vladimir A. Matveyev, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Vitebsk State Medical University (Vitebsk)

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

Tatyana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Irina S. Romanova, Candidate of Medical Sciences, Belarusian State
Medical University (Minsk)

Elena O. Samoylovich, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology
and Microbiology (Minsk)

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

Vadim E. Sushynsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel –
Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Tatyana N. Chernukha, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Scientific and Practical Center of Neurology
and Neurosurgery (Minsk)

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

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

Lyudmila V. Yakubova, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic
Therapy, Grodno State Medical University (Grodno)

Editorial Council

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

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

Sergey A. Golubev, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Lyudmila A. Zhilevich, Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining
of Healthcare Personnel – Belarusian State Medical University (Minsk)

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

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

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

Lyudmila A. Malkevich, Candidate of Medical Sciences, Associate
Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Natalia P. Mitkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Alexander S. Pochkaylo, Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Pediatrician, Minsk Regional Clinical Hospital,
Head of the Republican Center for Pediatric Osteoporosis (Minsk)

Andrey M. Pristrom, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Belarusian
State Medical University (Minsk)

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

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

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

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

Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

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

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

В Республике Беларусь сформирована и активно функционирует система организационных технологий повышения доступности лекарственных средств для обеспечения населения современной медицинской помощью как на стационарном, так и на амбулаторном этапе. К этим технологиям относятся государственная регистрация лекарственных средств, поступательное развитие отечественной фармацевтической промышленности, устойчивая система государственных закупок для обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи и эффективного расходования бюджетных средств, а также стандартизация медицинской помощи путем формирования основанных на принципах доказательной медицины клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний.

Необходимо подчеркнуть, что формулярная система лекарственного обеспечения – ключевой элемент стандартизации медицинских технологий, он служит гарантом адекватной и рациональной фармакотерапии заболеваний, является действенным механизмом эффективного расходования бюджетных средств, в значительной мере позволяет решить задачу по улучшению качества оказания медицинской помощи.

В соответствии со статьей 10 Закона об обращении лекарственных средств, «...лекарственные средства допускаются к реализации и медицинскому применению на территории Республики Беларусь после их государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) или регистрации (подтверждения регистрации) в рамках Евразийского экономического союза...»¹.

С 1 января 2026 года регистрация лекарственных средств для обращения в Республике Беларусь осуществляется как по правилам ЕАЭС, так и по национальным правилам. В нашей стране национальная государственная регистрация осуществляется с 2021 года для стратегически важных лекарственных препаратов². В 2026 году расширен перечень стратегически важных лекарственных препаратов.



¹ Закон Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-3 «О лекарственных средствах» в редакции Закона Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» от 13 мая 2020 г. № 13-3.

² Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 08 октября 2021 г. № 570 «О государственной регистрации стратегически важных лекарственных препаратов» в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 6 июля 2023 г. № 441.

Кроме того, внедрена упрощенная процедура регистрации для препаратов, которые зарегистрированы в странах с жесткой регуляторной системой или Европейским агентством по лекарственным средствам по централизованной процедуре либо являются вакцинами или лекарственными средствами, предназначенными для лечения туберкулеза, гепатита С, ВИЧ-инфекции, и прошли программу преквалификации ВОЗ в соответствии с совместной между ВОЗ/PQT и НРО процедурой оценки и ускорения государственной регистрации фармацевтических препаратов и вакцин, преквалифицированных ВОЗ (от 16 мая 2018 г.).

В 2020 году введена процедура условной регистрации стратегически важных лекарственных препаратов, относящихся к категории лекарственных средств для лечения, медицинской профилактики или диагностики жизнеугрожающих либо тяжелых инвалидизирующих заболеваний или к категории лекарственных средств для лечения орфанных (редких) заболеваний, в том числе при отсутствии иных эффективных методов оказания медпомощи при лечении, профилактике или диагностике заболевания, для которого предназначено лекарственное средство. В случае условной регистрации держатель регистрационного удостоверения продолжает текущие клинические исследования либо проводит новые в целях получения полного объема информации для подтверждения благоприятного соотношения польза – риск, включает в систему управления рисками меры по обеспечению безопасного применения лекарственного средства, проводит пострегистрационные исследования безопасности лекарственного средства, а также принимает иные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного средства.

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 31 декабря 2025 г. № 823 (вступило в силу 10 апреля 2026 г.) «О льготном обеспечении лекарственными средствами и перевязочными материалами»³ утверждено Положение о порядке льготного обеспечения лекарственными средствами и перевязочными материалами и установлен перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение лекарственными средствами, которые выдаются по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств, при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием.

³ Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 31 декабря 2025 г. № 823 «О льготном обеспечении лекарственными средствами и перевязочными материалами».

В 2026 году этот перечень заболеваний дополнен новыми нозологиями:

- B44 Аспергиллез.
- D48.7, J84.81 Лимфангиолейомиоматоз легких.
- D68.6 Другая тромбофилия (антифосфолипидный синдром).
- D76, D76.1, D76.3 Другие уточненные заболевания с вовлечением лимфоретикулярной ткани и ретикулогистиоцитарной системы: семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы; семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы с гипопигментацией: синдром Чедиака – Хигаши, синдром Грисцелли тип 2, синдром Германского – Пудлака типы 2, 10; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; другие гистиоцитозные синдромы.
- E16.1 Другие формы гипогликемии (гиперинсулинизм).
- E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз.
- E70.2 Нарушения обмена тирозина.
- E72.3 Нарушения обмена лизина и гидроксизина. Глутаровая ацидемия 1-го типа.
- Q85.0 Нейрофиброматоз, плексиформная нейрофиброма.
- H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии (пигментный ретинит).
- Q85.1 Туберозный склероз.
- K73.8 Аутоиммунный гепатит.
- M08.2 Юношеский артрит с системным началом.
- M33.0 Юношеский дерматомиозит.
- M33.2 Полимиозит.
- M35.1 Другие перекрестные синдромы.
- O99.1 Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период.

Среди этих заболеваний, например, врожденный гиперинсулинизм – наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина В-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию персистирующих гипогликемических состояний. В Республике Беларусь зарегистрированы 12 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом.

Включение данной нозологии в перечень необходимо для обеспечения пациентов на амбулаторном этапе лекарственными препаратами, применяемыми для лечения гиперинсулинемических гипогликемических состояний, одним из эффектов которых является быстрое дозозависимое повышение уровня глюкозы в крови в основном из-за ингибирования высвобождения инсулина и экстрапанкреатического эффекта.

Нарушения минерально-костного обмена вследствие вторичного гиперпаратиреоза (E21.1) являются одной из ведущих причин патологических переломов и сердечно-сосудистых осложнений вследствие избыточной кальцификации сосудов у пациентов с хронической болезнью почек, что ведет к дополнительной инвалидизации и смертности у таких пациентов. Лекарственное средство цинакальцет – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг – относится к группе кальцимитетиков, которая входит в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями паращитовидных желез (взрослое население)», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июня 2021 г. № 85, и в клинический протокол «Лечение осложнений, связанных с хронической болезнью почек 5-й стадии у пациентов (взрослое население), находящихся на различных видах хронического диализа», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 августа 2021 г. № 93. В назначении кальцимитетиков нуждаются до 650 пациентов.

Включение в перечень заболеваний аспергиллеза (B44.0 Инвазивный легочный аспергиллез; B44.1 Другие формы легочного аспергиллеза; B44.2 Тонзиллярный аспергиллез; B44.7 Диссеминированный аспергиллез; B44.8 Другие виды аспергиллеза; B44.9 Аспергиллез неуточненный) вызвано тем, что грибковая инфекция требует длительного (от нескольких месяцев до нескольких лет) непрерывного лечения противогрибковыми препаратами. Отсутствие патогенетического лечения или нарушение его непрерывности вызывает распространение инфекции, приводя к необходимости хирургического лечения и тяжелой инвалидизации. Частота встречаемости инвазивного аспергиллеза, по данным медицинской литературы, составляет около 20 случаев на 1 миллион населения в год.

Заболевания комплекса туберозного склероза – лимфангиолейомиоматоз легких и туберозный склероз – представляют собой орфанную патологию с прогрессирующим течением, осложняющимся развитием дыхательной недостаточности. При отсутствии патогенетической терапии альтернативным является хирургическое лечение – трансплантация легких. Введение данных позиций в постановления обусловлено необходимостью бесплатного лекарственного обеспечения пациентов с тяжелым, генетически детерминированным заболеванием из группы факоматозов с широким спектром клинических проявлений, сопровождающимся развитием в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный

тракт, эндокринную и костную системы, множественных доброкачественных опухолей (гамартом), имеющих прогрессирующее течение и ведущих к нарушению функции органов, инвалидизации пациентов и развитию фатальных последствий (кровоизлияния в опухоль, геморрагический шок). Согласно международным рекомендациям, для лечения заболеваний комплекса туберозного склероза используют лекарственное средство эверолимус, которое является ингибитором сигнального пути m-TOR и влияет на основное звено патогенеза, что позволяет затормозить прогрессирующий рост опухолей, снизить частоту дорогостоящих операций, улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни у этой категории пациентов. Включение указанных заболеваний в перечень заболеваний позволит обеспечивать пациентов лекарственным препаратом в амбулаторных условиях.

Включено в перечень и заболевание «лекарственный остеопороз». Для лечения тяжелого лекарственного остеопороза применяется лекарственное средство деносуаб, относящееся к клинико-фармакологической группе ингибиторов резорбции костной ткани. В настоящее время введение указанного лекарственного средства осуществляется по заключению врачебного консилиума в стационарных условиях, тогда как внесение заболевания «лекарственный остеопороз» в постановление позволит осуществлять введение препарата в амбулаторных условиях, что уменьшит расходы на оказание медицинской помощи.

Наследственные тромбофилии – генетически обусловленные нарушения системы гемостаза, повышающие риск тромбообразования. Во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с наследственными тромбофилиями физиологические изменения (гиперкоагуляция, сдавление сосудов растущей маткой) многократно увеличивают риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), таких как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, акушерские осложнения: невынашивание беременности, преэклампсия, задержка роста плода, отслойка плаценты. Эти осложнения характеризуются серьезными социальными последствиями, такими как риск материнской и перинатальной смертности, инвалидизация женщин из-за посттромботического синдрома, снижение репродуктивного потенциала населения, увеличение нагрузки на систему здравоохранения и значительные затраты на лечение осложнений (реанимация, хирургические вмешательства, длительная реабилитация), негативное влияние на демографическую ситуацию. Ежегодно в Республике Беларусь регистрируется около 200 беременных женщин

с наследственными тромбофилиями. Для медицинской профилактики ВТЭО, в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика наследственных тромбофилий и медицинская профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у женщин во время беременности, родов, в послеродовом периоде и у их детей», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 апреля 2022 г. № 24, назначаются низкомолекулярные гепарины (дальтепарин, надропарин, эноксапарин) на протяжении всей беременности (в среднем 280 дней) и послеродового периода (42 дня), общая продолжительность проведения медицинской профилактики – 322 дня. Низкомолекулярные гепарины снижают риск ВТЭО, обеспечивают благополучное течение беременности и родов, улучшают исходы беременности и минимизируют затраты на лечение осложнений у женщин из группы высокого риска.

В течение 2023–2025 гг. Республиканской формулярной комиссией (РФК) Министерства здравоохранения проведена большая работа по рассмотрению предложений о включении лекарственных средств в ограничительные перечни – Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) и перечень основных лекарственных средств (ПОЛС). На основании действующих нормативных документов^{4, 5} были проведены: оценка национальных фармакоэпидемиологических данных с целью выявления истинной распространенности особо значимых в социальном (национальном) аспекте заболеваний; экспертиза национальных клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований, оценка реального потребления лекарств, структуры лекарственного обращения и анализ причин несоответствия клиническим протоколам диагностики и лечения как по основным социально значимым, так и по редким заболеваниям; анализ доказательств в медицине для конкретного заболевания; экспертиза международных и национальных клинических руководств и рекомендаций; критический анализ реальной клинической практики; оценка безопасности и переносимости

⁴ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2019 г. № 34 «Об утверждении Инструкции о порядке формирования Республиканского формуляра лекарственных средств» в ред. от 12 сентября 2023 г. № 131.

⁵ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 апреля 2021 г. № 37 «Об утверждении Инструкции о порядке формирования перечня основных лекарственных средств» в ред. от 12 сентября 2023 г. № 132.

лекарственных средств, частоты и причин появления нежелательных реакций; фармакоэкономический анализ стоимости нежелательных реакций (стоимость лечения самой нежелательной реакции, стоимость смены терапии, стоимость продления лечения, оценка качества жизни).

На основании результатов деятельности РФК обновлены: РФЛС, который утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 марта 2026 г. № 22⁶, и перечень основных лекарственных средств, который утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 марта 2026 г. № 23⁷.

На основании приложения 1 к постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 31 декабря 2025 г. № 823 «О льготном обеспечении лекарственными средствами и перевязочными материалами» включены в таблицу 2 ПОЛС 12 новых заболеваний с указанием фармакотерапевтических групп лекарственных средств для обеспечения пациентов с этими заболеваниями бесплатно в амбулаторных условиях⁸.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 января 2024 г. № 19 «О порядке обеспечения граждан Республики Беларусь лекарственными средствами, не включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств»⁹ утверждено Положение о порядке обеспечения граждан Республики Беларусь при оказании медицинской помощи по жизненным показаниям в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, за счет средств республиканского и (или) местных бюджетов иными лекарственными средствами. Важно отметить, что в новой редакции этого постановления (от 12 августа 2025 г. № 75) включено

⁶ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 марта 2026 г. № 22 «Об установлении Республиканского формуляра лекарственных средств».

⁷ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 марта 2026 г. № 23 «О перечне основных лекарственных средств».

⁸ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 марта 2026 г. № 23 «О перечне основных лекарственных средств».

⁹ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 января 2024 г. № 19 «О порядке обеспечения граждан Республики Беларусь лекарственными средствами, не включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств» в редакции от 12 августа 2025 г. № 75.

125 нозологических единиц заболеваний при оказании медицинской помощи по жизненным показаниям, при которых граждане Республики Беларусь в случае доказанной неэффективности или непереносимости лекарственных средств, включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, обеспечиваются за счет средств республиканского и (или) местных бюджетов иными лекарственными средствами.

Таким образом, организационные технологии рационального применения лекарственных средств, в том числе формулярная система, встраиваются в стратегию развития медицины 5П, утвержденную в рамках Государственной программы социально-экономического развития Беларуси на 2026–2030 гг. Медицина 5П (персонализированная медицина, предиктивная медицина, превентивная медицина, позитивная медицина, партисипативная медицина) предлагает инновационный взгляд на здравоохранение, который заключается в предупреждении заболеваний, активной профилактике и ориентации на потребности пациента. Реализация стратегии медицины 5П направлена на переход от традиционного подхода к лечению болезней к долгосрочному поддержанию здоровья с использованием современных методов прогнозирования и превентивных мер для предотвращения заболеваний с помощью инновационных технологий и индивидуального подхода к каждому пациенту и с вовлечением пациента в процесс лечения.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Мегасеф

ЦЕФУРОКСИМ

Единственный цефалоспорин
в 2-х формах выпуска

таблетки 250 мг №10
таблетки 500 мг №10, №14
в форме пролекарства

+

инъекции 750мг/ флакон
+ ампула вода для инъекций 6 мл

=

ИДЕАЛЬНАЯ СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ

**СТАРТ терапии
– СТОП инфекции!**



Сефпотек

Цефподоксим проксетил 200 мг

№10 (2 блистера по 5 таблеток)

Первый цефподоксим
в Беларуси
с 2013 года



**Сефпотек —
выбор экспертов!**

Сефпотек 200мг
Цефподоксим

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Пероральный цефалоспорин III поколения

Rp: Sefpotec 200mg
D.t.d. №10, №15, №20
in tab.

S.: По 1 таблетке 2 раза
в день во время еды.

**Форма пролекарство
– без воздействия
на нормальную
кишечную флору**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Препараты Мегасеф и Сефпотек следует назначать беременным женщинам только тогда, когда польза превосходит потенциальный риск.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYII MU TICARET ANONIM SIRKETI»

По адресу: ул. Заслонова, 10, 220049, Минск, Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by, www.nobel.by


NOBEL

Оригинальные исследования

*Михайловский А.Л.,
Гринкевич М.В.*
Психологическая готовность
студентов-медиков к действиям
в чрезвычайных ситуациях:
результаты эмпирического
исследования 169

*Базина И.Б., Козырев О.А.,
Магомедбекова Д.С.,
Брулева Е.В., Павлова М.В.*
Особенности течения инфаркта
миокарда 2-го типа (без признаков
обструкции коронарных артерий) 175

Гринкевич М.В., Калинин А.Л.
Связь степени фиброза печени
с показателями кардиометаболического
риска у пациентов с метаболически
ассоциированной жировой болезнью
печени 183

*Якубцевич Р.Э., Мысливец И.А.,
Якубцевич А.Р.*
Опыт применения максимальных
доз фосфомицина в интенсивной
терапии – плюсы и минусы 191

*Богущ Л.С., Асташонок А.Н.,
Рузанов Д.Ю., Степук Т.Ю.,
Полещук Н.Н., Богданович Н.И.,
Слизень В.В.*
Морфологические характеристики
вирулентных штаммов нетуберкулезных
микобактерий в сопоставлении
с клиническими проявлениями
микобактериозов легких 203

Обзоры. Лекции

Мацкевич С.А., Романова И.С., Чак Т.А.
Проблемные вопросы
назначения прямых оральных
антикоагулянтов 220

*Силивончик Н.Н., Якубчик Т.Н.,
Буглова А.Е., Сухих Ж.Л.*
Цитопротекция
желудочно-кишечного тракта 229

Тябут Т.Д.
Топические НПВС:
все ли мы о них знаем? 239

Еременко Ю.Е.
Фитотерапия ОРС:
от традиций к доказательной базе
(обзор клинических рекомендаций) 254

Антонович Ж.В.
Ключевые ошибки
в лечении кашля
и возможные заблуждения 263

*Чак Т.А., Романова И.С.,
Кожанова И.С., Мацкевич С.А.,
Саленкова О.В., Ткаченко Н.А.*
Хроническая обструктивная
болезнь легких: эволюция
национальных и международных
подходов фармакотерапии 276

Клинический случай

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.
Внебольничная пневмония,
ассоциированная с абсцессом печени:
клинический случай 284

Original Research

Mikhailovsky A., Grinkevich M.
 Psychological Readiness
 of Medical Students for Actions
 in Emergency Situations:
 Results of an Empirical Study 170

*Bazina I., Kozyrev O.,
 Magomedbekova D.,
 Bruleva E., Pavlova M.*
 Features of the Course of Type 2
 Myocardial Infarction
 (without Signs of Obstruction
 of the Coronary Arteries) 176

Grinkevich M., Kalinin A.
 Association between Liver Fibrosis
 Stage and Cardiometabolic
 Risk Parameters in Patients
 with Metabolic Dysfunction-Associated
 Steatotic Liver Disease 184

*Yakubtsevich R.,
 Myslivets I., Yakubtsevich A.*
 Experience with Using Maximum
 Doses of Phosphomycin in Intensive Care –
 Pros and Cons 192

*Bogush L., Astashonok A.,
 Ruzanov D., Stepuk T., Poleshchuk N.,
 Bogdanovich N., Slizen V.*
 Morphological Characteristics
 of Virulent Strains of Non-Tuberculous
 Mycobacteria in Relation to Clinical
 Manifestations of Non-Tuberculosis
 Pulmonary Disease 204

Reviews and Lectures

Matskevich S., Romanova I., Chak T.
 Problematic Issues of Prescribing
 Direct Oral Anticoagulants 220

*Silivonchik N., Yakubchik T.,
 Buhlova H., Sukhikh Z.*
 Cytoprotection
 of the Gastrointestinal Tract 230

Tyabut T.
 Topical NSAIDs:
 How Much Do We Really Know? 240

Yaromenka Yu.
 Phytotherapy for ARS:
 from Traditions to the Evidence Base
 (a Review of Clinical Guidelines) 255

Antanovich Zh.
 Key Mistakes in Cough Treatment
 and Possible Misconceptions 263

*Chak T., Romanova I.,
 Kozhanova I., Matskevich S.,
 Salenkova O., Tkachenko N.*
 Chronic Obstructive
 Pulmonary Disease: Evolution
 of National and International
 Approaches to Pharmacotherapy 277

Clinical Case

Kalenchik T., Kabak S.
 Community-Acquired Pneumonia
 Associated with Liver Abscess:
 a Case Report 285

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.008>
УДК 159.9:614.88:616-089(476.2)



Михайловский А.Л., Гринкевич М.В.✉

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Психологическая готовность студентов-медиков к действиям в чрезвычайных ситуациях: результаты эмпирического исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста – Гринкевич М.В.; статистическая обработка данных, анализ результатов, редактирование статьи – Михайловский А.Л. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Подана: 01.12.2025

Принята: 12.03.2026

Контакты: msanina17@mail.ru

Резюме

Введение. В условиях роста числа чрезвычайных ситуаций (ЧС) психологическая готовность медицинских работников становится критически важным компонентом профессиональной компетентности, особенно для студентов-медиков, находящихся на этапе формирования профессиональных качеств.

Цель. Выявить уровень и ключевые компоненты психологической готовности студентов-медиков к действиям в условиях ЧС и оценить эффективность коррекционных мероприятий.

Материалы и методы. Проведено одноэтапное поперечное исследование с использованием анкетирования и психодиагностического тестирования (шкала Спилбергера – Ханина, опросник Кеттелла) 245 студентов 3-го курса лечебного факультета ГомГМУ. В рамках формирующего эксперимента 25 студентов группы риска прошли цикл психологических тренингов.

Результаты. Установлено, что 62,7% респондентов обладают высокой теоретической подготовкой, однако эмпирическая готовность низкая: 30% не готовы к действиям при угрозе собственной жизни, 53,3% испытывают дискомфорт при виде травм, 32,6% отмечают снижение точности действий в стрессе. Выделена группа риска (18,7%) с повышенной тревожностью, соматизацией и деструктивными копинг-стратегиями. Коррекционные тренинги привели к достоверному ($p < 0,01$) снижению ситуативной и личностной тревожности и повышению стрессоустойчивости.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной психологической готовности студентов-медиков к работе в условиях ЧС и подтверждают эффективность целенаправленных тренингов для ее развития. Результаты обосновывают необходимость интеграции психолого-педагогического сопровождения и симуляционных методов в образовательный процесс медицинских вузов.

Ключевые слова: психологическая готовность, чрезвычайные ситуации, студенты-медики, стрессоустойчивость, тревожность, психологический тренинг

Mikhailovsky A., Grinkevich M.✉
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Psychological Readiness of Medical Students for Actions in Emergency Situations: Results of an Empirical Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data collection and processing, manuscript drafting – Grinkevich M.; statistical data processing, analysis and interpretation of results, manuscript editing – Mikhailovsky A. All authors approved the final version of the manuscript prior to submission.

Submitted: 01.12.2025

Accepted: 12.03.2026

Contacts: msanina17@mail.ru

Abstract

Introduction. In the context of the increasing number of emergency situations, the psychological readiness of medical workers becomes a critical component of professional competence, especially for medical students who are at the stage of forming professional qualities.

Purpose. To identify the level and key components of psychological readiness of medical students for actions in emergency situations and to evaluate the effectiveness of corrective measures.

Materials and methods. A one-stage cross-sectional study was conducted using questionnaires and psychodiagnostic testing (Spielberger – Khanin scale, Cattell's questionnaire) among 245 third-year students of the Medical Faculty of Gomel State Medical University. Within the framework of a formative experiment, 25 students from the risk group underwent a cycle of psychological trainings.

Results. It was found that 62.7% of respondents have a high level of theoretical training, but empirical readiness is low: 30% are not ready to act under threat to their own lives, 53.3% feel discomfort at the sight of injuries, 32.6% report a decrease in the accuracy of actions under stress. A risk group (18.7%) was identified with increased anxiety, somatization and destructive coping strategies. Corrective trainings led to a significant ($p < 0.01$) reduction in situational and personal anxiety and an increase in stress resistance.

Conclusion. The obtained data indicate insufficient psychological readiness of medical students to work in emergency situations and confirm the effectiveness of targeted trainings for its development. The results justify the need to integrate psychological and pedagogical support and simulation methods into the educational process of medical universities.

Keywords: psychological readiness, emergency situations, medical students, stress resistance, anxiety, psychological training

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная глобальная обстановка характеризуется устойчивой тенденцией к росту числа и масштабов чрезвычайных ситуаций (ЧС) техногенного, природного

и социального характера. Деятельность медицинских работников в очаге ЧС сопряжена с необходимостью принятия быстрых и точных решений под воздействием стресса, работы с массовым наплывом пострадавших, часто в условиях прямой угрозы собственной безопасности [1, 3]. В этих условиях теоретических знаний и практических навыков оказания медицинской помощи оказывается недостаточно, если у специалиста не сформирована психологическая готовность – интегральное состояние, включающее мотивационные, когнитивные, эмоционально-волевые и операциональные компоненты [2].

Особую актуальность проблема психологической готовности приобретает в контексте подготовки студентов-медиков – будущих специалистов, которым предстоит работать в условиях высокой неопределенности и экстремальных психоэмоциональных нагрузок [4, 5]. Несмотря на понимание важности данной проблемы, эмпирических исследований, посвященных оценке конкретных компонентов и уровня данной готовности у белорусских студентов-медиков, недостаточно [6, 7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить уровень и ключевые компоненты психологической готовности студентов-медиков к действиям в условиях ЧС и оценить эффективность коррекционных мероприятий (психологических тренингов), направленных на ее повышение.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты. Проведено одноэтапное поперечное (cross-sectional) исследование с последующим формирующим экспериментом. В исследовании приняли участие 245 студентов 3-го курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет» в возрасте 18–25 лет [8, 9]. Критерии включения: добровольное информированное согласие, обучение на 3-м курсе лечебного факультета. Критерии исключения: не целиком заполненные опросные листы.

Методы исследования. Для сбора данных использовался комплекс взаимодополняющих методов:

1. Анкетирование, направленное на оценку самооценки уровня теоретической и практической подготовленности, а также субъективной готовности к действиям в ЧС.
2. Психодиагностическое тестирование с использованием валидизированных методик: шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, 16-факторный личностный опросник Р. Кеттелла.
3. Формирующий эксперимент: на основании результатов тестирования была выделена группа риска (28 студентов, 18,7% выборки) с низкими показателями стрессоустойчивости (≤ 25 баллов). Из них 25 человек (17 женщин, 8 мужчин) прошли цикл психологических тренингов, направленных на развитие навыков саморегуляции, снижение тревожности и повышение стрессоустойчивости [1, 10].

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013. Применялись методы описательной статистики ($M \pm SD$), корреляционный анализ, критерий χ^2 . Для оценки достоверности различий показателей до и после тренинга использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ уровня психологической готовности. Анализ анкетных данных показал, что 62,7% студентов обладают высокой теоретической подготовкой, а 73,1% считают участие в симуляционных тренингах полезным [12, 13]. Однако эмпирическая психологическая готовность была признана наиболее уязвимым компонентом:

- 63% прошли теоретические тренинги, но лишь 19,3% имеют практический опыт;
- 53,3% студентов испытывают дискомфорт при виде травм (кровь, ожоги, переломы);
- 32,6% отметили снижение точности действий в условиях стресса;
- 77,6% студентов знают стандарты первой помощи, но только 45,9% уверены в их применении в условиях ЧС.

Психологические факторы низкой стрессоустойчивости. На основании базового показателя стрессоустойчивости была выделена группа риска (18,7% выборки), 78,6% которой составили женщины [14]. Сравнительный анализ выявил гендерные различия в группе риска (табл. 1).

Эффективность коррекционных мероприятий. Формирующий эксперимент с участием 25 студентов показал значимые улучшения после прохождения цикла психологических тренингов (табл. 2). Корреляционный анализ показал, что снижение тревожности коррелирует с ростом самоконтроля ($r=-0,68$; $p<0,01$) и стрессоустойчивости ($r=-0,72$; $p<0,01$).

Таблица 1

Сравнительный анализ психологических параметров у женщин и мужчин группы риска до коррекционных мероприятий ($M\pm SD$)

Table 1

Comparative analysis of psychological parameters in high-risk men and women before intervention ($M\pm SD$)

Психологический параметр	Женщины (n=22)	Мужчины (n=6)	Разница
Ситуативная тревожность	42,3±12,1	31,8±8,7	+10,5 ↑
Личностная тревожность	39,6±9,3	28,4±6,2	+11,2 ↑
Соматизация	24,7±6,5	13,3±4,1	+11,4 ↑
Деструктивные стратегии совладания	9,8±3,2	4,2±1,9	+5,6 ↑

Таблица 2

Динамика психологических показателей студентов после прохождения цикла психологических тренингов ($M\pm SD$)

Table 2

Dynamics of psychological parameters in students following a cycle of psychological training sessions ($M\pm SD$)

Показатель	До тренинга	После тренинга	Изменение	p-value
Ситуативная тревожность	37,4±8,2	31,2±7,1	-6,2	0,003
Личностная тревожность	44,3±9,5	36,1±8,3	-8,2	0,001
Стрессоустойчивость	28,6±6,3	34,2±5,8	+5,6	0,008
Самоконтроль	5,2±1,8	5,8±1,5	+0,6	0,028



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило наличие значительного разрыва между теоретической подготовленностью студентов-медиков и их эмпирической психологической готовностью к действиям в условиях ЧС. Высокий процент студентов, испытывающих дискомфорт при виде травм и неуверенность в применении навыков в состоянии стресса, согласуется с данными других исследований, указывающих на дефицит практического опыта и адаптационных ресурсов [15, 16].

Выявление группы риска, характеризующейся повышенной тревожностью, соматизацией и деструктивными копинг-стратегиями, особенно среди женщин, указывает на необходимость дифференцированного подхода в психолого-педагогическом сопровождении [17, 18].

Результаты формирующего эксперимента демонстрируют высокую эффективность целенаправленных психологических тренингов в коррекции выявленных нарушений. Достоверное снижение тревожности и рост стрессоустойчивости подтверждают целесообразность внедрения подобных программ в образовательный процесс медицинских вузов для формирования устойчивых психологических механизмов адаптации к экстремальным условиям [19, 20].

Ограничением исследования является его поперечный дизайн и проведение на базе одного вуза, что требует осторожности при экстраполяции результатов.

■ ВЫВОДЫ

1. Установлен недостаточный уровень эмпирической психологической готовности студентов-медиков к действиям в условиях ЧС при достаточно высокой теоретической подготовке.
2. Выявлена и охарактеризована группа риска с низкой стрессоустойчивостью, для которой характерны повышенная тревожность, соматизация и использование деструктивных стратегий совладания со стрессом.
3. Доказана эффективность коррекционной программы в виде психологических тренингов, выражающаяся в достоверном снижении тревожности и повышении стрессоустойчивости и самоконтроля у студентов группы риска.
4. Полученные данные обосновывают необходимость интеграции в образовательные программы медицинских вузов модулей по развитию психологической готовности, включая симуляционные тренинги и психолого-педагогическое сопровождение, с учетом индивидуальных особенностей студентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grinkevich M. Analysis of the psychological component of readiness of medical students to work in emergency situations and assessment of the effectiveness of corrective measures. *Bulletin of Integrative Psychology*. 2025;38(1):246–249. (in Russian)
2. Zhuravlyova I. Psychological readiness as a factor of professional effectiveness. *Psychology of Labor*. 2020;3:22–29. (in Russian)
3. Agapova E. Psychological stability of the individual in conditions of professional stress. *Bulletin of Psychology and Pedagogy*. 2021;2:45–52. (in Russian)
4. Samusenko L. *Protection of the population and objects from emergency situations. Radiation safety: electronic educational and methodological complex*. Minsk: BGU; 2022. 55 p. (in Russian)
5. Ivanova L. Empathy and communicative competence in the training of medical personnel. *Medical Psychology*. 2022;2:14–20. (in Russian)
6. Kravchenko E. Formation of motivational readiness of medical students. *Bulletin of Pedagogical Sciences*. 2020;5:51–57. (in Russian)
7. Ermakova T. Psychological adaptation of students to professional activity in conditions of uncertainty. *Bulletin of Education and Science*. 2021;4:60–66. (in Russian)

8. Alekseev S. *Psychological readiness for activity in extreme conditions*. Moscow: Nauka; 2020. 176 p. (in Russian)
9. Bogdanov A. Psychological training of specialists for actions in emergency situations. *Life safety*. 2020;6:12–19. (in Russian)
10. Tarasova E. Psychological trainings as a means of increasing stress resistance. *Psychology and health*. 2021;2:48–54. (in Russian)
11. Kozlov A. Psychological aspects of preparing students for actions in emergency situations. *Life safety*. 2023;1:37–44. (in Russian)
12. Petrova E. Psychological stability as a component of professional training. *Bulletin of Higher Education*. 2020;6:40–46. (in Russian)
13. Shcherbatykh Yu. *Psychology of stress resistance*. Moscow: Eksmo; 2020. 240 p. (in Russian)
14. Litvinova N. Psychological diagnosis of stress resistance in students. *Psychological science and education*. 2021;3:73–79. (in Russian)
15. Nikolaeva O. Psychological support of students in conditions of professional stress. *Psychology of education*. 2023;2:30–36. (in Russian)
16. Mikhaylovsky A., Grinkevich M. Study of the readiness of 3rd year students of the educational institution "Gomel State Medical University" to provide medical care in emergency circumstances. *Bulletin of Integrative Psychology*. 2025;38(2):298–301. (in Russian)
17. Belova N. Formation of stress resistance in medical university students. *Medical education and professional development*. 2022;3:28–34. (in Russian)
18. Sidorova M. Psychological readiness of students to provide assistance in emergency situations. *Bulletin of Medical Education*. 2023;1:25–31. (in Russian)
19. Grinkevich M., Fashchenko Ya. The influence of stress on the educational process of 2nd year students of the medical faculty and the faculty of foreign students of the educational institution "Gomel State Medical University". *Bulletin of Integrative Psychology*. 2025;37(1):91–95. (in Russian)
20. Grinkevich M., Radovnya M. Psychological analysis of readiness to provide first aid and medical manipulations of 1st and 2nd year students of the educational institution "Gomel State Medical University". *Bulletin of Integrative Psychology*. 2025;37(1):95–98. (in Russian)

АТОРВАСТАТИН

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ, ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Действующее вещество: аторвастатин (в виде аторвастатина кальция тригидрата) - 10 мг или 20 мг



РЕКОМЕНДУЕМАЯ НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

для взрослых и детей **10 ЛЕТ** и старше составляет **10 МГ** один раз в сутки. Коррекция дозы с интервалом в **4** недели или более. Максимальная доза составляет **80 МГ** 1 раз в сутки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

АТОРВАСТАТИН следует принимать внутрь, запивая водой.

Можно принимать независимо от приема пищи, желательно в одно и то же время.

Уменьшение риска летальности при ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;

Уменьшение риска развития инсульта;

Уменьшение риска подвергнуться операции ревазуляризации и риска развития стенокардии;

Уменьшение риска госпитализации по поводу ХСН;

Уменьшение риска развития стенокардии.

Реклама. Имеются противопоказания (в т.ч. беременность, период лактации) и нежелательные реакции.

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



БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.009>



Базина И.Б. ✉, Козырев О.А., Магомедбекова Д.С., Брулева Е.В., Павлова М.В.
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Особенности течения инфаркта миокарда 2-го типа (без признаков обструкции коронарных артерий)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Базина И.Б. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Козырев О.А. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Магомедбекова Д.С. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Брулева Е.В. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Павлова М.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретацию данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.

Подана: 25.02.2026

Принята: 06.04.2026

Контакты: billy_boss@mail.ru

Резюме

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) – ведущая причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель. Изучить особенности течения ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМбоКА) 2-го типа в сравнении с ИМ 1-го типа.

Материалы и методы. Обследованы лица с острым инфарктом миокарда. Пациенты разделены на 2 группы: основная группа 1 – пациенты с ИМбоКА, группа 2 – пациенты с ИМ со стенозом коронарных артерий (КА) (контроль). Полученные данные каждого пациента внесены в таблицу Excel, проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0.

Результаты. Обследованы 36 пациентов с ИМбоКА (1-я группа) и 53 – со стенозом КА (2-я группа). Проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. В 1-й группе выявлены более низкие значения общего холестерина (ОХС) ($p \leq 0,0005$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p \leq 0,005$) и скорости клубочковой фильтрации ($p \leq 0,005$), более высокий уровень глюкозы ($p \leq 0,05$), получена прямая корреляция между уровнем триглицеридов и фибриногена ($p \leq 0,05$). На коронароангиографии в 1-й группе стеноз левой КА выявлен у 22,2%, тромбоз – у 30,6%. Стеноз правой КА – у 41,7%, тромбоз – у 13,9%. У 16,7% пациентов не выявлено тромбоза и стеноза КА. У 13,9% найден одновременно тромбоз КА и стеноз, у 5,6% – многососудистый стеноз КА. Гипоксию усугубляли анемия (16,7%), фибрилляции предсердий (16,7%), ХОБЛ (44,4%), аортальные пороки (44,4%).

Выводы. Прогноз и профилактика при ИМбоКА зависят от коррекции ФР и воздействия на причины, ведущие к нарушению перфузии и гипоксии миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, дислипидемия, тромбоз коронарных артерий

Bazina I.✉, Kozyrev O., Magomedbekova D., Bruleva E., Pavlova M.
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Features of the Course of Type 2 Myocardial Infarction (without Signs of Obstruction of the Coronary Arteries)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bazina I. – significant contribution to the conception and design of the study, data collection or analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision in terms of significant intellectual content; Kozyrev O. – final approval of the version of the article for publication; Magomedbekova D. – data collection or analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision in terms of significant intellectual content; Bruleva E. – data collection or analysis and interpretation of data, preparation of an article or its critical revision in terms of significant intellectual content; Pavlova M. – significant contribution to the design and design of research, data collection or analysis and interpretation of data, preparation of an article or its critical revision in terms of significant intellectual content.

Submitted: 25.02.2026

Accepted: 06.04.2026

Contacts: billy_boss@mail.ru

Abstract

Introduction. Myocardial infarction (MI) is the leading cause of death from cardiovascular diseases.

Purpose. To study the features of the course of MI without coronary artery obstruction (IMBOK), type 2 in comparison with type 1 MI.

Materials and methods. Patients with acute myocardial infarction were examined. The patients were divided into 2 groups: main group 1 – patients with IBD and group 2 – patients with MI with coronary artery stenosis (control). The data obtained for each patient is entered into an Excel spreadsheet, statistical analysis is performed using the SPSS 20.0 program.

Results. 36 patients with IBD (1 year) and 53 with CA stenosis (2 years) were examined. Statistical analysis was performed using the SPSS 20.0 program. In 1 year, lower values of total cholesterol (OHC) ($p < 0.0005$), low-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.005$) and glomerular filtration rate ($p < 0.005$), higher glucose level ($p < 0.05$), a direct correlation was obtained between the level of triglycerides and fibrinogen ($p < 0.05$). Coronary angiography in 1 gram revealed stenosis of the left SC in 22.2%, thrombosis in 30.6%. Stenosis of the right kidney was 41.7%, thrombosis – 13.9%. Thrombosis and CA stenosis were not detected in 16.7% of patients. CA thrombosis and stenosis were found simultaneously in 13.9%, and multivessel CA stenosis was found in 5.6%. Hypoxia was aggravated by anemia (16.7%), atrial fibrillation (16.7%), COPD (44.4%), and aortic malformations (44.4%).

Conclusion. The prognosis and prevention of IBD depends on the correction of FR and effects on the causes leading to impaired myocardial perfusion and hypoxia.

Keywords: myocardial infarction without coronary artery obstruction, dyslipidemia, coronary artery thrombosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин высокой смертности и инвалидности, несмотря на современные методы лечения и профилактики атеросклероза. В настоящее время особый интерес представляет инфаркт миокарда (ИМ) 2-го типа, или ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМбоКА), выявление причин его развития, особенностей клиники, лабораторной и инструментальной диагностики. По данным литературы, известны такие механизмы ИМбоКА, как спазм коронарных сосудов, их тромбоз или эмболия с последующим спонтанным тромболлизом, частичный разрыв и расслоение коронарной артерии (КА), разрыв атеросклеротической бляшки [1]. Тромбоэмболия в КА нередко развивается на фоне нарушений ритма, постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [2]. Также среди причин ИМ 2-го типа называются аортальные пороки, которые приводят к гемодинамическому дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его перфузии [3]. Диагностика ИМ 2-го типа требует исключения других причин повреждения миокарда. Информация о распространенности, причинах, особенностях течения ИМбоКА в России требует дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности течения инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (2-го типа) в сравнении с инфарктом миокарда 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы пациенты с острым инфарктом миокарда, находящиеся на лечении в отделении неотложной кардиологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. Пациенты разделены на 2 группы: основная группа 1 – пациенты с ИМбоКА, группа 2 – пациенты с ИМ со стенозом коронарных артерий (контроль). Обследования и лечение назначались в соответствии с установленными стандартами. У пациентов 1-й группы были исключены миокардит и тромбоэмболия легочной артерии, приводящие к повышению тропонина. Полученные данные каждого пациента внесены в таблицу Excel, проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 36 пациентов 1-й группы и 53 пациента 2-й группы. В основной группе средний возраст составил 62,5 ($\pm 10,7$) года, во 2-й группе – 60,8 ($\pm 4,8$) года ($p \geq 0,05$).

В основной группе женщин было 13 чел. (36,1%), мужчин – 23 чел. (63,9%). В группе сравнения женщин было 20 чел. (37,7%), мужчин 33 чел. (62,3%) ($p \geq 0,05$).

В 1-й группе СД 2-го типа встречался почти в 2 раза чаще, по сравнению с контролем. Повторный ИМ значительно чаще развивался во 2-й группе пациентов с коронарным стенозом. Анемия и тромбофлебит в анамнезе у пациентов 2-й группы не выявлены.

Среди сопутствующих заболеваний пациентов с ИМбоКА отмечались хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (44,4%), атеросклеротические пороки сердца – аортальный стеноз и недостаточность (44,4%), заболевания желудка и желчного пузыря (19,4%) (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска, осложнения и локализация инфаркта миокарда у пациентов 1-й и 2-й группы

Table 1

Risk factors, complications and location of myocardial infarction in patients of groups 1 and 2

№ п/п	Показатели	Пациенты с ИМ (1-я группа), M(m), n=36	Пациенты ИМ (2-я группа), M(m), n=53
1.	ИМ передней стенки	58,3%	58,5%
2.	ИМ нижней стенки	33,3%	32,0%
3.	ИМ задней и задне-боковой стенки	2,8%	3,8%
4.	Циркулярный ИМ	5,6%	5,7%
5.	Повторный ИМ	5,6%	16,9%
6.	Сахарный диабет 2-го типа	25%	11,3%
7.	Артериальная гипертония	100%	100%
8.	ОНМК в анамнезе	11,1%	7,5%
9.	Кардиогенный шок	5,6%	7,5%
10.	Фибрилляция предсердий	16,7%	16,9%
11.	Желудочковая экстрасистолия	8,3%	9,4%
12.	Синусовая тахикардия	13,9%	15,1%
13.	Анемия нормохромная	16,7%	0
14.	Тромбофлебит в анамнезе	5,6%	0
15.	Гиперлипидемия	32,1%	41,2%

Выявлены более низкие значения ОХ, ХС ЛПНП и СКФ, более высокий уровень глюкозы в 1-й группе пациентов (табл. 2). Среди пациентов с ИМбоКА у 7 чел. (19,4%) выявлена умеренная гипертриглицеридемия.

Проведен анализ коагулограммы пациентов с ИМбоКА (1-я группа). Уровень фибрина составил 1,8 (8,29) г/л, фибриногена 4,4 (1,8) г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 41,1 (17,4) сек. В 1-й группе пациентов найдена прямая корреляция между уровнем ТГ и фибриногена (коэффициент корреляции 0,96; $p \leq 0,05$).

Таблица 2

Биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й группы

Table 2

Biochemical parameters in patients of groups 1 and 2

№ п/п	Показатели	Пациенты с ИМ, 1-я группа (M(m)), n=36	Пациенты с ИМ, 2-я группа (M(m)), n=53	P
1.	Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	4,8 (1,1)	6,5 (1,34)	0,0003
2.	Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ммоль/л	3,1 (0,9)	4,62 (1,3)	0,003
3.	Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ммоль/л	1,4 (0,4)	1,26 (0,3)	0,21
4.	Триглицериды, ммоль/л	1,4 (0,4)	1,53 (0,9)	0,31
5.	Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	52,9 (15,4)	70,6 (12,2)	0,003
6.	Глюкоза, ммоль/л	6,5 (1,9)	5,57 (0,9)	0,02

Уровень креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) составил 33,7 (27,9) нг/мл, что подтверждает некроз миокарда. Тропонин определяли с помощью тест-полосок, во всех случаях тропонин был положительный. Развитие ИМбоКА подтверждалось также данными ЭКГ и наличием зон гипо-/акинеза при эхокардиографическом исследовании.

На коронароангиографии (КАГ) у пациентов с ИМбоКА правый тип кровоснабжения был у 27 чел. (75%), левый – у 2 чел. (5,6%), сбалансированный – у 7 чел. (19,4%). У пациентов 2-й группы также преобладал правый тип кровоснабжения (38 чел. – 71,7%), левый составил 10 человек (18,9%), сбалансированный тип у 5 (9,4%).

В 1-й группе пациентов стеноз левой коронарной артерии (ЛКА) выявлен у 8 чел. (22,2%) и составил 36,2 (12,2) %. Стеноз правой коронарной артерии (ПКА) был у 15 чел. (41,7%) и составил 34,0 (10,0) %. Тромбоз ЛКА при КАГ найден у 11 чел. (30,6%), тромбоз ПКА – у 5 чел. (13,9%). При наличии тромбоза КА выполнялось ЧКВ с местным тромболизом. У 6 пациентов 1-й группы (16,7%) не выявлено ни тромбоза, ни стеноза КА. У 5 чел. (13,9%) был найден одновременный тромбоз КА в сочетании с необструктивным стенозом. У 2 чел. (5,6%) выявлен многососудистый стеноз КА.

В контрольной группе пациентов 22 чел. (41,5%) имели стеноз в бассейне ЛКА, у 20 чел. (37,7%) – в бассейне ПКА, у 11 чел. (20,7%) найден стеноз КА в обоих бассейнах. У 12 чел. (22,6%) отмечалось сочетание стеноза и тромбоза КА. Стеноз КА составил 57,9 (23,3) %.

По результатам ультразвукового доплерографического исследования брахиоцефальных артерий толщина комплекса «интима – медиа» в области бифуркации внутренней сонной артерии (ТКИМ) (мм) у пациентов 1-й группы составила 1,05 (0,12) мм, у пациентов 2-й группы – 1,1 (0,14) мм ($p=0,21$). Атеросклеротический стеноз в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) в 1-й группе был 29,8 (11,0) %, во 2-й группе – 31,2 (12,0). Разница не достоверна.

Выявлены статистически достоверное повышение СДЛА у пациентов основной группы, по сравнению с контролем, а также меньшие размеры ЛП и ТЗСЛЖ (табл. 3).

Таблица 3
Показатели эхокардиографического исследования пациентов с ИМбоКА и ИМ с обструкцией КА
Table 3
Parameters of echocardiographic examination of patients with MIbCA and MI with CA obstruction

№ п/п	Наименование показателя	ИМбоКА, 1-я группа (M(m)), n=36	ИМ со стенозом КА, 2-я группа (M(m)), n=53	P
1.	Фракция выброса левого желудочка (%)	48,0 (5,3)	48,2 (6,5)	0,89
2.	Левое предсердие (ЛП) (см)	4,2 (0,5)	4,6 (0,56)	0,005
3.	Конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) (см)	3,7 (0,6)	3,9 (0,7)	0,22
4.	Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) (см)	5,1 (0,7)	5,3 (0,6)	0,45
5.	Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (см)	1,4 (0,2)	1,4 (0,2)	0,11
6.	Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) (см)	1,2 (0,1)	1,4 (0,3)	0,02
7.	Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)	37,8 (11,7)	30,4 (4,9)	0,001

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ИМбоКА в России, несмотря на недавние решения Европейского общества кардиологов [4] и Американской ассоциации сердца [5], выставляется в качестве рабочего диагноза, требующего исключения других заболеваний и причин, которые привели к гипоксии миокарда и инфаркту.

По данным литературы установлено, что среди пациентов с ИМбоКА больше лиц женского пола, чем в популяции пациентов с обструктивным поражением КА [6]. В нашей работе не выявлено значительных отличий по количеству женщин в основной и контрольной группах. В обеих группах преобладали мужчины. В доступной литературе имеются противоречивые сведения о возрасте и распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при ИМбоКА, в сравнении с ИМ с обструкцией КА [7]. Мы показали отсутствие различий по возрастному критерию. По локализации поражения разницы не выявлено, чаще отмечался повторный ИМ во второй группе пациентов с обструкцией КА (16,9% и 5,6%). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в основной группе значительно чаще отмечался СД 2-го типа (25% и 11,3%), перенесенный ранее инсульт (11,1% и 7,5%), нормохромная анемия (16,7% и 0) и тромбофлебит в анамнезе (5,6% и 0). В литературе указывается на то, что при ИМбоКА реже выявлялась дислипидемия [6]. По нашим данным, уровень ОХ был достоверно ниже в основной группе ($p=0,0003$), по сравнению с контрольной, ниже уровень ХС ЛПНП ($p=0,003$), выше уровень глюкозы ($p=0,02$), ниже СКФ ($p=0,003$). Гиперлипидемия в группе пациентов с ИМбоКА составила 32,1%, в группе пациентов с ИМ с обструкцией КА – 41,2%.

Несмотря на достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с помощью статинов в комбинации с эзетимибом и ингибиторами PCSK9, со снижением до целевых значений показателей ХС ЛПНП, сохраняется так называемый остаточный риск развития коронарных катастроф, связанный в том числе с гипертриглицеридемией [8]. Обнаружена прямая связь между повышенным уровнем ТГ и риском развития ИМ, особенно в сочетании с СД [9]. Среди наших пациентов с ИМбоКА умеренная гипертриглицеридемия отмечалась у 19,4%.

В патогенезе развития ИМбоКА одну из основных ролей играет тромбоз КА, который возникает на фоне разрыва атеросклеротической бляшки или при вазоспазме [10]. При КАГ не всегда удается найти тромб в силу технических возможностей или при возникновении спонтанного тромболизиса. В нашей работе выявлено, что в группе пациентов с ИМбоКА тромбоз ЛКА визуализировался у 11 чел. (30,6%), тромбоз ПКА – у 5 чел. (13,9%). У 6 пациентов (16,7%) не выявлено ни тромбоза, ни стеноза КА. У 5 чел. (13,9%) был найден одновременный тромбоз КА в сочетании с необструктивным стенозом. СД и стойкая гипергликемия ведет к вазоконстрикции и коронароангиоспазму [11]. СД в изученной нами группе пациентов с ИМбоКА составил 25%, в отличие от контрольной группы (11,3%). Гипергликемия также достоверно преобладала в первой группе пациентов (6,5 (1,9) ммоль/л и 5,6 (0,9) ммоль/л; $p=0,02$).

Известно, что ИМбоКА может быть следствием таких состояний, как анемия, тахикардия, при этом нарушается доставка крови к миокарду, возникает гипоксия [12]. Аортальные пороки сердца в совокупности с тахикардиями могут приводить к системным тромбоэмболиям, в том числе в КА [13]. Среди наших пациентов основной группы нормохромная анемия легкой степени выявлена у 16,7%, синусовая

тахикардия – 13,9%, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий – 16,7%, аортальные пороки сердца (стеноз и недостаточность) – 44,4%.

Важным вопросом остается дальнейший прогноз для пациентов, перенесших ИМбоКА. По данным многоцентрового исследования показано, что к факторам неблагоприятного прогноза относятся: СД, АГ, перенесенные ранее ИМ и инсульты, высокий креатинин (низкая СКФ), наличие ХОБЛ [14]. Все эти факторы присутствовали у изученных нами пациентов, а некоторые достоверно преобладали, по сравнению с пациентами контрольной группы при ИМ с обструкцией КА. Это свидетельствует о том, что несмотря на отсутствие выраженного коронарного атеросклероза, пациенты, перенесшие ИМбоКА, требуют особого внимания, коррекции факторов риска, устранения гипоксии различного генеза.

■ ВЫВОДЫ

1. При ИМ без обструкции КА среди факторов риска значительно преобладали АГ (100%), СД (25%), гиперлипидемия (32,1%). Причинами, приводящими к гипоксии, были нормохромная анемия – 16,7%, синусовая тахикардия – 13,9%, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий – 16,7%, ХОБЛ – 44,4%, аортальные пороки – 44,4%.
2. По сравнению с пациентами с ИМ с обструктивным поражением КА, при ИМбоКА достоверно ниже был уровень ОХ, ХС ЛПНП, СКФ, чаще встречались СД и гиперлипидемии. По результатам ЭхоКГ в основной группе пациентов были меньше размеры левого предсердия и выше давление в легочной артерии.
3. В 1-й группе пациентов найдена прямая корреляция между уровнем ТГ и фибриногена (коэффициент корреляции 0,96; $p \geq 0,05$). В связи с современным пересмотром роли ТГ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний можно предположить их вклад в развитие тромбообразования при ИМбоКА.
4. Дальнейший прогноз пациентов, перенесших ИМбоКА, и вторичная профилактика будут зависеть от коррекции традиционных факторов риска, а также от воздействия на другие причины, приводящие к нарушению перфузии и гипоксии миокарда (лечение анемии, аортальных пороков сердца, тахикардии, ХОБЛ).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sherashov A., Shilova A., Pershina E., Shchekochikhin D., Gilyarov M. Myocardial infarction without signs of obstructive atherosclerosis of the coronary arteries. *Cardiology*. 2020;60(3):89–95. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n881> (in Russian)
2. Yakushin S. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MCI) – a fashionable term or a new diagnostic concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):765–773. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773> (in Russian)
3. Lysenko M., Vanyukov A., Poteshkina N. Vasospasm as a cause of type 2 myocardial infarction. Patient management tactics beyond the recommendation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017, 9(149):93–98. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-93-98> (in Russian)
4. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–53.
5. Tamis-Holland J.E., Jneid H., Reynolds H.R., et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–e908.
6. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R.B.J. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70.
7. Hoang C.H., Lazarev P., Maiskov V., Merai I.A., Kobalava J. Myocardial infarction without coronary artery obstruction: modern approaches to diagnosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):881–891. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891> (in Russian)
8. Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B.G., Christoffersen M. Triglyceride-rich remnant lipoproteins are more atherogenic than LDL per particle: is this important? *European Heart Journal*. 2024;44(39):4196–8.

9. Tsygankova O., Apartseva N., Ametov A. Hypertriglyceridemia is a new and important present. *Endocrinology: news, opinions, training.* 2023;12(4):99–111. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-4-99-111 (in Russian)
10. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
11. Lazuko S. iNOS-dependent modulation of coronary vascular tone in experimental diabetes mellitus on the background of preliminary adaptation. *Bulletin of VSMU.* 2020;19(3):30–40. doi: 10.22263/2312-4156.2020.3.30 (in Russian)
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–69.
13. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475–81.
14. Nordenskjöld A.M., Baron T., Eggers K.M., et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol.* 2018;261:18–23.

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.010>
УДК 616.36-008.5-076-06:616.13-004.6-07



Гринкевич М.В.✉, Калинин А.Л.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Связь степени фиброза печени с показателями кардиометаболического риска у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание текста – Гринкевич М.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, научное руководство – Калинин А.Л.

Подана: 20.11.2025

Принята: 12.03.2026

Контакты: msanina17@mail.ru

Резюме

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является системным заболеванием, ассоциированным с высоким кардиометаболическим риском, причем атеросклероз – ведущая причина смертности.

Цель. Оценить взаимосвязь между степенью фиброза печени по шкале FIB-4 и показателями кардиометаболического риска у пациентов с МАЗБП.

Материалы и методы. В одноцентровое поперечное исследование включено 100 пациентов с верифицированной МАЗБП. Проводилась комплексная оценка антропометрических, лабораторных показателей, расчета индекса FIB-4 и ультразвукового сканирования брахиоцефальных артерий.

Результаты. У пациентов с фиброзом F3–F4 по FIB-4 выявлены достоверно более высокие уровни ХС ЛПНП ($3,7 \pm 0,8$ против $3,2 \pm 0,9$ ммоль/л; $p < 0,05$), ТГ ($2,1 \pm 0,9$ против $1,7 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,05$), большая ТКИМ ($0,96 \pm 0,12$ против $0,88 \pm 0,14$ мм; $p < 0,01$) и большее количество бляшек ($2,3 \pm 1,1$ против $1,4 \pm 1,0$; $p < 0,01$) по сравнению с группой F0–F2. Многофакторный анализ выявил независимую связь между степенью фиброза и выраженностью атеросклероза.

Заключение. Выявлена тесная взаимосвязь между степенью фиброза печени и маркерами кардиометаболического риска. Неинвазивная оценка фиброза печени должна быть интегрирована в алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с МАЗБП.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, фиброз печени, FIB-4, атеросклероз, кардиометаболический риск

Grinkevich M.✉, Kalinin A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Association between Liver Fibrosis Stage and Cardiometabolic Risk Parameters in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data collection, statistical analysis, manuscript drafting – Grinkevich M.; study concept and design, manuscript editing, scientific supervision – Kalinin A.

Submitted: 20.11.2025

Accepted: 12.03.2026

Contacts: msanina17@mail.ru

Abstract

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a systemic disorder associated with high cardiometabolic risk, with atherosclerosis being the leading cause of mortality.

Purpose. To evaluate the association between liver fibrosis stage assessed by FIB-4 score and cardiometabolic risk parameters in patients with MASLD.

Materials and methods. A single-center cross-sectional study included 100 patients with verified MASLD. Comprehensive assessment of anthropometric and laboratory parameters, FIB-4 index calculation, and ultrasound scanning of brachiocephalic arteries were performed.

Results. Patients with FIB-4-defined F3–F4 fibrosis demonstrated significantly higher LDL-C levels (3.7 ± 0.8 vs. 3.2 ± 0.9 mmol/L; $p<0.05$), triglycerides (2.1 ± 0.9 vs. 1.7 ± 0.8 mmol/L; $p<0.05$), greater carotid intima-media thickness (0.96 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.14 mm; $p<0.01$), and higher plaque count (2.3 ± 1.1 vs. 1.4 ± 1.0 ; $p<0.01$) compared to the F0–F2 group. Multivariate analysis confirmed an independent association between fibrosis stage and atherosclerosis severity.

Conclusion. A strong association exists between liver fibrosis stage and cardiometabolic risk markers. Non-invasive assessment of liver fibrosis should be integrated into cardiovascular risk stratification algorithms for MASLD patients.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis, FIB-4, atherosclerosis, cardiometabolic risk

■ ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МЖБП) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, распространенность которой в популяции достигает 25–30% [1]. В настоящее время накоплены убедительные доказательства системного характера МЖБП, выходящего за рамки изолированного гепатологического заболевания [2]. Особую клиническую значимость приобретает

изучение взаимосвязи МАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку атеросклероз и его осложнения являются ведущей причиной смертности у данной категории пациентов [3, 4].

Патофизиологическая связь между прогрессированием фиброза печени и атеросклерозом обусловлена общими механизмами, такими как инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс и дислипидемия [5, 6]. В этой связи неинвазивные маркеры фиброза печени, такие как индекс FIB-4 (Fibrosis-4 index), потенциально могут служить не только для оценки прогноза собственно заболевания печени, но и в качестве доступных инструментов для стратификации кардиоваскулярного риска [7, 8]. Однако их диагностическая и прогностическая ценность при МАЖБП требует дальнейшего изучения, особенно в отношении связи с конкретными маркерами атеросклеротического поражения сосудов, такими как толщина комплекса интима – медиа (ТКИМ) и количество атеросклеротических бляшек [9, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь между степенью фиброза печени, определенной с помощью неинвазивного индекса FIB-4, и показателями кардиометаболического риска (липидный профиль, ТКИМ, количество атеросклеротических бляшек) у пациентов с МАЖБП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

В одноцентровое поперечное (cross-sectional) исследование было включено 100 пациентов с верифицированным диагнозом МАЖБП в соответствии с международными диагностическими критериями [11]. Критерии включения: возраст 18–80 лет, наличие стеатоза печени по данным УЗИ, наличие как минимум одного из критериев метаболического дисбаланса (избыточная масса тела / ожирение, нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия). Критерии исключения: употребление алкоголя в гепатотоксических дозах (>30 г/сут для мужчин и >20 г/сут для женщин), вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные заболевания печени, онкологические заболевания, тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП 4–5-й ст.).

Методы обследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Клинико-anamnestический и антропометрический методы: оценка жалоб, анамнеза, антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ)).
2. Лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, глюкоза, гликированный гемоглобин – HbA1c, креатинин).
3. Расчет индекса фиброза FIB-4 по формуле: $FIB-4 = (\text{возраст [годы]} \times \text{АСТ [Ед/л]}) / (\text{тромбоциты } [\times 10^9/\text{л}] \times \sqrt{\text{АЛТ [Ед/л]}})$. Степень фиброза оценивалась согласно пороговым значениям: <1,3 – низкая вероятность значимого фиброза (F0–F2),

$>2,67$ – высокая вероятность выраженного фиброза/цирроза (F3–F4), значения в интервале 1,3–2,67 – неопределенная стадия [12].

4. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий на аппарате экспертного класса с линейным датчиком 7–12 МГц. Оценивались:
 - ТКИМ – измерялась в дистальном отделе общих сонных артерий на 1 см проксимальнее бифуркации с двух сторон с последующим расчетом среднего значения;
 - наличие и количество атеросклеротических бляшек – визуализировались в бифуркациях и во внутренних сонных артериях.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 4.3.1). Для описания количественных показателей с нормальным распределением применялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), с ненормальным распределением – медиана и межквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами ($n, \%$). Для сравнения двух независимых групп по количественным показателям использовались t -критерий Стьюдента (для нормального распределения) или U -критерий Манна – Уитни (для ненормального распределения). Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 . Оценка взаимосвязей проводилась с помощью корреляционного анализа (коэффициенты Пирсона или Спирмена). Для оценки независимого вклада факторов применялся многофакторный линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

Общая характеристика 100 пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Среди обследованных преобладали женщины (72%), средний возраст составил $61,2 \pm 10,3$ года. Выявлена высокая частота коморбидных состояний: артериальная гипертензия – 89%, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа и преддиабет) – 61%, ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – 47%.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с МАЖБП (n=100)
Table 1
General characteristics of patients with NAFLD (n=100)

Показатель	Значение
Возраст, годы	$61,2 \pm 10,3$
Женский пол	72 (72,0%)
ИМТ, кг/м^2	$31,5 \pm 5,2$
Ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$)	47 (47,0%)
Артериальная гипертензия	89 (89,0%)
Нарушения углеводного обмена	61 (61,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	45 (45,0%)
АСТ, Ед/л	28,0 [22,0; 37,8]
АЛТ, Ед/л	32,5 [24,0; 48,0]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$235,1 \pm 65,4$
Индекс FIB-4	1,45 [0,96; 2,10]

Представленные данные отражают общую характеристику 100 пациентов, страдающих МАЖБП. Средний возраст пациентов составил 61,2 года, что указывает на преобладание лиц пожилого возраста в исследуемой когорте. При этом значительную часть выборки (72%) составили женщины.

Средний ИМТ составил 31,5 кг/м², что соответствует ожирению. Подтверждением этого является тот факт, что у 47% пациентов ИМТ был равен или превышал 30 кг/м². Высокая распространенность ожирения в данной группе пациентов с МАЖБП является ожидаемой, поскольку ожирение является одним из ключевых факторов риска развития этого заболевания.

В представленной группе пациентов также наблюдалась высокая коморбидность. Артериальная гипертензия была выявлена у 89% пациентов, что подчеркивает важность контроля артериального давления у лиц с МАЖБП. Нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2-го типа, были диагностированы у 61% и 45% пациентов соответственно, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между МАЖБП и метаболическим синдромом.

Медиана уровня АСТ составила 28,0 Ед/л, а АЛТ – 32,5 Ед/л. Уровни тромбоцитов находились в пределах нормы (235,1×10⁹/л). Медиана индекса FIB-4 составила 1,45, что указывает на низкую вероятность выраженного фиброза печени у большинства пациентов на момент включения в исследование.

Распределение по стадиям фиброза печени и сравнительный анализ

На основании расчета индекса FIB-4 пациенты были распределены по стадиям фиброза: низкая вероятность значимого фиброза (F0–F2) – 62 пациента (62%), высокая вероятность выраженного фиброза/цирроза (F3–F4) – 11 пациентов (11%), неопределенная стадия – 27 пациентов (27%). Для дальнейшего анализа сравнивались группы F0–F2 и F3–F4.

Как показано в табл. 2, пациенты с фиброзом F3–F4 имели достоверно более высокие уровни ХС ЛПНП, триглицеридов, большую ТКИМ и большее количество атеросклеротических бляшек по сравнению с пациентами с фиброзом F0–F2. Уровень ХС ЛПВП имел тенденцию к снижению в группе F3–F4, однако различия не достигли статистической значимости.

Таблица 2
Сравнительная характеристика пациентов с МАЖБП в зависимости от стадии фиброза по FIB-4
Table 2

Comparative characteristics of MASLD patients by FIB-4 fibrosis stage

Показатель	Группа F0–F2 (n=62)	Группа F3–F4 (n=11)	p-value
Возраст, годы	58,1±9,8	69,4±7,1	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,9	3,7±0,8	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,2	0,08
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,8	2,1±0,9	<0,05
НbA1c, %	6,2±1,0	6,8±1,2	<0,05
ТКИМ, мм	0,88±0,14	0,96±0,12	<0,01
Количество бляшек, шт.	1,4±1,0	2,3±1,1	<0,01

Примечания: данные представлены как M±SD; F0–F2 – низкая вероятность фиброза; F3–F4 – высокая вероятность выраженного фиброза/цирроза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; НbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 3
Многофакторный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с ТКИМ
Table 3
Multivariate regression analysis of factors associated with carotid intima-media thickness

Фактор	β -коэффициент	95% доверительный интервал	p-value
Индекс FIB-4	0,25	[0,09–0,41]	<0,01
Возраст	0,38	[0,22–0,54]	<0,001
Мужской пол	0,18	[0,03–0,33]	<0,05
ИМТ	0,15	[0,01–0,29]	<0,05
ХС ЛПНП	0,12	[–0,02–0,26]	0,09
Артериальная гипертензия	0,11	[–0,04–0,26]	0,14

Примечания: проведен множественный линейный регрессионный анализ; зависимая переменная – ТКИМ; β -коэффициент показывает силу и направление связи; положительный β -коэффициент указывает на прямую связь с увеличением ТКИМ; статистически значимыми считались факторы с $p < 0,05$; FIB-4-индекс показал независимую связь с ТКИМ после коррекции на другие факторы.

Корреляционный и многофакторный анализ

Установлены статистически значимые прямые корреляции средней силы между индексом FIB-4 и ТКИМ ($r=0,39$; $p < 0,01$), а также количеством атеросклеротических бляшек ($r=0,41$; $p < 0,01$). Также индекс FIB-4 положительно коррелировал с уровнем триглицеридов ($r=0,32$; $p < 0,01$) и HbA1c ($r=0,28$; $p < 0,01$).

Для подтверждения независимой связи фиброза печени с атеросклерозом был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, где зависимой переменной была ТКИМ (табл. 3). После коррекции на возраст, пол, ИМТ, уровень ХС ЛПНП и наличие артериальной гипертензии индекс FIB-4 оставался независимым предиктором увеличения ТКИМ ($\beta=0,25$; $p < 0,01$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие тесной и независимой взаимосвязи между степенью фиброза печени, оцениваемой с помощью неинвазивного маркера FIB-4, и показателями кардиометаболического риска и атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с МАЖБП.

Выявленные прямые корреляции между индексом FIB-4, ТКИМ и количеством бляшек, а также более выраженные нарушения липидного профиля и маркеров атеросклероза у пациентов с фиброзом стадий F3–F4 согласуются с данными литературы [13, 14]. Эти находки подчеркивают общность патофизиологических механизмов прогрессирования фиброза печени и атеросклероза, включая хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность [5, 6, 15]. Печень играет ключевую роль в метаболизме липидов и глюкозы, а ее повреждение и фиброзирование усугубляют системные метаболические нарушения, создавая порочный круг [16, 17].

Наиболее важным результатом является подтверждение в многофакторном анализе независимой связи между FIB-4 и ТКИМ после учета традиционных факторов риска. Это позволяет рассматривать степень фиброза печени не просто как следствие кардиометаболических нарушений, но и как самостоятельный маркер системного сосудистого повреждения и предиктор высокого кардиоваскулярного риска

при МАЖБП [18, 19]. Полученные данные согласуются с результатами крупных когортных исследований, которые показали, что неинвазивные маркеры фиброза, в частности FIB-4, ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от традиционных факторов риска [20, 21].

С клинической точки зрения полученные результаты поддерживают концепцию о необходимости междисциплинарного подхода к ведению пациентов с МАЖБП с участием гепатологов, кардиологов и эндокринологов [22, 23]. Интеграция простого, доступного и неинвазивного маркера, такого как FIB-4, в рутинные алгоритмы стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с МАЖБП может способствовать более раннему выявлению пациентов высокого риска и своевременной интенсификации превентивной терапии (статинов, аспирина, модификации образа жизни) [24, 25].

Ограничениями исследования являются его поперечный дизайн, не позволяющий установить причинно-следственные связи, и относительно небольшой размер выборки, особенно в подгруппе с выраженным фиброзом (F3–F4). Кроме того, для верификации стадии фиброза не использовался «золотой стандарт» – биопсия печени. Перспективным направлением дальнейших исследований является проведение проспективных когортных исследований для оценки прогностической ценности неинвазивных маркеров фиброза в отношении кардиоваскулярных событий и смертности.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МАЖБП выявлена тесная взаимосвязь между степенью фиброза печени по шкале FIB-4 и маркерами атеросклеротического поражения сосудов (ТКИМ, количеством бляшек), а также показателями дислипидемии и гликемического контроля.
2. Пациенты с фиброзом F3–F4 по FIB-4 характеризуются более неблагоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами с фиброзом F0–F2.
3. Степень фиброза печени, оцениваемая по индексу FIB-4, является независимым фактором, ассоциированным с выраженностью атеросклероза у пациентов с МАЖБП после коррекции на традиционные факторы риска.
4. Неинвазивная оценка фиброза печени с помощью индекса FIB-4 должна быть включена в алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с МАЖБП для оптимизации превентивных вмешательств и тактики ведения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

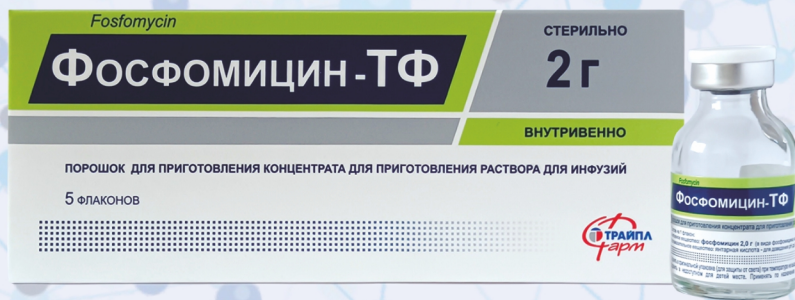
1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Metabolically associated fatty liver disease: current approaches to diagnosis and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2021;31(2):25–32. (In Russian)
2. Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. Cardiometabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology*. 2020;60(4):91–97. (In Russian)
3. Maevskaya M.V., Bueverov A.O. Diagnosis and treatment of metabolically associated fatty liver disease: clinical guidelines. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2022;32(1):102–115. (In Russian)
4. Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: pathogenetic relationships. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):254–262. (In Russian)
5. Antsiferov M.B., Galstyan G.R. Dyslipidemia in metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;(1):45–52. (In Russian)
6. Kozlova I.V., Potapov A.S. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: current opportunities. *Hepatology*. 2021;3:25–31. (In Russian)

7. Baranov A.A., Melnikova E.V. Ultrasonic diagnostics of carotid atherosclerosis. *Sound and functional diagnostics*. 2022;2:78–85. (In Russian)
8. Gureev K.V., Romanova T.I. Cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):2452–2458. (In Russian)
9. Fomin V.V., Moiseev S.V. The role of systemic inflammation in the progression of liver fibrosis. *Clinical medicine*. 2021;99(4):267–273. (In Russian)
10. Tikhonova E.V., Kirienko A.A. Risk stratification in metabolically associated fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2023;95(1):89–95. (In Russian)
11. Pogozheva A.V., Gapparov M.M. Oxidative stress and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *The issue of nutrition*. 2020;89(2):67–74. (In Russian)
12. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Metabolic syndrome and liver disease in children and adults. *Pediatrics*. 2021;100(3):156–163. (In Russian)
13. Kalinin A.L., Pal'tsev I.V. Features of lipid metabolism in patients with chronic liver diseases. *Medical Journal*. 2022;1(1):45–49. (In Russian)
14. Zvenigorodskaya L.A., Gubonina E.V. Metabolic disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;2:45–52. (In Russian)
15. Petrov K.V., Ogorodova L.M. Modern approaches to the assessment of liver fibrosis in metabolic syndrome. *Therapeutic archive*. 2021;93(5):567–572. (In Russian)
16. Simonova E.I., Korneeva A.N. Markers of endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology*. 2022;62(2):45–51. (In Russian)
17. Orlova Ya.A., Tsukanov V.V. The role of adipokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2020;30(4):34–41. (In Russian)
18. Nikitin I.G., Shestakova S.N. Prognostic value of non-invasive markers of liver fibrosis. *Clinical medicine*. 2021;99(6):423–428. (In Russian)
19. Grigor'eva E.V., Lebedev P.A. Relationship between intima-media thickness and liver fibrosis indicators. *Atherosclerosis*. 2022;18(1):23–29. (In Russian)
20. Kruglov V.A., Ryzhkova T.S. Metabolically associated fatty liver disease as a predictor of cardiovascular complications. *Cardiology*. 2023;63(1):67–73. (In Russian)
21. Belousova E.A., Saprikin D.V. Diagnostic value of the FIB-4 index in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2021;4:15–21. (In Russian)
22. Fedorov I.G., Voronina L.P. Pathogenetic aspects of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2020;92(8):89–95. (In Russian)
23. Sokolova M.Yu., Tikhomirov A.B. Possibilities of ultrasound diagnostics in assessing the progression of liver fibrosis. *Sound and functional diagnostics*. 2022;(3):45–52. (In Russian)
24. Danilov A.V., Petrova E.K. Multifactorial analysis of cardiovascular risk predictors in metabolically associated fatty liver disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(4):3125–3132. (In Russian)
25. Mikheeva O.S., Radchenko V.G. Current possibilities of drug therapy for metabolically associated fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2023;33(1):78–85. (In Russian)

ФОСФОМИЦИН-ТФ (Fosfomicin)

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2,0 г.

НОВАЯ ФОРМУЛА комбинированной терапии
полирезистентных инфекций



**ЭФФЕКТИВНЫЙ бактерицидный
антибиотик для внутривенных инфузий!**

Активен в отношении широкого спектра грам (+) и грам (-) микроорганизмов.

Способ применения и дозы:

*Взрослым и детям старше 12 лет (≥ 40 кг) 12-24 г. в сутки в 2-3 приема. Разовая доза не должна превышать 8 г.
Доза фосфомицина у детей младше 12 лет (< 40 кг) варьирует от 100 до 400 мг/кг и определяется исходя из возраста и массы тела.*

Фосфомицин-ТФ следует вводить в виде внутривенной инфузии (продолжительность инфузии для дозы 2 г. не менее 15 минут, для дозы 4 г. не менее 30 минут, для дозы 8 г. не менее 60 минут)!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель:

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл.,
Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.004>
УДК 616-08-039.35-085.281.8



Якубцевич Р.Э.^{1,2}, Мысливец И.А.², Якубцевич А.Р.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Опыт применения максимальных доз фосфомицина в интенсивной терапии – плюсы и минусы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубцевич Р.Э. – концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, научное руководство; Мысливец И.А. – подбор пациентов для исследования, сбор материала, анализ данных; Якубцевич А.Р. – обзор литературы, сбор материала, написание текста.

Подана: 14.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Введение. Глобальный рост антибиотикорезистентности привел к значительному ограничению терапевтических возможностей при лечении тяжелых инфекций в отделениях интенсивной терапии, что вынуждает пересматривать подходы к применению антибактериальных препаратов резерва. Внутривенный фосфомицин вновь привлекает к себе внимание клиницистов благодаря широкому спектру антимикробной активности, уникальному механизму действия, синергизму с другими классами антибиотиков и потенциальным нефропротекторным свойствам, особенно значимым в условиях полипрагмазии в ОРИТ.

Цель. На основе ретроспективного анализа клинико-лабораторных данных оценить эффективность и безопасность применения максимальных доз внутривенного фосфомицина натрия у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в отделении интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 124 пациентов с сепсисом различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2026 г. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n=56) получала комплексную интенсивную терапию без включения фосфомицина; группа 2 (n=68) дополнительно получала внутривенный фосфомицин в дозах 16–24 г/сутки. Исследование проводилось в 4 этапа: 1-е, 2–3-и, 6–8-е и 10–14-е сутки лечения.

Выводы. Включение фосфомицина в комплексную терапию сепсиса уменьшает тяжесть состояния по шкалам SOFA и APACHE II, обеспечивает нефропротекцию и ускоряет нормализацию маркеров воспаления. Основные нежелательные явления – гипернатриемия и повышение трансаминаз с 6–8-х суток; гипокалиемия не зафиксирована.

Ключевые слова: фосфомицин, большие дозы, интенсивная терапия, сепсис, нефропротекция, антибиотикорезистентность

Yakubtsevich R.^{1,2}, Myslivetc I.², Yakubtsevich A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Hospital, Grodno, Belarus

Experience with Using Maximum Doses of Phosfomycin in Intensive Care – Pros and Cons

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubtsevich R. – study conception and design, editing, data processing, scientific supervision; Myslivetc I. – patient recruitment, data collection, data analysis; Yakubtsevich A. – literature review, data collection, manuscript drafting.

Submitted: 14.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Introduction. The global rise in antimicrobial resistance has substantially narrowed the therapeutic options available for severe infections in intensive care units, prompting a reappraisal of reserve antibacterial agents. Intravenous fosfomycin has regained clinical attention owing to its broad antimicrobial spectrum, unique mechanism of action, synergistic potential with other antibiotic classes, and nephroprotective properties – particularly relevant in the polypharmacy setting of the ICU.

Purpose. Based on a retrospective analysis of clinical and laboratory data, to evaluate the efficacy and safety of maximum-dose intravenous fosfomycin sodium in patients with sepsis and severe infections in the intensive care unit.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 124 patients with sepsis of various etiologies treated in the anesthesiology and intensive care units of the Grodno University Hospital between 2021 and 2026 was conducted. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=56) received standard complex intensive care without fosfomycin; Group 2 (n=68) additionally received intravenous fosfomycin sodium at doses of 16–24 g/day. The study was performed at 4 time points: days 1, 2–3, 6–8, and 10–14 of treatment.

Conclusion. Addition of fosfomycin to sepsis therapy reduced SOFA and APACHE II scores, provided nephroprotection, and accelerated normalization of inflammatory markers. Main adverse events were hypernatremia and transaminase elevation from days 6–8; hypokalemia was not observed.

Keywords: fosfomycin, high doses, intensive care, sepsis, nephroprotection, antibiotic resistance

Инфекции, вызываемые бактериями с устойчивостью к противомикробным препаратам, являются одной из ведущих причин смерти во всем мире и, следовательно, представляют собой значительную угрозу для общественного здравоохранения [1]. Это привело к изучению возможности применения внутривенного фосфомицина – антибиотика широкого спектра действия, который вновь привлек внимание благодаря потенциалу его внутривенной формы в борьбе с бактериальными инфекциями,

вызванными множественно резистентными бактериями. Он обладает бактерицидным действием, инактивируя фермент УДФ-N-ацетилглюкозамин энолпирувилтрансферазу (MurA), который катализирует первый этап синтеза пептидогликана. Этот механизм ингибирует синтез клеточной стенки бактерий на более ранней стадии, чем β -лактамы антибиотики [2]. Его антимикробный спектр широк и охватывает большинство клинически значимых грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая неферментирующие лактозу бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*. В метаанализе Grabein V. et al. было проанализировано 128 исследований внутривенного введения фосфомицина у 5527 пациентов, который применялся преимущественно при сепсисе, тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, дыхания, костей и суставов, а также центральной нервной системы. В сравнительных исследованиях препарат показал сопоставимые результаты с другими антибиотиками группы резерва (ОР 1,44, 95% ДИ 0,96–2,15), на что указали и микробиологические данные (ОР 1,28, 95% ДИ 0,82–2,01). Объединенная оценка развития резистентности при монотерапии фосфомицином составила 3,4% (95% ДИ 1,8–5,1%). Лекарство продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, при этом в целом наблюдались легкие побочные эффекты, не требующие прекращения лечения. Во включенных в исследование работах изучалось внутривенное введение фосфомицина в качестве противостафилококкового средства в монотерапии и комбинированной терапии, тогда как в исследованиях 1990 г. внимание было сосредоточено на комбинированной терапии (фосфомицин + β -лактамы или аминогликозиды) при сложных инфекциях, часто вызываемых мультирезистентными микроорганизмами [3]. Систематический обзор клинических данных, опубликованный в 2025 г., выявил, что из 2351 проанализированной статьи 53 (31 сравнительное и 22 несравнительных исследования) содержали соответствующие данные для пациентов с инфекциями различной локализации, вызванными грамотрицательными бактериями, включая *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, а также грамположительными бактериями, включая *Staphylococcus* spp. и энтерококки. Внутривенное введение фосфомицина как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии показало аналогичную и даже лучшую эффективность (клиническое и микробиологическое излечение) по сравнению с терапией антимикробными препаратами, не содержащими фосфомицин. Оцененные данные также свидетельствуют о хорошем профиле безопасности внутривенного введения фосфомицина. Обзор указал на то, что применение антибиотика может быть связано с электролитными нарушениями, особенно гипокалиемией и гипернатриемией, что эти побочные эффекты можно предотвратить и контролировать с помощью соответствующих терапевтических мер, и сами они редко приводят к прекращению приема препарата [4]. Обзор 2024 г. подтверждает, что комбинации фосфомицина с β -лактамами, полимиксинами или аминогликозидами проявляют синергизм и могут рассматриваться как альтернатива для лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями (например, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) [5]. Еще один обзор 2025 г., посвященный инфекциям костей и суставов, связанным с биопленками, продемонстрировал, что фосфомицин (особенно в комбинации) эффективен против широкого спектра возбудителей, включая MRSA и карбапенемрезистентные энтеробактерии, с частотой успеха, часто превышающей 80% [6].

Интересно, что некоторые данные свидетельствуют о том, что фосфомицин помимо микробиологической эффективности может проявлять нефропротекторное свойство [7]. Это может быть особенно полезно для пациентов, получающих нефротоксичные препараты, такие как аминогликозиды [8], а также полимиксины (колистин). Защитный механизм потенциально связан с ингибированием высвобождения железа из митохондрий, что привело к подавлению вызванного гентамицином перекисного окисления липидов в митохондриях коркового слоя почек. Нефропротекторный механизм фосфомицина также может быть обусловлен его способностью ингибировать вызванное аминогликозидами высвобождение гистамина после разрушения тучных клеток [9].

Существуют убедительные доказательства того, что применение именно больших доз внутривенного фосфомицина не только оправдано, но и необходимо для достижения клинического успеха при лечении тяжелых инфекций, особенно вызванных полирезистентными микроорганизмами. Под большими дозами обычно понимают суточные дозировки, превышающие стандартные и достигающие 18–24 г/сутки для взрослых [10]. Это связано с тем, что эффективность фосфомицина напрямую зависит от соотношения площади под кривой «концентрация – время» к минимальной подавляющей концентрации (AUC/MIC) [11]. Для бактерий с высокими значениями MIC (например, 64 мг/л), что часто встречается у резистентных штаммов, стандартные дозы (12–16 г/сутки) могут не обеспечить нужной AUC/MIC. Исследования с использованием математического моделирования показывают, что для достижения целевых показателей (AUC/MIC >90% вероятности достижения цели) у тяжелых пациентов с инфекциями, вызванными резистентными *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* с MIC 64 мг/л, требуются режимы дозирования 18–24 г/сутки [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты применения максимальных доз внутривенно введенного фосфомицина натрия у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в отделении интенсивной терапии на основании клинико-лабораторных параметров, оценить возможные побочные эффекты при применении данных доз.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании ретроспективно были изучены истории болезни 124 пациентов с сепсисом различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2026 г. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу входили пациенты, получающие комплексную интенсивную терапию, в том числе антибактериальную, без включения в комплекс лечения фосфомицина (n=56); 2-ю группу составили пациенты, в комплекс лечения которых была включена терапия внутривенным фосфомицином в дозировках от 16 до 24 г/сутки (n=68). Диагноз «сепсис» выставляли согласно критериям SCCM/ESICM 2021 г., а также с учетом дополнительных маркеров сепсиса: С-реактивного белка, содержания прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 26 до 85 лет. Исследование проводилось в 4 этапа: 1-й этап – 1-е сутки (до лечения); 2-й этап – 2–3-и сутки лечения; 3-й этап – 6–7-е сутки лечения; 4-й этап – 10–14-е сутки

лечения. Противомикробными препаратами, используемыми для лечения сепсиса и тяжелых инфекций, в обеих группах были различные комбинации следующих антибиотиков: аминогликозид (амикацин, гентамицин), колистин, карбапенем (меропенем, дорипенем, имиценем), тигециклин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пиперациллин/тазобактам.

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гемоглобина выполняли с помощью анализатора Sysmax XP-300 (System Corporation, Япония) и анализатора гематологического XN-330. Определение биохимических показателей крови с исследованием уровня ионов, мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ и АЛТ, С-реактивного белка и пресепсина осуществляли посредством биохимических анализаторов BS-300 (Mindray, Китай). Фибриноген анализировали при помощи коагулометрических анализаторов ACL TOP 350 CTS (Instrumentation Laboratory, США) и SOLAR CT 2410. Уровень лактата измеряли с помощью анализатора газов крови ABL-800 FLEX (Radiometer, Дания). Определение прокальцитонина в крови производили при помощи иммуноферментной системы miniVIDAS (Vidas B.R.A.H.M.S. PCT, BioMerieux S.A., Франция).

Расчет респираторного индекса производили по соотношению $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отношение парциального напряжения O_2 в артериальной крови к фракции O_2 на вдохе). Данный параметр является одним из критериев в международных клинических шкалах APACHE II и SOFA, которые также рассчитывались и подвергались анализу.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка (W). При распределении, отличающемся от нормального, данные репрезентировали в виде Me (25%–75%), где Me – медиана, 25% – 75% – 25-й процентиль – 75-й процентиль. С учетом размеров малой выборки, а также отсутствия нормального распределения в группах статистическую значимость результатов для независимых выборок оценивали методом непараметрической статистики – U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-тест), а для зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты лейкоцитарной формулы в исследуемых группах (табл. 1), следует отметить, что снижение уровня лейкоцитов было достоверно зафиксировано уже на 6–8-е сутки от начала интенсивной терапии и продолжало свою позитивную динамику к 10–14-м суткам. Подобных изменений с лейкоцитами в 1-й группе не происходило. Схожая тенденция имела место и при анализе сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, более быстрое снижение уровня которых (на 6–8-е сутки) отмечалось также в группе 2. Выявлено, что, несмотря на достоверно больший исходный процент палочкоядерных нейтрофилов в группе 2, более выраженная скорость снижения их уровня в процессе лечения также отмечена в группе, в интенсивную терапию которой был включен внутривенный фосфомицин. Однако число как лимфоцитов, так и моноцитов достоверно повышалось в процессе лечения в обеих исследуемых группах, не различаясь между ними на 10–14-е сутки интенсивной терапии.

Динамика маркеров воспаления в процессе различных видов интенсивной терапии в группах продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 1

Динамика показателей лейкоцитарной формулы на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2

Table 1

Dynamics of leukocyte counts during intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е сутки	16,6 (14,12–24,17)		17,23 (14,93–23,16)	0,9632 ⁺
	2–3-и сутки	15,78 (14,33–23,16)	0,3455*	14,1 (11,3–21,33)	0,7957 ⁺ 0,63517*
	6–8-е сутки	15,32 (13,78–26,14)	0,7213*	10,73 (9,18–12,31)	0,0025⁺ 0,0087*
	10–14-е сутки	14,02 (12,13–22,34)	0,8088*	8,14 (7,12–13,16)	0,0023⁺ 0,0067*
Сегментоядерные, %	1-е сутки	83,1 (36–88)		82,6 (39–79)	0,4721 ⁺
	2–3-и сутки	78 (42–88)	0,0892*	76,5 (49–83)	0,5782 ⁺ 0,6835*
	6–8-е сутки	79 (46–86)	0,0789*	64 (10–95)	0,0014⁺ 0,0256*
	10–14-е сутки	63 (35–75)	0,0183*	62 (33–74)	0,0003⁺ 0,1633*
Палочкоядерные, %	1-е сутки	24,2 (18–38)		31,6 (24–39)	0,0061⁺
	2–3-и сутки	22,5 (16–29)	0,0679*	18,2 (12–22)	0,0043⁺ 1,0345*
	6–8-е сутки	20,9 (8–23,4)	0,0785*	12,1 (5–16,7)	0,0032⁺ 0,0001*
	10–14-е сутки	18,6 (4–19,3)	0,0013*	11,4 (3–14,8)	0,0034⁺ 0,0006*
Лимфоциты, %	1-е сутки	3,3 (1–6)		4,1 (2–6)	0,1532 ⁺
	2–3-и сутки	4,5 (3–8)	0,0008*	7,2 (4–9)	0,0284⁺ 0,0066*
	6–8-е сутки	11,0 (7–16)	0,0003*	11,6 (9–14)	1,0032 ⁺ 0,0028*
	10–14-е сутки	12,6 (10–17)	0,0004*	14,3 (9–19)	1,0254 ⁺ 0,0027*
Моноциты, %	1-е сутки	2,6 (0–11)		2 (0–17)	0,4393 ⁺
	2–3-и сутки	4,1 (1–11)	0,0785*	5,2 (2–16)	0,2431 ⁺ 0,0305*
	6–8-е сутки	5,3 (3–10)	0,1806*	5,5 (3–13)	1,3476 ⁺ 0,0037*
	10–14-е сутки	7,2 (5–17)	0,0113*	8,4 (6–16)	1,2764 ⁺ 0,0022*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

Анализ динамики прокальцитонина показал, что достоверное его снижение имело место в группе 2 уже на 2–3-и сутки от начала лечения, в то время как в 1-й группе этот маркер имел достоверное уменьшение лишь к 6–8-м суткам. При этом при сравнении цифровых значений прокальцитонина между группами в процессе лечения отмечено, что достоверно более низкие показатели наблюдались в группе 2 на всех последующих этапах исследования, где в комплекс интенсивной терапии был включен внутривенный фосфомицин. Это можно объяснить тем, что эффективность этого препарата при сепсисе обусловлена не только антибиотическими свойствами, но и его способностью модулировать воспалительный ответ. Причем дозозависимый эффект фосфомицина способствует прямому иммуномодулирующему действию препарата.

Таблица 2
Динамика маркеров воспаления на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2
Table 2
Dynamics of inflammatory markers during intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Прокальцитонин, нг/мл	1-е сутки	14,3 (9,1–16,7)		17,9 (8,2–27,9)	0,0064*
	2–3-и сутки	14,9 (9,0–17,7)	0,2576*	11,6 (1,8–13,9)	0,0012* 0,0169*
	6–8-е сутки	9,7 (4,3–12,5)	0,0144*	3,3 (2,1–7,9)	0,0003* 0,0012*
	10–14-е сутки	1,7 (0,26–4,2)	0,0003*	0,9 (0,14–1,9)	0,0003* 0,0012*
Пресепсин, нг/мл	1-е сутки	1680 (693–2354)		2142 (814–3018)	0,1239*
	2–3-и сутки	1516 (379–1923)	0,2384*	2014 (448–2038)	0,1186* 0,3576*
	6–8-е сутки	1411 (488–2004)	0,3372*	1887 (512–2192)	0,1376* 0,1563*
	10–14-е сутки	1502 (517–1878)	0,2213*	1713 (588–1996)	0,3289* 0,1673*
СРБ, мг/л	1-е сутки	89,9 (72,3–134,8)		112,5 (89,2–156,4)	0,1382*
	2–3-и сутки	114,3 (89,7–206,4)	0,1657*	132,1 (99,3–224,1)	0,6842* 0,3914*
	6–8-е сутки	88,9 (68,5–122,1)	0,6824*	106,9 (78,3–162,1)	0,1143* 0,3572*
	10–14-е сутки	79,1 (56,3–142,2)	0,3367*	88,6 (14,2–78,3)	0,1412* 0,0373*
Фибриноген, г/л	1-е сутки	6,9 (4,05–8,2)		7,3 (4,9–9,1)	0,7317*
	2–3-и сутки	7,3 (4,8–12,3)	0,1687*	7,8 (5,9–14,6)	0,5734* 0,6243*
	6–8-е сутки	7,1 (5,2–9,8)	0,3526*	7,7 (6,1–10,1)	0,1687* 0,3512*
	10–14-е сутки	6,8 (2,4–10,1)	0,4421*	6,9 (2,9–10,4)	0,2232* 0,2989*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); + уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

При изучении других воспалительных маркеров, представленных в табл. 2, отмечалось лишь достоверное снижение уровня С-реактивного белка на 10–14-е сутки от начала лечения в группе 2.

Исследование динамики основных биохимических маркеров в крови на фоне лечения в различных группах (табл. 3) продемонстрировало отсутствие значимого воздействия на уровень K^+ в обеих группах, несмотря на имеющиеся литературные данные о развитии гипокалиемии на фоне применения больших доз фосфомицина. А вот концентрация Na^+ в крови достоверно увеличивалась в процессе интенсивной терапии именно в группе 2, указывая на побочный эффект от терапии фосфомицином, что перекликается с результатами клинических исследований по его применению. Гипернатриемия при лечении большими дозами внутривенного фосфомицина происходит по главной и простой причине: сам препарат содержит большое количество натрия. И если применить определенные терапевтические стратегии, вполне возможно поддерживать его уровень на безопасных значениях.

Представляется интересной динамика креатинина в группах (табл. 3). Так, в 1-й группе отмечается рост этого показателя в процессе интенсивной терапии, чего не наблюдалось во 2-й группе, а напротив, этот показатель оставался в пределах референтных значений в процессе всей интенсивной терапии. Это подтверждает тот факт, что внутривенный фосфомицин обладает уникальной способностью защищать почки от повреждения, вызванного другими антибактериальными препаратами, особенно аминогликозидами и полимиксинами, предотвращая главный лимитирующий фактор использования этих мощных, но токсичных антибиотиков.

Таблица 3
Динамика биохимических показателей крови на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2
Table 3
Dynamics of blood biochemical parameters during intensive therapy in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Калий, ммоль/л	1-е сутки	3,9 (3,4–4,7)		4,1 (4,0–4,9)	0,0012 ⁺
	2–3-и сутки	4,1 (3,6–5,3)	0,2335*	4,2 (3,7–5,5)	0,2431 ⁺ 0,3412*
	6–8-е сутки	4,0 (3,1–5,8)	0,4111*	4,3 (2,9–7,3)	0,1212 ⁺ 0,7832*
	10–14-е сутки	4,3 (4,1–5,6)	0,3112*	4,2 (3,7–6,2)	0,0132 ⁺ 0,0143*
Натрий, ммоль/л	1-е сутки	134,5 (129,0–145,3)		137,4 (132,2–143,1)	0,1836 ⁺
	2–3-и сутки	139,2 (130,4–144,3)	0,2882*	140,1 (129,3–146,8)	0,4231 ⁺ 0,1627*
	6–8-е сутки	141,1 (137,5–146,2)	0,1293*	145,3 (140,2–148,5)	0,0581 ⁺ 0,0134*
	10–14-е сутки	140,2 (136,4–144,3)	0,0643*	152,1 (144,3–156,8)	0,0012⁺ 0,0062*



Окончание таблицы 3

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Мочевина, ммоль/л	1-е сутки	6,1 (3,9–11,6)		7,3 (6,2–12,4)	0,1516 ⁺
	2–3-и сутки	7,3 (5,8–9,9)	0,1222*	7,8 (4,9–11,7)	0,3412 ⁺ 0,1516*
	6–8-е сутки	8,1 (6,8–16,3)	0,0879*	8,8 (5,9–15,7)	0,4243 ⁺ 0,1734*
	10–14-е сутки	10,2 (8,4–19,6)	0,1267*	9,2 (7,2–11,8)	0,1113 ⁺ 0,0633*
Креатинин, мкмоль/л	1-е сутки	79,5 (32,1–116,3)		82,8 (67,3–112,6)	0,8512 ⁺
	2–3-и сутки	118,4 (67,8–156,2)	0,0127*	88,7 (56,9–114,7)	0,0072⁺ 0,5487*
	6–8-е сутки	131,1 (87,8–162,3)	0,0326*	84,6 (70,1–112,8)	0,0034⁺ 0,4322*
	10–14-е сутки	147,8 (88,4–202,3)	0,0032*	92,7 (65,5–109,6)	0,0042⁺ 0,7413*
Общий билирубин, мкмоль/л	1-е сутки	9,3 (7,9–12,6)		11,3 (6,4–17,2)	0,4418 ⁺
	2–3-и сутки	11,8 (8,2–14,5)	0,1617*	12,3 (7,5–17,6)	0,7241 ⁺ 0,6263*
	6–8-е сутки	13,2 (5,7–20,5)	0,2215*	14,9 (6,9–23,4)	0,1178 ⁺ 0,2154*
	10–14-е сутки	14,2 (9,1–24,7)	0,3241*	16,3 (7,8–26,8)	0,2114 ⁺ 0,3136*
АСТ, Ед/л	1-е сутки	24,6 (9,2–30,5)		18,9 (11,6–39,4)	0,6242 ⁺
	2–3-и сутки	34,8 (19,8–42,5)	0,1186*	32,2 (16,2–64,3)	0,0896 ⁺ 0,5134*
	6–8-е сутки	29,8 (22,3–87,2)	0,3723*	65,1 (11,6–88,2)	0,0023⁺ 0,0421*
	10–14-е сутки	49,8 (36,4–112,5)	0,0232*	81,1 (58,2–154,6)	0,0031⁺ 0,0054*
АЛТ, Ед/л	1-е сутки	23,29 (19,8–44,6)		34,6 (16,9–56,2)	0,0978 ⁺
	2–3-и сутки	37,2 (22,8–53,1)	0,1102*	34,9 (23,2–68,5)	0,6251 ⁺ 0,9375*
	6–8-е сутки	42,8 (34,6–114,9)	0,3114*	73,7 (56,3–91,8)	0,0003⁺ 0,0223*
	10–14-е сутки	54,8 (19,9–128,6)	0,0762*	92,7 (67,6–188,9)	0,0132⁺ 0,0128*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

Следует сказать, что 2-я группа пациентов имела тенденцию, а позже и достоверное повышение уровней печеночных трансаминаз с 6–8-х суток интенсивной терапии. Основным механизмом, объясняющим рост АСТ и АЛТ на фоне лечения фосфомицином, является идиосинкразическая лекарственная реакция, которая относится

к иммуноопосредованной реакции, при которой иммунная система атакует клетки печени.

Изучение динамики лактата выявило достоверное его уменьшение в процессе различных видов интенсивной терапии без различий при этом в группах (табл. 4). Респираторный индекс же имел лучшие показатели к 10–14-м суткам в группе 2, что, вероятно, указывало на скорейшую ликвидацию системного воспаления.

Таблица 4

Динамика некоторых показателей на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2

Table 4

Dynamics of some indicators on the background of intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Лактат, ммоль/л	1-е сутки	2,3 (0,8–4,6)		2,4 (1,1–5,6)	0,0825 ⁺
	2–3-и сутки	1,6 (0,6–2,2)	0,0342*	1,4 (1,0–3,6)	0,5238 ⁺ 0,0021*
	6–8-е сутки	1,5 (0,4–1,9)	0,0043*	1,5 (0,5–2,0)	0,3652 ⁺ 0,0034*
	10–14-е сутки	1,1 (0,6–1,4)	0,0267*	1,2 (0,8–1,3)	0,4237 ⁺ 0,0213*
Респираторный индекс	1-е сутки	202 (165–363)		214 (116–292)	0,1645 ⁺
	2–3-и сутки	214 (188–348)	0,1523*	253 (201–322)	0,1113 ⁺ 0,2431*
	6–8-е сутки	265 (214–318)	0,4237*	287,3 (218–402)	0,3354 ⁺ 0,0023*
	10–14-е сутки	318 (254–424)	0,0023*	386,6 (287–411)	0,0042* 0,0117*
SOFA, баллы	1-е сутки	6,2 (3,0–8,4)		7,1 (3,6–8,3)	0,0922 ⁺
	2–3-и сутки	5,1 (2,3–6,4)	0,0512*	5,3 (3,2–6,5)	0,5311 ⁺ 0,0611*
	6–8-е сутки	4,9 (3,6–6,0)	0,2113*	2,2 (1,2–3,4)	0,0023* 0,0005*
	10–14-е сутки	2,1 (1,8–3,3)	0,0243*	1,4 (0,5–1,7)	0,0013* 0,0031*
APACHE II, баллы	1-е сутки	23,13 (18,8–43,6)		26,4 (17,9–50,1)	0,0879 ⁺
	2–3-и сутки	21,2 (17,6–39,6)	0,2142*	20,9 (16,2–32,3)	0,5261 ⁺ 0,1324*
	6–8-е сутки	16,4 (11,2–19,4)	0,0043*	10,7 (8,3–17,2)	0,2131 ⁺ 0,0115*
	10–14-е сутки	12,8 (6,3–18,6)	0,0267*	6,9 (3,6–11,5)	0,0004* 0,0113*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

Таблица 5
Число пациентов с выявленными осложнениями при проведении интенсивной терапии среди пациентов с сепсисом в группах 1 и 2
Table 5
The number of patients with identified complications during intensive care among patients with sepsis in groups 1 and 2

Вид осложнения	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=68)
Тошнота	6	4
Рвота	3	5
Диарея	5	3
Псевдомембранозный колит	2	3
Крапивница	1	0

Интегральные шкалы для оценки тяжести течения заболевания SOFA и APACHE II продемонстрировали более быстрое и эффективное улучшение состояния пациентов в группе, где применялась терапия внутривенным фосфомицином (табл. 4).

Выявленные осложнения в процессе интенсивной терапии в группах продемонстрированы в табл. 5.

При анализе осложнений на фоне проведения различных видов интенсивной терапии установлено, что в 1-й группе было несколько большее число пациентов, имевших тошноту, диарею и крапивницу. Однако группа 2 лидировала по частоте случаев рвоты и псевдомембранозного колита.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что комплексная интенсивная терапия с включением больших доз внутривенного фосфомицина является эффективным и безопасным вариантом антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом. Профиль безопасности препарата характеризуется предсказуемыми и в целом контролируруемыми нежелательными явлениями. Таким образом, внутривенный фосфомицин, обладая широким спектром антимикробной активности и благоприятным профилем безопасности, может рассматриваться как эффективный компонент комбинированной терапии сепсиса и тяжелых инфекций в интенсивной терапии.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение максимальных доз фосфомицина в комплексном интенсивном лечении сепсиса и тяжелых инфекций позволяет быстро и эффективно корректировать воспалительный ответ и уменьшить тяжесть состояния пациентов.
2. Фосфомицин в комплексной интенсивной терапии обладает нефропротекторными свойствами, не приводя к росту уровня креатинина на фоне применения аминогликозидов и полимиксинов.
3. Длительное применение фосфомицина в комплексной интенсивной терапии пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями может приводить к гипернатриемии, повышению уровней печеночных трансаминаз, а также повышенной частоте рвоты и псевдомембранозного колита.
4. Значительная клиническая эффективность максимальных доз фосфомицина в комплексной интенсивной терапии сепсиса и тяжелых инфекций, минимальные побочные эффекты и безопасность позволяют рекомендовать указанные дозы у критических пациентов отделений интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-01
2. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., et al. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016;29:321–347. doi: 10.1128/CMR.00068-15
3. Grabein B., Graninger W., Rodríguez Baño J., et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23(6):363–372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005
4. Falagas M.E., Kontogiannis D.S., Romanos L.T., et al. Intravenous fosfomycin for gram-negative and gram-positive bacterial infections: a systematic review of the clinical evidence. *Antibiotics (Basel)*. 2025;23(14):1193. doi: 10.3390/antibiotics14121193
5. Butler D.A., Patel N., O'Donnell J.N., et al. Combination therapy with IV fosfomycin for adult patients with serious Gram-negative infections: a review of the literature. *J. of Antim. Chemoth.* 2024;79(10):2421–2459. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf253>
6. Tedeschi S., Giannitsioti E., Mayer C. Emerging concepts for the treatment of biofilm-associated bone and joint infections with IV fosfomycin: a literature review. *Microorganisms*. 2025;13:963. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13050963>
7. Yildiz I.E., Mercantepe T., Bahceci I., et al. Investigation of the effects of fosfomycin in kidney damage caused by CLP-induced sepsis. *Life*. 2025;15(2). doi: 10.3390/life15010002
8. Al-Aloul M., Nazareth D., Walshaw M. The renoprotective effect of concomitant fosfomycin in the treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Clin. Kidney J.* 2019;12:652–658. doi: 10.1093/ckj/sfz005
9. Kaye K.S., Gales A.C., Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017;49(5):542–548. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020
10. Charoensareerat T., Bunrit P., Phanpoka S., et al. Optimizing fosfomycin dosing regimens in critically ill patients with and without continuous renal replacement therapy. *J. of Crit. Care*. 2025;85. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154946>
11. Lepak A.J., Zhao M., VanScoy B., et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of ZTI-01 (fosfomycin for injection) in the neutropenic murine thigh infection model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimic. Agen. Chemother.* 2017;61(6). <https://doi.org/10.1128/aac.00476-17>
12. Rodríguez-Gascón A., Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomycin. *Rev. Esp. Quimioter.* 2019;32 (Suppl 1):19–24.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.011>
УДК 616.98:579.873.21:616.24-002.828



Богуш Л.С.¹✉, Асташонок А.Н.², Рузанов Д.Ю.¹, Степук Т.Ю.², Полещук Н.Н.²,
Богданович Н.И.¹, Слипень В.В.¹

¹ Республиканский центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья,
Минск, Беларусь

Морфологические характеристики вирулентных штаммов нетуберкулезных микобактерий в сопоставлении с клиническими проявлениями микобактериозов легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Богуш Л.С., Полещук Н.Н., Рузанов Д.Ю.; формулирование научной гипотезы – Богуш Л.С., Асташонок А.Н.; лабораторные исследования нетуберкулезных микобактерий – Слипень В.В., Богданович Н.И.; разработка и модификация методики культивирования и подготовки образцов к микроскопии – Слипень В.В., Богданович Н.И., Асташонок А.Н.; подготовка образцов для атомно-силовой микроскопии – Слипень В.В., Богданович Н.И.; техническое сопровождение электронной микроскопии – Степук Т.Ю.; проведение атомно-силовой микроскопии, обработка и визуализация данных, анализ и интерпретация данных атомно-силовой микроскопии – Асташонок А.Н.; написание текста рукописи – Богуш Л.С., Асташонок А.Н.; редактирование и научное руководство – Полещук Н.Н., Рузанов Д.Ю.

Подана: 12.03.2026

Принята: 16.04.2026

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Введение. Заболеваемость инфекциями, вызванными нетуберкулезными микобактериями (НТМ), неуклонно растет, при этом микобактериоз легких (МЛ) характеризуется хроническим течением и ограниченной эффективностью терапии. Существенный вклад в варибельность клинического течения и лекарственной устойчивости вносят биологические особенности возбудителя, включая организацию клеточной стенки и способность к формированию биопленок. Особый интерес представляют амилоидоподобные белки, способные к формированию β -складчатых структур, однако их роль в патогенезе остается недостаточно изученной.

Цель. Изучить морфологические характеристики вирулентных штаммов НТМ и сопоставить их с клиническими проявлениями МЛ.

Материалы и методы. Исследованы 30 культур НТМ, выделенных у пациентов с верифицированным МЛ. Выполнена стратификация результатов клинического, рентгенологического исследований в динамике пациентов с МЛ по группам тяжести (легкая, средней тяжести, тяжелая). Дополнительно изучены два штамма *M. abscessus*, формирующие S-колонии (11851) и R-колонии (9189) при культивировании на среде Middlebrook agar с конго красным. Наноскопический анализ выполнен методом атомно-силовой микроскопии с оценкой топографии, шероховатости и характеристик белковых агрегатов.

Результаты. В исследование включено 30 пациентов (Me=59 лет); преобладали женщины (63,3%). Медиана длительности заболевания составила 39 месяцев.

Большинство случаев соответствовали среднетяжелому течению (70,0%). Выделено 8 видов НТМ, среди которых *M. avium* и *M. goodnae* встречались наиболее часто (по 20,0%). Тяжелое течение отмечено при инфекциях, вызванных *M. avium*, *M. xenopi*, *M. goodnae*, *M. abscessus* и *M. fortuitum*.

Показано, что морфотипы *M. abscessus* существенно различаются по архитектуре внеклеточного матрикса. S-штамм формирует незрелый гранулярный матрикс без выраженных амилоидных фибрилл. R-штамм образует структурированный матрикс с многоклеточными кластерами, каналами и полостями. Для R-морфотипа характерно формирование амилоидоподобных фибрилл, соответствующих конгофильным структурам. Поверхность матрикса более неоднородна ($Rsk = -0,72$) по сравнению с S-штаммом ($Rsk = 0,4$). Амилоидные агрегаты имели размеры 17–44 нм (ширина) и 3–4 нм (высота) и включали фибриллярные и глобулярные формы.

Заключение. Шероховатый морфотип *M. abscessus* ассоциирован с формированием высокоорганизованного амилоид-содержащего матрикса, что может способствовать повышенной устойчивости и вирулентности. Наноскопический анализ биопленок представляет перспективный подход для оценки патогенного потенциала и прогноза течения инфекции. Характер патологического процесса и тяжесть течения МЛ могут различаться даже в пределах одного вида НТМ, что может быть связано с морфологическими особенностями определенного штамма.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, морфологические характеристики видов, степень тяжести микобактериоза легких, атомно-силовая микроскопия, биопленка, амилоидные белки

Bogush L.¹✉, Astashonok A.², Ruzanov D.¹, Stepuk T.², Poleshchuk N.², Bogdanovich N.¹, Slizen V.¹

¹ Republican Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Morphological Characteristics of Virulent Strains of Non-Tuberculous Mycobacteria in Relation to Clinical Manifestations of Non-Tuberculosis Pulmonary Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Bogush L., Poleshchuk N., Ruzanov D.; scientific hypothesis formulation – Bogush L., Astashonok A.; laboratory studies of non-tuberculous mycobacteria – Slizen V., Bogdanovich N.; development and modification of the method for culturing and preparing samples for microscopy – Slizen V., Bogdanovich N., Astashonok A.; preparation of samples for atomic force microscopy – Slizen V., Bogdanovich N.; technical support of electron microscopy – Stepuk T.; conducting atomic force microscopy, processing and visualization of data – Astashonok A.; analysis and interpretation of atomic force microscopy data – Astashonok A.; writing the manuscript – Bogush L., Astashonok A.; editing and scientific supervision – Poleshchuk N., Ruzanov D.

Submitted: 12.03.2026

Accepted: 16.04.2026

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

Introduction. The incidence of infections caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM) is steadily increasing worldwide, while pulmonary mycobacteriosis is characterized

by chronic progression and limited treatment efficacy. Variability in clinical outcomes and drug resistance is largely driven by pathogen-specific traits, including cell wall organization and biofilm formation. Amyloid-like proteins capable of forming β -sheet structures have recently attracted attention; however, their role in pathogenesis remains poorly understood.

Purpose. To investigate morphological characteristics of virulent NTM strains and correlate them with clinical manifestations of pulmonary mycobacteriosis.

Materials and methods. Thirty NTM isolates obtained from patients with confirmed pulmonary mycobacteriosis were analyzed. The results of clinical and radiological studies of patients with ML in dynamics were stratified according to severity groups (mild, moderate, severe). Two *Mycobacterium abscessus* strains forming smooth (S, strain 11851) and rough (R, strain 9189) colonies on Middlebrook agar supplemented with Congo red were selected for in-depth analysis. Nanoscale characterization was performed using atomic force microscopy, including assessment of surface topography, roughness, and structural parameters of protein aggregates.

Results. The study included 30 patients (median age 59 years), predominantly female (63.3%). The median disease duration was 39 months, with most cases classified as moderate (70.0%). Eight NTM species were identified, with *M. avium* and *M. gordonae* being the most prevalent (20.0% each). Severe disease was associated with infections caused by *M. avium*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. abscessus*, and *M. fortuitum*.

Distinct differences in extracellular matrix architecture between *M. abscessus* morphotypes were observed. The S-type strain formed an immature, relatively homogeneous granular matrix lacking pronounced amyloid fibrils. In contrast, the R-type strain developed a highly structured matrix with multicellular clusters, channels, and cavities.

The R morphotype exhibited amyloid-like fibrillar structures corresponding to Congo red-positive formations. Its matrix surface showed higher heterogeneity ($R_{sk} = -0.72$) compared to the smoother S-type ($R_{sk} = 0.4$). Amyloid aggregates ranged from 17–44 nm in width and 3–4 nm in height and included both fibrillar and globular-vesicular forms.

Conclusions. The rough morphotype of *M. abscessus* is associated with the formation of a highly organized amyloid-containing matrix, potentially contributing to increased virulence and antimicrobial tolerance. Nanoscale analysis of biofilms represents a promising approach for assessing pathogenic potential and predicting disease progression. The nature of the pathological process and the severity of the course of ML may vary even within one type of NTM, which may be associated with the morphological characteristics of a particular strain.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, morphological characteristics of species, severity of non-tuberculosis pulmonary disease, atomic force microscopy, biofilm, amyloid proteins

■ ВВЕДЕНИЕ

Сегодня проблема инфицирования человека нетуберкулезными микобактериями (НТМ) является актуальной во всем мире [1–5]. Системные обзоры эпидемиологических данных свидетельствуют о постоянном росте случаев микобактериоза в популяциях со средней скоростью 1 случай на 100 тыс. населения в год [1–5].

В развитых странах эта тенденция наблюдается на фоне значительного снижения распространенности и заболеваемости туберкулезом [1–5]. С момента регистрации случаев микобактериозов в Республике Беларусь, а именно с 2022 г. наблюдается неуклонный рост случаев доказанного микобактериоза, который на конец 2025 г. составил 649 пациентов, или 7,1 на 100 тыс. населения (Кроткова Е.Н., 2026).

Активное выявление микобактериозов стало возможным в условиях появления современных методов лабораторной диагностики. На сегодняшний день благодаря молекулярно-генетическим методам диагностики в мире идентифицировано более 200 различных видов НТМ, 68 из которых имеют клиническое значение. НТМ – это широко распространенные в окружающей среде бактерии, обладающие условно-патогенным характером и широким спектром вирулентности. Чаще всего НТМ колонизируют и вызывают инфекцию нижних дыхательных путей, или микобактериоз легких (МЛ), у иммунокомпрометированных лиц и/или у лиц с нарушением мукоцилиарного клиренса [1–5].

Особенности клинической картины МЛ, а именно склонность к хроническому прогрессирующему течению, степень тяжести и исход воспалительного процесса, связаны не только с состоянием макроорганизма, но и с особенностями микроорганизма [1–6, 8–10]. Биологическая гетерогенность микробов группы НТМ, их меняющаяся вирулентность и набор свойств, формирующих резистентность к антибактериальным лекарственным препаратам (АБП), имеют влияние на характер патологического процесса и эффективность лечения пациентов с МЛ [1–6].

Морфологические характеристики НТМ до конца не изучены [1]. Классификация НТМ, предложенная американским ученым Эрнестом Руньоном в 1959 г., разделяла виды в зависимости от скорости роста и способности продуцировать пигменты при наличии или отсутствии света [7]. В настоящее время клиницистами чаще используется классификация НТМ по двум группам в зависимости от скорости роста на питательных средах: медленнорастущие (≥ 7 дней) и быстрорастущие микобактерии (образующие колонии менее чем за 7 дней). Различия между видами НТМ устанавливаются молекулярно-генетическими методами идентификации через выявление различий в структуре р-РНК [1–5].

По итогам 10-летнего мониторинга видового разнообразия НТМ, проводимым Республиканской референс-лабораторией государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», установлено, что МЛ у нас в стране чаще вызывают такие медленнорастущие виды, как *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. goodii*, и быстрорастущие – *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* [2].

Установлено, что различные виды НТМ отличаются как по вирулентности, так и по резистентности к АБП [1, 9, 10, 15–17]. Например, штаммы *M. abscessus* характеризуются высокой лекарственной устойчивостью (ЛУ) и проявляют феномен гипервирулентности, который может привести к прогрессированию МЛ и последующему неблагоприятному прогнозу [1, 13, 17]. Характер течения патологического процесса, вызываемый НТМ различных видов, не является однотипным: может быть затяжным с волнообразными обострениями или носить регрессивный характер на фоне выраженного склерозирования бронхоальвеолярного комплекса [1, 9, 10].

Одним из факторов вирулентности НТМ является уникальное строение ее клеточной стенки в несколько слоев, состоящих из липидов и С-микозид-пептидов,

объединенных названием гликопептидолепиды (ГПЛ). ГПЛ клеточной стенки микобактерий участвуют в формировании биопленки, защищающей колонию НТМ от внешнего воздействия. Структура биопленок НТМ очень сложна. В матриксе *M. abscessus* выявили присутствие не только белков, липидов и углеводов, но и внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая обеспечивает адгезию к поверхностям и облегчает бактериальную агрегацию. Формирование биопленок также вносит свой вклад в развитие ЛУ, в основе которой лежат их структурные особенности [1, 11–17].

Способность НТМ образовывать биопленки в тканях и ингибировать выработку воспалительных цитокинов представляет собой механизмы, которые подавляют клеточно-опосредованный иммунитет хозяина, тем самым способствуя колонизации и последующему вторжению в бронхиальный эпителий [1, 11–17]. В ответ на инфицирование макрофаги и фибробласты хозяина инициируют продукцию фиброзирующих цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β -1 (TGF- β -1), фактора роста соединительной ткани (ФРСТ), а также амилоидоподобных белков с β -складчатой структурой, из-за чего эластичность легочной ткани резко падает. Нарушение пластичности легких напрямую связана с фенотипическими и молекулярно-генетическими характеристиками патогена [11–17]. При этом вопрос уровня экспрессии у различных видов НТМ пристеночных амилоидоподобных белков и их полимеризации в β -складчатую наноструктурную организацию при репродукции возбудителей в легочной ткани остается не вполне изученным. Данные биомаркеры актуальны для оценки патогенного потенциала НТМ, включая особенности формирования биопленок, уровень адгезивных свойств микроорганизмов, механизмы фенотипической устойчивости к антибактериальным препаратам. Кроме того, продукция β -амилоидов различными видами НТМ определяет степень выраженности ответа иммунокомпетентных клеток и характер воспаления в легочной ткани.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить морфологические характеристики вирулентных штаммов НТМ и сопоставить их с клиническими проявлениями МЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 30 случаев МЛ, подтвержденного в соответствии с международными критериями IDSA/ATS 2020 и действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение микобактериоза легких (взрослое население)». Пациенты проходили обследование в клинике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». С целью определения клинической формы (диссеминированная, очаговая, инфильтративная, бронхоэктатическая, кавернозная, фиброзно-кавернозная) и характера течения (регрессирующее, волнообразное, прогрессирующее) МЛ проводилась оценка патологического процесса по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в динамике до лечения, а затем выполнялась стратификация по группам тяжести (легкая, средней тяжести, тяжелая).

За МЛ легкой степени тяжести принимали случаи с очаговой формой регрессирующего или волнообразного характера течения; за МЛ тяжелого течения принимали МЛ с бронхоэктатической, или кавернозной, или фиброзно-кавернозной формой

с признаками прогрессирования и наличием осложнений. Остальные случаи МЛ относили к средней степени тяжести.

Результаты клинического исследования сопоставляли с данными микробиологического и наноскопического анализа культур НТМ.

Микробиологический анализ

Для выявления и видовой идентификации НТМ использовали замороженный биоматериал из музея Республиканской референс-лаборатории (мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость и др.), который культивировали на плотных и жидкой питательной средах. Выделение НТМ проводили на среде Левенштейна – Йенсена и жидкой питательной среде Миддлбука 7H10 Agar Base с добавлением селективной добавки Himedia «Ростовая добавка АДС для микобактерий», а также антибиотиков для предотвращения контаминации. При оценке динамики формирования амиллоидоподобных структур вносили в питательную среду конго красный. Критериями микробиологической характеристики колоний НТМ являлись: 1) размер колоний (мелкие – 1–2 мм; средние – 2–4 мм; крупные – 4–6 мм); 2) форма; 3) характер контуров краев (фестончатый, волнистый, эрозированный или зазубренный, бахромчатый; 4) рельеф; 5) поверхность (гладкие, шероховатые, диссоциативные); 6) цвет.

В случае роста культуры микобактерии на плотной или жидкой среде выполняли идентификацию НТМ методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA). ДНК НТМ выделяли с использованием GenoLyse (Hain Life Science, Германия), используя тест-системы GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Life Science, Германия), лекарственную чувствительность определяли тест-системой GenoType Mycobacterium NTM-DR Hain Life Science, Германия).

Наноскопический анализ

Использовали биочипы на основе слюды (пластины размером 7×15 мм). Поверхность биочипа подвергалась химической модификации для формирования аминогрупп (NH_2^+) с использованием аминопропилтриэтоксисилана (АПТЭС). Первоначально готовили 50 мМ исходного маточного раствора АПТЭС на бидистиллированной воде. Далее полученный раствор разводили в соотношении 1 : 300 в бидистиллированной воде (45 мкл АПТЭС : 15 мл H_2O) для получения рабочей концентрации АПТЭС. Для получения биочипа слюду разрезали на серию кусочков размером (1,2×3 см), помещали в специальные пластиковые кюветы (ванночки) и заливали рабочим раствором АПТЭС, инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре с последующей отмывкой в этаноле. После отмывки биочип высушивали. Использование такой модификации слюды позволило изменить состав химически активных групп ее поверхности (заменить гидроксильные группы на аминогруппы). С целью дополнительной модификации и гидрофилизации поверхности слюды использовали двухвалентный Mg (Mg^{2+}). Для этого после силанизации слюду выдерживали в течение 40 мин. в 10 мМ растворе MgSO_4 , а затем высушивали при комнатных условиях.

На активированную поверхность биочипов адсорбировали аликвоту микобактерий (70–100 мкл), предварительно дезактивированных 2,5% глутаровым альдегидом. Топографические изображения микобактерий, нанесенных на слюдяную поверхность, получали на микроскопе Nanoscope IIIa MultiMode (Bruker, США),

оборудованном J-сканером. Частота строчной развертки при получении изображения варьировала от 1 до 5 Гц. Разрешающая способность метода при сканировании образцов составляла примерно 0,1–1 нм по горизонтали и 0,01 нм по вертикали. Обработку изображений осуществляли с использованием модуля NanoScope Analysis (версия 2.0). В работе использовали контактные 100- и 200-мкм кантилеверы Nanoprobe (Bruker, США) из Si_3N_4 с константами упругости 0,12 и 0,36 Н/м и тейпинговые зонды серии NSC15/Al BS (константа жесткости – 3 Н/м, резонансная частота – 60 кГц, радиус – <10 нм).

По результатам наноскопического анализа оценивали следующие параметры: 1) адгезию различных морфоваров на биочипах; 2) коэффициент асимметрии белковых кластеров (R_{sk}) на поверхности *M. abscessus*; 3) продукцию амилоидоподобных структур в краевой зоне НТМ в виде глобулярных агрегатов типа «курли» в составе биопленки.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

В исследование было включено 30 пациентов с МЛ в возрасте от 29 до 75 лет, $Me=59$ лет. Процентное соотношение мужчин к женщинам составляло 36,7% к 63,3%. Большинство пациентов группы были жителями города 22 (73,33%), домашних животных имели 6 (20,00%) человек, курили 10 (33,33%) пациентов. Обращало на себя внимание, что большинство пациентов были младше пенсионного возраста – 60,00%. Медианой продолжительности заболевания с момента постановки диагноза были 39 месяцев, причем минимальный период диспансерного наблюдения по поводу МЛ составил 36 месяцев, а максимальный – 43 месяца (табл. 1).

Хронические заболевания органов дыхания с нарушением архитектоники легочной ткани и/или бронхов имели 19 (63,33%) пациентов, причем у 56,67% из них

Таблица 1
Характеристика пациентов с микобактериозом легких ретроспективной группы, n=30
Table 1
Characteristics of patients with NTM-PD, n=30

Характеристики	Результаты
Возраст на момент постановки диагноза, mediana (min, max), лет	59 (29; 75)
Продолжительность заболевания, median (min, max), мес.	39 (36; 43)
Мужчины (абс., уд. вес %)	11 (36,67)
Женщины (абс., уд. вес %)	19 (63,33)
Пациенты старше пенсионного возраста (абс., уд. вес %)	12 (40,00)
Пациенты младше пенсионного возраста (абс., уд. вес %)	18 (60,00)
Жители города / сельской местности (абс., уд. вес %)	22/8 (73,33/26,67)
Наличие домашних животных (абс., уд. вес %)	6 (20,00)
Сезонные сельхоз. работы (абс., уд. вес %)	26 (86,67)
Курение (абс., уд. вес %)	10 (33,33)
Наличие сопутствующих хронических заболеваний	20 (66,66)
Наличие 2 и более хронических заболеваний	15 (50,00)
Наличие сопутствующих хронических БОД (абс., уд. вес %)	19 (63,33)
ИМТ <18 кг/м ² (%)	1 (1,66)
Всего (абс., уд. вес %)	30 (100)

в анамнезе имелись сведения о наличии 2 и более БОД. В анализируемой группе пациенты с МЛ имели: бронхоэктатическую болезнь, хроническую обструктивную болезнь легких, большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких, вторичные бронхоэктазы, поствоспалительный пневмофиброз.

Сопутствующую хроническую патологию имели 20 (66,66%) пациентов, причем у 50,00% из них диагностировано 2 и более хронических заболевания, наиболее распространенными из которых были ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования различной локализации, заболевания желудочно-кишечного тракта.

По данным результатов лабораторного исследования показателей активного воспалительного процесса у пациентов группы наблюдались: лейкоцитоз – в 23,33% случаев, нейтрофильный – в 20,00% случаев, лимфоцитоз – в 10,00%, причем моноцитоз фиксировался в 36,67% случаев (большой частью относительный – 26,67%). Повышение СОЭ встречалось в 73,33% случаев, а комбинация повышенного СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) – в 56,67% случаев. Обращало на себя внимание, что в группе исследования прокальцитонин (ПКТ) превышал норму только в 6,67% случаев. Медианы показателей с минимальными и максимальными значениями, а также распределение их по группам со значениями, превышающими норму, нормальными и ниже нормы, в процентах, представлены в табл. 2.

Проведен анализ данных КТ ОГК в исследуемой группе и выделены ведущие рентгенологические синдромы у пациентов с МЛ. Как следует из табл. 3, наиболее распространенными являлись узелки в паренхиме легких в сочетании с признаками поражения мелких бронхов (синдром «дерево в почках») – 90,00% и двусторонние бронхоэктазы, концентрирующиеся в язычковых сегментах обоих легких – 86,66%. Признаком хронического рецидивирующего воспалительного процесса являлся плевропневмофиброз, обнаруженный у 73,33% пациентов на фоне других синдромов, а признаком активного агрессивного деструктивного процесса явилось образование полостей распада – у 36,70% пациентов. Внутригрудная лимфаденопатия (ВГЛА) найдена у одного пациента группы. Обращает на себя внимание, что у пациентов с МЛ при рентгенологическом исследовании почти в половине случаев (48,33%) имело место наличие двух и более патологических синдромов в легких.

Таблица 2
Характеристика лабораторных показателей пациентов с микобактериозом легких ретроспективной группы, n=30

Table 2
Characteristics of laboratory parameters of patients with NTM-PD in a retrospective group, n=30

Показатели	Me	Min	Max	%↑	% N	%↓
WBC (*10 ⁹ /L)	7,09	3,92	17,17	23,33	73,33	3,33
RBC (*10 ¹² /L)	4,70	3	5,61	13,33	73,33	13,33
Hb (g/l)	130,35	90,2	168,1	6,67	53,33	40,00
NEUT палочкоядер. (%)	2,00	0	9	20,00	60,00	20,00
NEUT сегментоядер. (%)	54,00	36	79	10,00	73,33	16,67
LYM (*10 ⁹ /L)	1,95	1,13	4,25	10,00	86,67	3,33
MONO (*10 ⁹ /L)	0,56	0,35	1,64	36,67	63,33	0,00
СОЭ (мм/ч)	40,00	7	112	73,33	26,67	–
СРБ (mg/l)	11,05	0,2	190,1	56,67	43,33	–
ПКТ (ng/ml)	0,05	0,01	0,32	6,67	73,33	–

Таблица 3

Характеристика результатов рентгенологического исследования легких пациентов с микобактериозом легких ретроспективной группы, n=30

Table 3

Characteristics of the results of radiographic examination of the lungs of patients with NTM-PD, n=30

Рентгенологические синдромы	Пациенты, абс. (%)
Узелки / «дерево в почках»	27 (90,00)
Бронхоэктазы	26 (86,66)
Плевропневмофиброз	22 (73,33)
Полость распада	11 (36,70)
Инфильтраты	6 (20,00)
ВГЛА	1 (3,33)

На основании преимуществ более тяжелых деструктивных патологических изменений в тканях легких и бронхов (бронхоэктазов, полостей) пациентам группы установлены 4 клинические формы МЛ (табл. 4). Пациенты группы имели инфильтративную (20,00%), бронхоэктатическую (43,33%), и полостную (36,66%) клинические формы.

На основании динамического рентген-контроля в течение 3 лет (КТ ОГК с шагом через 6 или более месяцев) установлено, что большинство пациентов (76,66%) имели признаки волнообразного течения (смешанная динамика). При сопоставлении результатов рентгенологического исследования с предыдущими оказалось, что большинство пациентов исследуемой группы – 72% – имели признаки волнообразного воспалительного процесса в динамике. Отрицательная рентген-динамика заключалась в увеличении количества и размера патологических элементов воспаления (узелков, инфильтратов, полостей) и обнаружена у 20,00% пациентов. Признаки регрессирующего течения МЛ зафиксированы у 1 пациента группы.

Нарушения функции внешнего дыхания при выполнении спирометрии с бронхолитическим тестом выявлены у 18 (60,00%) пациентов группы. Анализ результатов исследования показал, что у 10 пациентов (33,33%) нарушение дыхания были по obstructivному типу, у 2 (6,66%) – по рестриктивному типу, у 6 пациентов (20,00%) – по смешанному типу, а у 14 пациентов с МЛ (33,33%) нарушения зафиксированы не были.

Таблица 4

Характеристика результатов рентгенологического исследования легких пациентов с микобактериозом легких ретроспективной группы, n=30

Table 4

Characteristics of the results of radiographic examination of the lungs of patients with NTM-PD, n=30

Клиническая форма МЛ	Пациенты, абс., %
Инфильтративная	6 (20,00)
Бронхоэктатическая	13 (43,33)
Полостная	11 (36,66)
Характер течения МЛ	Пациенты, абс., %
Регрессирующее	1 (3,33)
Волнообразное	23 (76,66)
Прогрессирующее	6 (20,00)
Тяжесть течения МЛ	Пациенты, абс., %
Легкая	1 (3,33)
Средняя	21 (70,00)
Тяжелая	8 (26,66)

При стратификации результатов клинико-лабораторного и инструментально-го исследований пациенты распределены по трем группам тяжести МЛ: легкая – 1 (3,33%), средняя – 21 (70,00%) и тяжелая – 8 (26,66%).

Микробиологический анализ

Результаты микробиологического исследования показали, что МЛ в данной группе был вызван представителями медленнорастущих НТМ в 76,77% и представителями быстрорастущих НТМ в 23,33% случаев (табл. 5).

На основании оценки скорости роста и видовой идентификации микобактерий установлено, что пациенты ретроспективной группы выделяли 8 клинически значимых видов НТМ из мокроты: медленнорастущие – 6 видов, потенциально патогенные: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. szulgai*; быстрорастущие – 2 вида: *M. abscessus*, *M. fortuitum* (табл. 5).

При оценке видового разнообразия культур НТМ в ретроспективной группе установлено, что нетуберкулезные микобактерии, относящиеся к *Mycobacterium avium complex* MAC, выделяли у 10 (33,33%) пациентов с МЛ, в том числе *M. avium* – 6 (20,00%), *M. intracellulare* – 4 (13,33%).

Из числа других медленнорастущих НТМ в группе ретроспективного наблюдения идентифицировали: *M. kansasii* – у 3 (10,00%) пациентов с МЛ, *M. xenopi* – у 3 (10,00%) пациентов с МЛ, *M. gordonae* – у 6 (20,00%) пациентов с МЛ, *M. szulgai* – у 1 (3,33%) пациента с МЛ.

Из числа быстрорастущих НТМ в группе ретроспективного наблюдения идентифицировали: *M. abscessus* – у 3 (10,00%) пациентов с МЛ, *M. fortuitum* – у 4 (13,33%) пациентов с МЛ.

При сопоставлении вида НТМ со степенью тяжести МЛ, обнаружено, что большинство (7 из 8) быстро- и медленнорастущих патогенов, выделенных в группе исследования, сопровождали формирование хронического воспалительного процесса с волнообразным течением средней степени тяжести. Тяжелое течение зафиксировано у МЛ, вызванных *M. avium*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* (табл. 6). Обращает на себя внимание, что у МЛ, вызванного быстрорастущей *M. fortuitum*, у разных пациентов возможным оказалось развитие и легкого, и тяжелого течения.

Таблица 5
Характеристика видов выделенных нетуберкулезных микобактерий у пациентов с микобактериозом легких

Table 5
Characteristics of the types of isolated NTM cultures in patients with NTM-PD, n=30

Виды НТМ	n (%)
Медленнорастущие	23 (76,77)
<i>M. avium</i>	6 (20,00)
<i>M. intracellulare</i>	4 (13,33)
<i>M. kansasii</i>	3 (10,00)
<i>M. xenopi</i>	3 (10,00)
<i>M. gordonae</i>	6 (20,00)
<i>M. szulgai</i>	1 (3,33)
Быстрорастущие	7 (23,33)
<i>M. abscessus</i>	3 (10,00)
<i>M. fortuitum</i>	4 (13,33)

Таблица 6
Результаты сопоставления видов нетуберкулезной микобактерии с тяжестью течения микобактериоза легких
Table 6

Results of comparison of types of NTM with the severity of the course of NTM-PD, n=30

Виды НТМ	Тяжесть течения, n (%)		
	Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени
<i>M. avium</i>	–	4 (13,33)	2 (6,66)
<i>M. intracellulare</i>	–	4 (13,33)	–
<i>M. kansasii</i>	–	3 (10,00)	–
<i>M. xenopi</i>	–	2 (6,66)	1 (3,33)
<i>M. goodnae</i>	–	5 (16,66)	1 (3,33)
<i>M. szulgai</i>	–	1 (3,33)	–
<i>M. abscessus</i>	–	2 (6,66)	1 (3,33)
<i>M. fortuitum</i>	1 (3,33%)	–	3 (10,00)

Проведенный светооптический анализ показал, что все патогены характеризовались кислотоустойчивостью и были представлены в виде тонких, прямых или слегка изогнутых палочек с незначительно закругленными концами.

Также для отдельных видов выявлены гранулированные микобациллы, расположенные поодиночке, в парах или группами. У отдельных бактерий при окраске по Цилю – Нильсену на однородно окрашенном фоне в цитоплазме можно было увидеть гранулы. При анализе препаратов культур также обращали на себя внимание отдельные морфологические особенности палочковидных форм. Возбудители (штаммы *M. abscessus*, *M. fortuitum*) располагались преимущественно в виде «стопок» палисаднолежащих клеток.

Особый интерес представляли результаты светооптического анализа культур *M. abscessus* ввиду их высокого патогенного потенциала и специфического окрашивания конго красным (табл. 7).

Таблица 7
Микробиологическая характеристика двух штаммов *M. abscessus*, выращенных на питательной среде с добавлением конго красного
Table 7

Microbiological characteristics of two strains of *M. abscessus* grown on a nutrient medium with the addition of Congo red

№ культуры	Вид НТМ	Анализируемые показатели колоний					
		Размеры, мм	Прозрачность	Характеристика колоний	Диссоциация на R-шероховатый и S-гладкий фенотип	Скорость роста	Цвет колоний на среде с добавлением конго красного
9189	<i>M. abscessus</i>	2–3	Непрозрачные	Сухие, морщинистые, похожие на маргаритку	R	7 дней	Розоватый
11851	<i>M. abscessus</i>	2–3	Непрозрачные	Слизистые, гладкие, блестящие	S	5 дней	Розоватый

Для углубленного анализа отобрано 2 разных штамма *M. abscessus*, дающих в чашечной среде с красителем конго красный в одном случае гладкие S-колонии (слизистые и/или блестящие, штамм 11851), а в другом – шероховатые (R-колонии), которые выглядели сухими, морщинистыми и матовыми с изрезанными краями, похожие на маргаритку (штамм 9189).

При сравнительном анализе клиническая характеристика МЛ, вызванных этими штаммами, оказалась не идентичной. Штамм *M. abscessus* 9189 был неоднократно получен из мокроты у пожилой полиморбидной пациентки А. 76 лет без дефицита массы тела (ИБС, атеротромботический инфаркт мозга, клинически излеченный туберкулез в 1987 г.) с консолидацией, осложненной плевритом. Патологический процесс в легких завершился формированием рубцового стеноза и фиброателектазом. Период наблюдения составил 28 месяцев. Согласно результатам исследования LPA (NTM-DR), штамм *M. abscessus* 11851 обладал устойчивостью к макролидам.

Штамм 11851 был неоднократно получен из мокроты пожилого полиморбидного пациента Д. 90 лет без дефицита массы тела и активных жалоб (ХОБЛ, ИБС, ХСН ФКЗ H2A, облитерирующий атеросклероз ПБА, ХАН II), имеющего единичные очаги и локальный плевропневмофиброз в течение 36 месяцев наблюдения на фоне устойчивого бактериовыделения. Согласно результатам LPA (NTM-DR), штамм *M. abscessus* 11851 обладал чувствительностью к макролидам и аминогликозидам.

Известно, что при культивировании *M. abscessus* на питательной среде с добавлением конго красного можно судить о патогенном потенциале микобактерий. Бактерии, формирующие шероховатые колонии, демонстрировали отчетливую конгофильность по сравнению с более гладкими аналогами гликопептидолипидов клеточной стенки. Шероховатый вариант также более гидрофобен, формирует биопленку с более плотным матриксом, имеющим склонность к формированию специфических тяжей, состоящих из амилоида. В то время как гладкий вариант образует более равномерно распределенный амилоидный матрикс в составе окружающей биопленки.

Наноскопический анализ фенотипа *M. abscessus* и структурированность амилоидов в матрице биопленки

Известно, что в биопленках могут располагаться как sessильные, так и транзиторные формы микобактерий. Основой биопленки является матрикс, в котором располагаются как глобулярные, так фибриллярные с β -складчатой структурой амилоиды, дающие в поляризационном свете характерное свечение.

Мы использовали наноскопический анализ как для характеристики различных морфовариантов *M. abscessus*, так и для анализа структурированности околочелочного матрикса формирующейся биопленки (рис. 1).

Установлено, что для *M. abscessus* (штамм 11851) отмечено формирование особого незрелого внеклеточного матрикса, который при светооптическом изучении на среде с конго красным выглядел как тонкая полупрозрачная пленка, покрывающая колонию. «Экзоцелочный матрикс» был представлен в виде гранулярного материала с участками, формирующими характерные ниши или ячейки, пронизанного трубчатыми структурами, в виде нанотрубок. Специфических амилоидных фибрилл с β -складчатой структурой не наблюдалось. Матрикс был довольно неоднородный с различными перепадами высот (от 200 до 700 нм). В самом матриксе отмечались свободные лежащие транзиторные бактерии палочковидной формы.

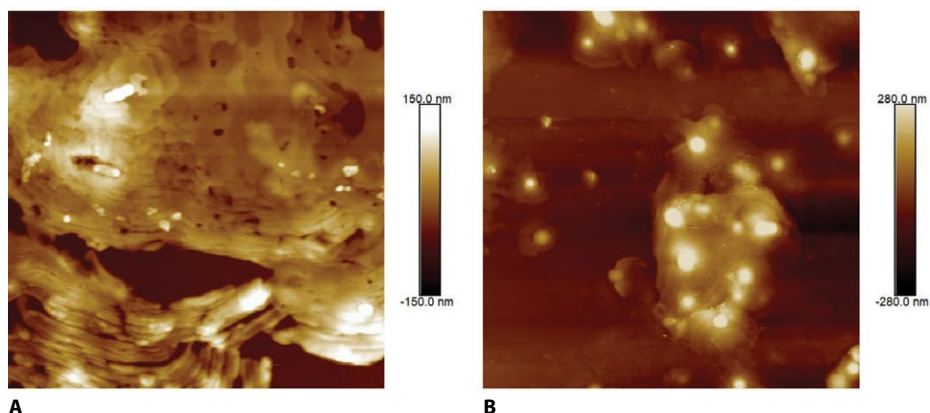


Рис. 1. Топографические изображения поверхности формирующегося матрикса биопленок при культивировании штаммов *M. abscessus*: А – штамм 11851; В – штамм 9189
Fig. 1. Topographic images of the surface of the forming biofilm matrix during cultivation of *M. abscessus* strains: А – strain 11851; В – strain 9189

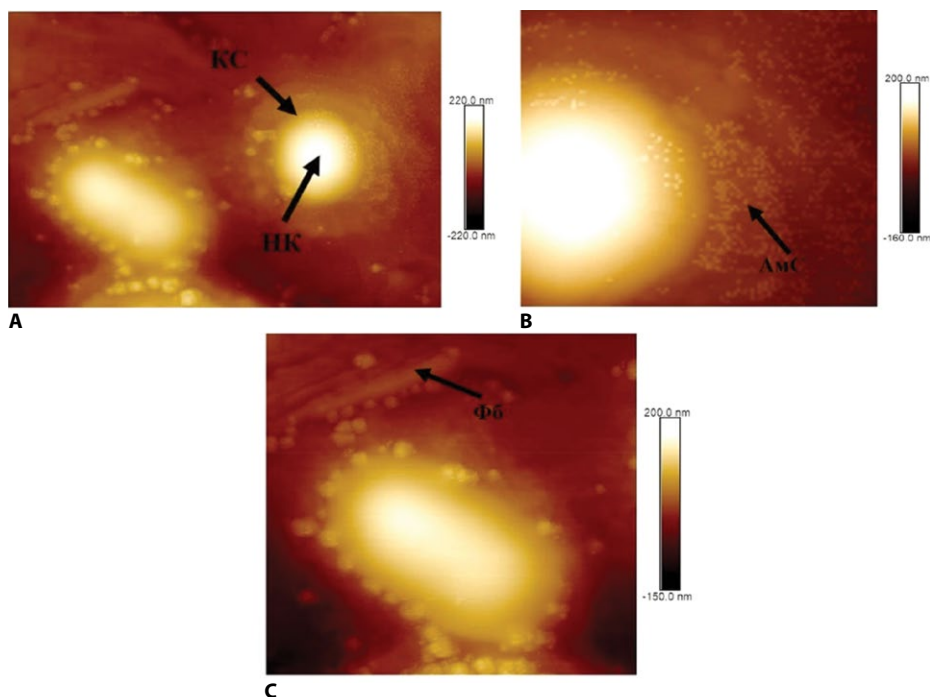


Рис. 2. Топографические изображения *M. abscessus* (штамм 9189), образующие в составе биопленок пристеночный экзоматрикс с амилоидоподными структурами типа «курли»
Fig. 2. Topographic images of *M. abscessus* (strain 9189), forming a parietal exomatrix with amyloid-like structures of the "curli" type within biofilms

Примечания: АМС – амилоидоподные структуры типа «курли»; КС – клеточная стенка; НК – нуклеоид; Фб – фибриллярные структуры.

Таблица 8
Линейные размеры (ширина – b, высота – h) агрегатов амилоидоподобных структур штаммов M. abscessus, измеренные на биочипах
Table 8
Linear dimensions (width – b, height – h) of aggregates of amyloid-like structures of M. abscessus strains, measured on biochips

№ культуры	Вид НТМ	Анализируемые показатели			
		Продукция матрикса	Rsk (параметр асимметрии поверхности)	Модуль жесткости	Линейные размеры амилоидоподобных структур (нм)
9189	M. abscessus	+	-0,72 (очень неоднородная поверхность)	3–5 пН/μм	* b – 17,21±2,9 нм, h – 3,3±1,9 нм
11851	M. abscessus	+	0,4 (более однородная поверхность без резких перепадов высот)	3–5 пН/μм	b – 44±2,7 нм, h – 3,8±1,1 нм

Примечание: * показаны средние арифметические значения (нм) и стандартные отклонения по результатам 40 независимых измерений.

Совершенно другой тип «экзоклеточного матрикса» отмечен для культуры M. abscessus (штамм 9189) (рис. 1B). Формирующийся матрикс имел вид поверхностного слизистого компонента, покрывающего колонию. Структура многоклеточных кластеров была представлена в виде грибоподобных, столбopodobных образований, «цементированных» в экзополисахаридный слой. Примечательно, что незрелый формирующийся матрикс был разделен каналами, а также имел многочисленные полости и пустоты, что указывало на возможность обмена нехромосомными факторами наследственности (плазмидами, транспозонами, инсерционными последовательностями). Бактерии в составе данного матрикса были представлены сложной полиморфной организацией с определенной цитоархитектоникой (выявлялись бактерии размером 200–400 нм, спороподобные и другие формы) (рис. 2).

Для M. abscessus (штамм 9189) было характерно образование белково-полисахаридного комплекса в виде особых тяжистых филаментозных фибрилл и глобул, соответствующих конгофильным образованиям при световой микроскопии (рис. 2C). Данные экзоструктуры мы также рассматриваем как амилоиды, обуславливающие фенотипическую резистентность к антибиотикам, и как фактор, ответственный за повышенную вирулентность возбудителя.

Для оценки возможности дифференциации амилоидопродуцирующих штаммов M. abscessus на следующем этапе проведена идентификация и дана оценка возможности верификации тонкой организации амилоидоподобных структур.

В табл. 8 представлены результаты измерения линейных размеров белковых агрегатов. Показано, что средний диаметр частиц варьировал до 79,2±17,4 нм (ширина) и 4,3±2,2 нм (высота).

Наноскопический анализ различных субструктур микобактерий (M. abscessus), выращенных на питательных средах с конго красным

Сканирование образцов в тейпинговом режиме показало различные типы архаичных субструктур. Наиболее многочисленным типом белковых наноразмерных

элементов были глобулы. Они характеризовались разрозненными или сцепленными в виде цепочек сферами диаметром 8–20 нм. В ряде работ указывалось, что эти «усеченные структуры» представляют собой продукты метаболической активности микобактерий, т. к. содержат остатки этерифицированной D-трегалозы, связанной с пептидогликаном и ГПЛ. Напротив, другие авторы считают, что сферы – это результат расщепления более длинных элонгированных структур типа амилоидных фибрилл. В проведенных исследованиях мы наблюдали сферические структуры, которые на сканах сохраняли участки, характерные как для амилоидов. Кроме того, на топограммах они визуализировались в виде наноразмерных пузырьков. Примечательно, что параметр асимметрии у различных штаммов *M. abscessus* значительно варьировал (от –0,72 до 0,4), что может говорить о неравномерном распределении белковых кластеров относительно центральной части поверхности бактерии и различиях в вирулентных свойствах штаммов.

Таким образом, полиморфные глобулярно-везикулярные структуры на поверхности и прилегающей биопленке *M. abscessus*, вероятнее всего, соответствуют амилоидам в ассоциации с такими продуцируемыми компонентами, как ГПЛ, гликаны и др.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении результатов клинико-лабораторного и инструментального исследований с выделенным видом НТМ следует отметить значительную разбежку тяжести МЛ. Причины или обстоятельства, почему одни виды НТМ приводят к более глубоким структурным изменениям легочной ткани, а другие нет, остаются до конца не установленными [1, 9, 10, 13, 17]. По результатам нашего исследования, характер патологического процесса и тяжесть течения МЛ может различаться даже в пределах одного вида НТМ. Согласно опубликованным данным, частота каверн в легком при инфекциях, вызванных комплексом *M. avium*, может варьироваться от 14% до 65%, а при инфекциях, вызванных *M. abscessus*, – от 32% до 83% [9, 10, 13, 17]. Возбудитель *M. abscessus* в одних случаях вызывает МЛ с узловатой бронхоэктазией, в других – фиброзно-кавернозной формой.

В качестве прогностических биомаркеров течения НТМ-инфекции по данным КТ ОГК могут быть наличие и/или отсутствие полостей в легких, патоморфоз и степень выраженности фиброза легочной ткани, наличие каверн, двусторонний характер поражения. Пациенты с НТМ-инфекцией, у которых отсутствуют полости, но имеются узловато-бронхоэктатические изменения, как правило, имеют более благоприятный прогноз и демонстрируют улучшенный ответ на терапию по сравнению с пациентами с полостями. Более того, наличие консолидаций в обоих участках легких, как правило, связано с менее благоприятным прогнозом [1, 9, 10, 13, 17].

Взаимосвязь вида НТМ и их вирулентного потенциала также имеет решающее значение в прогнозировании течения и исхода заболевания. Так, в отношении *M. abscessus* показано, что в пределах различных штаммов существует 2 морфотипа колоний возбудителя. Шероховатый морфотип *M. abscessus* часто ассоциируется с более инвазивной инфекцией и стойким, устойчивым к лечению заболеванием. У вида *M. abscessus* существует 2 морфологических фенотипа, контролируемых продуктом гена MAB_3167с. При его наличии *M. abscessus* демонстрирует шероховатый

тип колоний, характеризующийся шнуровидными микроколониями с более высокой тенденцией к образованию биопленок и проявляющий более высокую вирулентность. Отсутствие локуса гена MAB_3167с демонстрирует гладкий тип колоний с более округлыми и мелкими, небольшими колониями, с более низкой тенденцией к образованию биопленок и со снижением фенотипа вирулентности.

Известно, что амилоидоподобные белки после процессинга и секреции на поверхности клеточной стенки бактерий формируют β -складчатую структуру, хорошо окрашиваемую конго красным и дающую специфические свечения в поляризованном свете [13–17]. В случае гиперпродукции, самоорганизуясь, они образуют амилоидные фибриллы толщиной 7–10 нм с характерными перекрестами через 36–50 нм. Последние как фактор вирулентности визуализируются при электронной и атомно-силовой микроскопии.

Амилоидные фибриллы, распространяющиеся в биопленке, образуют матрикс, внутри которого локализуется множество цитотоксических субстанций, цитокинов, гликолипидных структур и других биологических активных компонентов, включая бактерии из других семейств и видов [13–17].

Известно, что усиление бактериями амилоидогенеза с продукцией поверхностных амилоидоподобных белков в виде «курли», которые в матриксе биопленок, самоорганизуясь, формируют амилоидные фибриллы с β -складчатой укладкой белков, является показателем увеличения вирулентных свойств патогена, включая такие показатели, как повышенная адгезивность, инвазивность и выживаемость в макрофагах [14–16]. Оценивая уровень продукции различных видов патологических экзогенных бактериальных амилоидов, можно как оценивать патогенный потенциал *M. abscessus*, так и прогнозировать степень и тяжесть повреждения легочной ткани у пациентов с различными формами фиброза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для патогенности и вирулентности НТМ значение имеет не только ее вид, но и морфологические характеристики таких важных структур, как ГПЛ и биопленка культуры. Исследования микобактерий с помощью атомно-силовой микроскопии могут быть использованы для прогнозирования их патогенного потенциала по анализу количества продуцируемого конгофильного гломерулярного и структурированного в β -складчатую конформационную укладку белков амилоида.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., et al. *Mycobacteriosis*. Moscow: GEOTAR-Media. 2025; 152 p. (In Russian).
2. Bohush L., Ruzanov D., Davidovskaya E., et al. Dynamics of the prevalence of pulmonary mycobacteriosis in comparison with the prevalence of respiratory tuberculosis in the Republic of Belarus in 2022–2023. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2025;14(1):34–44. (In Russian).
3. Prevots R., Marshall J.E., Wagner D., et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Review. *Clin. Chest. Med.* 2023;44(4):675–721.
4. Dahl V.N., Molhave M., Floe A., et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;125:120–131.
5. Kumar K., Loebinger M.R. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. *Chest*. 2022;161(3):637–646. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.003
6. *Diagnosis and treatment of pulmonary mycobacteriosis (adult population): clinical protocol: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on April 09, 2025*. 22 p. (In Russian).
7. Runyon E.H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.* 1959;43(1):273–90. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)34193-1
8. Henkle E., Winthrop K.L. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin. Chest Med.* 2015;36(1):91–99. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.11.002



9. Rocco J.M., Trani V.R. Mycobacterium avium and modulation of the host macrophage immune mechanisms. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011;15(4):447–52. DOI: 10.5588/ijtld.09.0695
10. Crilly N.P., Ayeh S.K., Karakousis P.C. The New Frontier of Host-Directed Therapies for Mycobacterium avium Complex. *Front. Immunol.* 2021;11:623119. DOI: 10.3389/fimmu.2020.623119
11. Esteban J., Garcia-Coca N. Mycobacterium Biofilms. *Front. Microbiol.* 2018;8:2651. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02651
12. Saxena S., Spaink H.P., Forn-Cunl G. Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models. *Biology.* 2021;10:96. <https://doi.org/10.3390/biology10020096>
13. López-Roa P., Esteban J., Munoz-Egea M.C. Updated Review on the Mechanisms of Pathogenicity in Mycobacterium abscessus, a Rapidly Growing Emerging Pathogen. *Microorganisms.* 2022;11(1):90. DOI: 10.3390/microorganisms11010090
14. Ilina T., Romanov O.M. Bacterial biofilms: their role in chronic infectious processes and the search for ways to combat them. *Molecular genetics, microbiology and virology.* 2021;39(2):1–24.
15. Averbakh M. Immunopathology caused by atypical Mycobacterium avium Mycobacterium. *Medical immunology.* 2005;7(5–6):461–466.
16. Abukhaild N., Islam S., Ndezeze R., et al. Mycobacterium avium Subsp. hominissuis Interactions with Macrophage Killing Mechanisms. *Pathogens.* 2021;10(11):1365. DOI: 10.3390/pathogens10111365
17. Ryan K., Byrd T.F. Mycobacterium abscessus: Shapeshifter of the Mycobacterial World. *Front Microbiol.* 2018;9:2642. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02642



Мацкевич С.А.✉, Романова И.С., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проблемные вопросы назначения прямых оральных антикоагулянтов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи; Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, редактирование статьи; Чак Т.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, оформление списка литературы.

Подана: 02.03.2026

Принята: 09.04.2026

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В статье изложен анализ современных представлений о патофизиологических механизмах действия прямых оральных антикоагулянтов, нежелательных реакций и осложнениях при их применении.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, коагулопатия

Matskevich S.✉, Romanova I., Chak T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Problematic Issues of Prescribing Direct Oral Anticoagulants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matskevich S. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, writing the article; Romanova I. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, editing the article; Chak T. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, preparation of the bibliography.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 09.04.2026

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

The article presents an analysis of modern concepts about the pathophysiological mechanisms of action of direct oral anticoagulants, adverse reactions and complications associated with their use.

Keywords: direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, coagulopathy

Ривароксабан ФТ

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ
ПРЯМОЙ ИНГИБИТОР Ха ФАКТОРА

 Отсутствует влияние на тромбоциты

 Подавляет формирование тромбов

 Подавляет образование тромбина

 10 мг №30
15 мг №30
20 мг №30



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом. Имеет противопоказания и нежелательные или побочные реакции. Противопоказан при беременности и лактации. На правах рекламы. ООО «Фармтехнология» www.ft.by



Несколько лет назад появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые стали альтернативой антагонисту витамина К варфарину. Впервые ПОАК были зарегистрированы в 2010 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Первым одобренным ПОАК стал дабигатрана этексилат, за которым в последующие годы были зарегистрированы другие ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, аргатробан) [1].

Эти препараты избирательно ингибируют фактор свертывания крови – или IIa (тромбин), или Xa. Явным преимуществом ПОАК перед антагонистами витамина К является отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля (коагулограммы, в частности) и соблюдения определенной диеты [2]. К тому же ПОАК, в отличие от гепаринов, для выполнения коагулянтного действия не образуют комплекс с антитромбином и не связываются с 4-м тромбоцитарным фактором, а также не вызывают иммунную тромбоцитопению, поскольку не являются антигенами [2].

ПОАК начинают действовать быстро, но их эффект длится значительно меньше, чем эффект варфарина. Поэтому очень важна высокая приверженность пациентов к терапии ПОАК, поскольку пропуск даже одной дозы ПОАК (особенно ривароксабана, применяемого один раз в день) характеризуется значимым снижением концентрации препарата в крови и, соответственно, уменьшением его антикоагулянтного эффекта [3].

В целом ПОАК оказывают более предсказуемое и менее лабильное антикоагулянтное воздействие. Преимущества лечения ПОАК: фиксированная дозировка, небольшое количество лекарственных взаимодействий, быстрое начало эффекта и короткие периоды полувыведения, что не требует проведения рутинного лабораторного контроля и мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) [1]. Однако существуют и недостатки ПОАК: необходимость в уменьшении дозы ПОАК при почечной недостаточности, а также короткие периоды полувыведения, что требует строгого соблюдения режима дозирования.

ПОАК принципиально отличаются между собой уникальностью молекулы, имеющей свой определенный механизм воздействия на свертывающую систему крови; каждый препарат имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые следует учитывать при назначении пациентам с коморбидной патологией. Препараты имеют также различный режим дозирования, даже при использовании в одной и той же клинической ситуации [4, 5].

На сегодня в Республике Беларусь зарегистрированы следующие ПОАК: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан.

Показаниями к применению ривароксабана [6] в дозе 20 мг являются: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с одним или несколькими факторами риска, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых. В числе противопоказаний – заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлду – Пью). У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс А по Чайлду – Пью) имеются незначительные изменения фармакокинетики – увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) в 1,2 раза, у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлду – Пью) AUC

увеличивается в 2,3 раза, а период полувыведения увеличивается на 2 часа [7]. Поэтому ривароксабан противопоказан при заболеваниях печени, при которых развивается коагулопатия, обусловленная уменьшением синтеза факторов свертывания.

Показаниями к применению дабигатрана этексилата (150 мг) являются [8]: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска, лечение ТГВ и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих ТГВ и легочной эмболии у взрослых. В числе противопоказаний: нарушения функции печени или заболевание печени, которое может оказать влияние на выживаемость; нарушения или состояния, которые рассматриваются как существенный фактор риска развития большого кровотечения.

Пациентам с ТГВ и высоким риском развития кровотечения рекомендуется назначать именно дабигатрана этексилат, поскольку для этого препарата имеется антитодот – идаруцизумаб [9].

Показаниями к применению апиксабана (5 мг) являются [10]: профилактика венозной тромбоемболии у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоемболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, возраст более 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность с клиническими проявлениями (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. В числе противопоказаний – заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией.

Не рекомендуется назначение препаратов ПОАК пациентам с механическим клапаном сердца или митральным стенозом умеренной и тяжелой степени из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности их применения [9].

Фактически и показания к применению всех ПОАК, и противопоказания аналогичны.

ПОАК в разной степени выводятся через почки: дабигатрана этексилат примерно на 80%, ривароксабан – на 33% и апиксабан – на 26%, что имеет большое значение при наличии хронической болезни почек (ХБП). Апиксабан в основном выводится с помощью непочечных механизмов, таких как цитохром P450, кишечник и желчные пути, и меньше всего экскретируется через мочевую систему, эта фармакокинетика апиксабана объясняет, почему среди других ПОАК именно апиксабан (2,5 мг) у пациентов с ХБП IV и V стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15–29 мл/мин/1,73 м²) можно рассматривать как альтернативу варфарину [11].

Однако при применении ПОАК может наблюдаться увеличение МНО. Известно, что ПОАК могут спровоцировать ложноположительное увеличение МНО. Так, в опубликованном в 2019 году исследовании, в котором проведена оценка влияния апиксабана на МНО у стационарных пациентов, авторы выявили заметное повышение МНО, хотя клинические последствия этого повышения исследователям неясны, поскольку не было никаких других факторов, способных повлиять на МНО [12].

В ретроспективном исследовании [13] также выявлено повышение МНО при терапии ривароксабаном и апиксабаном. Оба рассматриваемых препарата значительно

повышали МНО. Более того, ривароксабан повышал МНО значительно больше, чем аписабан (у 84,2% пациентов, получавших ривароксабан, и у 78,3% пациентов, получавших аписабан, уровни МНО превышали верхний предел нормального диапазона). И вновь авторы не выявили никаких других факторов, влияющих на МНО, кроме самих препаратов.

В другом ретроспективном когортном исследовании (n=235 человек) результаты демонстрируют сильную корреляцию между МНО и риском эпизодов кровотечения во время лечения ПОАК (аписабаном, ривароксабаном или дабигатраном). Почти у 70% пациентов МНО было выше нормальных значений. $MNO \geq 1,5$ достоверно ассоциировалось с повышенным риском малых и больших кровотечений у пациентов, получавших прямые ингибиторы фактора Ха. Эта связь отсутствовала у пациентов, получавших дабигатран. Однако высокая отрицательная прогностическая ценность была выявлена для $MNO < 1,5$ для всех исследуемых препаратов. Относительный риск эпизодов кровотечения у пациентов с $MNO \geq 1,5$ и $MNO < 1,5$ составил 5,1 и 0,20 соответственно [14]. И в этом исследовании авторы не нашли никаких других факторов, способных повлиять на МНО.

Очевидно, необходимы более крупные проспективные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и уточнить их клиническую значимость.

Возникает совершенно закономерный вопрос: считать ли увеличение МНО обычной реакцией ПОАК или же проявлением коагулопатии? И что делать в такой ситуации: продолжать прием ПОАК, заменить на препарат другой группы или же вовсе отменить антикоагулянтную терапию?

Возможно, генетические факторы могут повлиять на эффективность ПОАК, а также на чувствительность к препаратам, а соответственно, на риск развития кровотечений. В литературе описан случай развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения ривароксабана, что связывают с повышенной концентрацией ривароксабана и удлинением в 2–3 раза периодом полувыведения [15]. Авторы полагают, что повышенная чувствительность к препарату может быть обусловлена сочетанием ряда факторов: пациент являлся гомозиготным носителем минорных аллелей ТТ полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs2032582 (G2677T) гена ABCB1. Такой генотип обуславливает повышение концентрации препарата [16]. К тому же выявлена сниженная активность CYP3A4/5 из-за взаимодействия с длительно принимаемым симвастатином, который является его субстратом, а также снижение функции почек, что может потребовать коррекции дозы препарата [16].

Ассоциации между носительством определенных генов и кровотечениями у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, не установлено, возможно, из-за сравнительно небольшой выборки и/или относительно непродолжительного периода наблюдения [17]. Статистически значимых различий фармакокинетики аписабана в группах пациентов с различными генотипами не выявлено [18].

Однако результатов проведенных исследований по изучению взаимосвязи между носительством определенных генетических полиморфизмов и фармакокинетикой ПОАК, а также между генетическими детерминантами концентраций ПОАК и показателями эффективности и безопасности лечения этими препаратами пока явно недостаточно. Очевидно, требуется проведение масштабных клинических исследований с возможностью долгосрочного наблюдения за пациентами, принимающими ПОАК.

Попробуем разобраться в необходимости проведения коагуляционных тестов.

Считается, что при назначении ПОАК мониторинг коагулограммы не рекомендуется, поскольку отсутствуют доказательства того, что измерение концентрации лекарственного препарата и корректировка дозы на основе параметров коагулограммы могут уменьшить риск кровотечений или тромбоэмболических осложнений [19]. Тем более что многие показатели могут свидетельствовать лишь о присутствии антикоагулянта в крови, например активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время для дабигатрана этексилата, но не свидетельствуют о передозировке препарата [3]. Пациентам, принимающим ПОАК, согласно инструкции, не требуется проведение рутинного лабораторного контроля. Определение концентрации препаратов группы ПОАК в плазме крови может быть использовано только в определенных ситуациях, а именно: жизнеугрожающее кровотечение, выполнение неотложной операции, предполагаемая передозировка ПОАК [20]. Но это исследование доступно только в высокоспециализированных лабораториях.

При назначении дабигатрана этексилата установлена прямая корреляционная зависимость между его концентрацией в плазме и выраженностью антикоагуляционного эффекта, его действие основано на прямом ингибировании тромбина, поэтому возможен контроль по величине тромбинового времени [21]. При приеме ривароксабана и аписабана отмечено индивидуальное увеличение показателей хронометрических коагулологических тестов, таких как время свертывания, протромбиновое время и АЧТВ. Показатели коагулограммы, в частности АЧТВ, в случае приема дабигатрана этексилата и нормальное протромбиновое время в случае приема ривароксабана (и в меньшей степени эдоксабана) позволяют исключать высокие уровни в плазме соответствующих лекарственных препаратов. Но из-за вариабельности реактивов воспроизводимость тестов в различных лабораториях низкая, и они не рекомендованы для оценки терапевтического действия лекарственного препарата [22]. Антикоагуляционное действие ривароксабана и аписабана при необходимости можно оценить с помощью определения анти-Ха-активности, которая имеет прямую линейную взаимосвязь с концентрацией препарата в плазме [23, 24].

Однако высокий риск кровотечения не является основанием для назначения антикоагулянтов у пациентов с высоким риском инсульта. Высокий риск кровотечения – это повод для модификации потенциально корригируемых факторов риска [3, 25].

В качестве лабораторного теста, позволяющего дать качественную оценку остаточного антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабана и аписабана), можно рассматривать увеличение протромбинового времени. Однако это увеличение не является стабильным и дозозависимым, а результаты некоторых проведенных исследований существенно отличаются при использовании различных тест-систем. Результат измерения также зависит и от времени последней принятой дозы препарата. Но нормальные значения протромбинового времени не исключают присутствия антикоагулянтного эффекта ривароксабана или аписабана [26]. Следовательно, оценка протромбинового времени у пациентов, принимающих ривароксабан или аписабан, не позволяет получить объективную информацию, которая может лежать в основе принятия клинических решений. Для прямых ингибиторов фактора Ха специфическим и наиболее чувствительным тестом является хромогенный метод определения анти-Ха-активности, который позволяет дать косвенную оценку концентрации препарата в плазме крови [26, 27].

Очевидно, лабораторное определение анти-Ха-активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может быть проведено в случае предполагающейся хирургической операции, а также при подозрении на передозировку.

Однако нормальные показатели коагулограммы не исключают высокий уровень ПОАК в плазме, который может наблюдаться при приеме в терапевтических дозах. Тем не менее показатели коагулограммы позволяют исключить или подтвердить другие причины кровотечения и могут помочь предотвратить развитие кровотечения или понять его причину.

Группа экспертов считает, что передозировка ПОАК возможна только в случае случайного или сознательного приема избыточной дозы препарата, поскольку назначаются эти средства обычно в стандартной дозе [27]. К тому же, согласно литературным данным, частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих лечебные дозы ПОАК, составляет около 1,6% [28, 29]. По имеющимся данным, не все кровотечения происходят на фоне чрезмерной гипокоагуляции, а только около половины всех геморрагий связано с высокими значениями МНО [28, 30]. На передозировку ПОАК может указать увеличение тромбинового времени и АЧТВ [31].

Риск кровотечения может повыситься при назначении ПОАК на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов из-за их возможности влиять на разные звенья гемостаза [32].

Возможно ли, что увеличение МНО можно объяснить наличием коагулопатии?

При тяжелых заболеваниях печени (гепатите, циррозе) в первую очередь происходит уменьшение синтеза факторов свертывания крови, что является важнейшей причиной геморрагического синдрома. Поэтому не рекомендуется применение ПОАК при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений, т. е. при коагулопатиях. Поскольку ингибиторы Ха-фактора преимущественно метаболизируются в печени, нарушение ее функции может приводить к увеличению концентрации препаратов и повышению риска кровотечений. Дабигатрана этексилат, который выводится преимущественно почками, теоретически мог бы быть более безопасным, однако клинические исследования не показали каких-либо его отличий от других ПОАК [25].

Коагулопатия (от лат. *coagulatum* – «свертывание» и др.-греч. *πάθος* – «страдание») – патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертываемости крови. Основным механизмом нарушений гемостаза выступает дисбаланс в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Коагулопатии развиваются под влиянием ряда факторов: наследственных, эндогенных и экзогенных. Вторичный (коагуляционный) гемостаз реализуется плазменными свертывающими и противосвертывающими факторами. Коагулопатии могут развиваться при патологии любого из этих звеньев. Одной из причин является неправильный подбор дозировки антикоагулянтов, что может привести к гипокоагуляции. Классификация приобретенных коагулопатий (согласно номенклатуре по МКБ-10) определяет кровотечение во время длительного использования антикоагулянтов следующим образом: «D68.3 Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами» [33, 34].

Часть кровотечений обусловлена геморрагическим синдромом, связанным с той или иной коагулопатией. В ургентной медицине причин для развития геморрагического синдрома не очень много. Это либо врожденные, либо приобретенные коагулопатии. Наибольший интерес в плане дифференциальной диагностики представляют приобретенные коагулопатии, с которыми могут сталкиваться врачи почти всех специальностей [33].

Перечень приобретенных коагулопатий, следствием которых может быть геморрагический синдром, следующий: нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза; дефицит факторов свертывающей системы, развивающийся по нескольким причинам; прямое отрицательное воздействие кровезаменителей на свертывание крови (растворы на основе гидроксипропилкрахмала, декстраны, перфторан); гипотермическая коагулопатия; фибринолитическая коагулопатия – ДВС III–IV; гипокальциемия [33].

Приобретенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обычно связаны с уменьшением количества циркулирующих тромбоцитов, тромбоцитопатией и токсическим поражением сосудистого эндотелия. Наиболее часто тромбоцитопения развивается при кровотечении, «теплых» шоках, жировой эмболии. Тромбоцитопатии могут быть связаны с применением препаратов, угнетающих их функциональную активность, – коллоидов, антиагрегантов, антикоагулянтов. Еще одна причина – функциональная печеночная недостаточность, иногда изолированно, но чаще в сочетании с дефицитом витамина К. Это либо поражение печени (гепатиты, цирроз), когда даже при наличии витамина К не происходит синтеза белков свертывающей системы, либо нарушение синтеза витамина К из-за холестаза, нарушений функции кишечника или за счет антагонистов витамина К (непрямые антикоагулянты – варфарин, крысиные яды, химикаты) [33].

Основными диагностическими критериями коагулопатий являются лабораторные показатели различных звеньев гемостаза. Расширенная коагулограмма включает около 20 различных позиций: протромбиновое и тромбиновое время, МНО, ПТИ, время кровотечения, АЧТВ, этаноловый тест, фактор Виллебранда, антитромбин III, фибриноген, D-димер, плазминоген и др. Исследуется количество и морфология тромбоцитов. При необходимости выполняется тромбоэластография.

Диагностическим признаком печеночной коагулопатии может быть увеличение протромбинового времени и АЧТВ вследствие дефицита факторов свертывания, тромбоцитопения как результат повышенной секвестрации, повышенного разрушения и сниженной продукции тромбоцитов, функциональные дефекты тромбоцитов, уменьшение эуглобинового времени лизиса, обусловленное гиперактивацией фибринолиза [35].

Диагностическим признаком уремической коагулопатии считается увеличение времени кровотечения, снижение реакции агрегации тромбоцитов на агонисты (АДФ, адреналин и коллаген), небольшое увеличение скрининговых тестов (протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген) [36].

Всегда важно помнить о том, что при возникновении кровотечения (в частности, со стороны ЖКТ или мочевыводящих путей) нужно учитывать вероятность бессимптомной патологии в этих органах. Еще в 2016 году Keaton С. с соавт. в проведенном исследовании указывали на то, что около 10% кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, связаны с бессимптомными поражениями этих органов [37].

Очевидно, что ПОАК удобнее в применении, так как имеют ряд преимуществ перед антагонистами витамина К, но, в отличие от последних, для ПОАК нет точного лабораторного теста, подтверждающего наличие антикоагулянтной активности, не исключен риск кровотечений на фоне применения ПОАК.

Вероятно, при наличии увеличенного МНО нужно все же искать патологию печени, т. е. коагулопатию, а вопрос о необходимости применения ПОАК решать в зависимости от клинической ситуации, поскольку нет точного ответа на вопрос, продолжать ли прием ПОАК, заменить ли лекарственный препарат на препарат другой группы или же вовсе отменить антикоагулянтную терапию.

И все же, несмотря на доказанную эффективность и относительную безопасность ПОАК, остается открытым вопрос о снижении риска развития осложнений, особенно кровотечений, на фоне приема препаратов этой группы в зависимости от генетического профиля пациентов, а также не разработан персонализированный подход к их выбору и точный лабораторный контроль эффективности и безопасности этих препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schneider N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. (ed.) (2022) *Pharmacogenetics of direct oral anticoagulant*. St. Petersburg: DEAN Publishing House. (In Russ.)
2. Zateyshchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtseva E.N., et al. (2011) *Thrombosis and antithrombotic therapy for arrhythmias*. Moscow. (In Russ.)
3. Baranova E.I., et al.; ed. by E.V. Shlyakhto (2021) *Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: a teaching aid*. St. Petersburg: RIC PSPbSMU. (In Russ.)
4. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009 Jun 1;15(6):22–33.
5. McHorney C.A., Crivera C., Laliberte F. Adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin*. 2015 Dec;31(12):2167–2173. DOI: 10.1185/03007995.2015.1096242
6. General characteristics of the drug rivaroxaban / www.rceth.by (In Russ.)
7. Kubitz D., Roth A., Becka M., et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89–98. DOI: 10.1111/bcp.12054
8. General characteristics of the drug dabigatran etexilate / www.rceth.by (In Russ.)
9. Gantsgorn E.V., Safronenko A.V., Gubin E.V., et al. Current issues of the use and effectiveness of direct oral anticoagulants taking into account their pharmacogenetic characteristics. *Biomedicine*. 2023;19(2):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-37-44> (In Russ.)
10. General characteristics of the drug apixaban / www.rceth.by (In Russ.)
11. Zagidullin N.Sh., Davtyan P.A. Features of anticoagulation in patients with a combination of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4676. doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4676 (In Russ.)
12. Kovacevic M.P., Lupi K.E., Wong A., et al. Evaluation of the Effect of Apixaban on INR in the Inpatient Population. *Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 Jul;24(4):355–358. DOI: 10.1177/1074248419838502
13. Ofek F., Bar S., Kronenfeld N., et al. International Normalized Ratio Is Significantly Elevated With Rivaroxaban and Apixaban Drug Therapies: A Retrospective Study. *Clin Ther*. 2017 May;39(5):1003–1010. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.04.007
14. Bhardwaj P., Breum Petersen L., Sorm T. Slightly elevated international normalized ratio predicts bleeding episodes in patients treated with direct oral anticoagulants. *J Int Med Res*. 2020 Jun;48(6):0300060519894439. DOI: 10.1177/0300060519894439
15. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00494
16. PharmGKB. Available at: https://www.Pharmgkb.org/chemical/PA1651_10351/clinicalAnnotation. Accessed: October 24, 2018.
17. Meshcheryakov Yu.V., Chertovskikh Ya.V., Sychev D.A. Pharmacogenetics of the new oral anticoagulant dabigatran – the role of the rs2244613 C5E1 polymorphism in the development of adverse reactions. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;2:18–19. (In Russ.)
18. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genepolymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Mar 22;1:43–49. DOI: 10.2147/PGPM.S157111
19. Popova L.V., Kondratieva T.B., Aksenova M.B., et al. Recommendations for the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (based on materials from the European Association for the Study of Heart Rhythm, 2018). *Cardiology*. 2019;59(5):68–79. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.2633 (In Russ.)
20. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
21. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombos Haemostas*. 2010;103:1116–1127. DOI: 10.1160/TH09-11-0758
22. Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013;110:283–294. DOI: 10.1160/TH12-12-0898

23. Douxfils J., Tamigniau A., Chatelan B., et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT test with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110:723–731. DOI: 10.1160/TH13-04-0274
24. Gouin-Thibault I., Flaujac C., Delavenne X., et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicenter French GEHT study. *Thromb Hemostas.* 2014;111:240–248. DOI: 10.1160/TH13-06-0470
25. Masharova A.A. Anticoagulant therapy: a gastroenterologist's point of view. *Doctor.Ru. Therapy Cardiology Rheumatology.* 2015;8(109),9(110):9–13. (In Russ.)
26. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e604–e633. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>
27. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of providing emergency and urgent medical care to patients receiving direct oral anticoagulants. Consensus document of an interdisciplinary expert group. *Herald of Arrhythmology.* 2018;92:59–72. DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72 (In Russ.)
28. Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., et al. Causes of hemorrhagic complications in hospital patients, doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ter.* 2018;27(5):23–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29 (In Russ.)
29. Gruzdeva A.A., Khokhlov A.L., Ilyin M.V. Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation. *Qualitative clinical practice.* 2020;1:69–79. doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-69-79 (In Russ.)
30. Vorobyova N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: the dilemma of choice between efficacy and safety. *Medical alphabet. Cardiology.* 2018;2(16):6–14. (In Russ.)
31. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Hirsh J. (2001) Practical aspects of anticoagulant therapy. In: George J.N., et al. (eds). *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. P. 1497–1516.
32. Faraoni D., Samama C.M., Ranucci M., et al. Perioperative management of new oral anticoagulants: an international survey. *Clinics Lab Med.* 2014;34:637–654. DOI: 10.1016/j.jlpm.2013.11.025
33. Chursin V.V., Batyrkhanova N.M., Imanbekova K.B., et al. Acquired coagulopathies. *Bulletin of AGIUV.* 2013;2:73–75. (In Russ.)
34. Vorobyov A.I., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. *Hematology and transfusiology.* 2016;61(3):116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-122-126 (In Russ.)
35. Ragni M.V. Liver Disease, Organ transplantation, and hemostasis. In: Kitchens C.S. (ed). (2004) *Consultative hemostasis and thrombosis.* W.B.: Saunders Company. P. 481–492.
36. Deloughery T.G. Hemorrhagic and thrombotic disorders in the intensive care setting. In: Kitchens C.S. (ed) (2004) *Consultative hemostasis and thrombosis.* W.B.: Saunders Company. P. 493–514.
37. Kearon C., Akl E.A., Omelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315–352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026

алгедрат магния гидроксид

Алюгель

на изжогу
нет времени



- ✓ не вызывает запоры
- ✓ отсутствует эффект рикошета
- ✓ обладает обволакивающим действием



Это работает!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не использовать во время беременности и кормления грудью. Продолжительность лечения без консультации с врачом не более 7 дней. Реклама. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД»

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.005>



Силивончик Н.Н.¹✉, Якубчик Т.Н.², Буглова А.Е.¹, Сухих Ж.Л.¹

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цитопротекция желудочно-кишечного тракта

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силивончик Н.Н., Якубчик Т.Н. – разработка концепции, сбор и систематизация данных, оформление рукописи, редактирование текста; Буглова А.Е. – сбор и систематизация данных, редактирование текста; Сухих Ж.Л. – сбор и систематизация данных, редактирование текста.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 17.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: silivonschik_nn@mail.ru

Резюме

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) постоянно контактирует с повреждающими (агрессивными) агентами – как эндогенными, так и экзогенными, результатом воздействия которых могут стать клинические симптомы (боль, изжога), эрозивно-язвенные повреждения, воспаление и осложнения. Цитопротекция определяется как комплекс мер и механизмов, направленных на защиту слизистой оболочки желудка и кишечника от воздействия повреждающих факторов. В статье изложены исторические сведения о формировании представлений о цитопротекции, о повреждающих факторах ЖКТ, механизмах защиты слизистых оболочек, сведения о лекарственных средствах с цитопротективными эффектами.

Ключевые слова: желудочная цитопротекция, простагландины, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия

Silivonchik N.¹✉, Yakubchik T.², Buhlova H.¹, Sukhikh Z.¹

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Cytoprotection of the Gastrointestinal Tract

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silivonchik N., Yakubchik T. – concept development, data collection and systematization, manuscript design, text editing; Buhlova H. – data collection and systematization, text editing; Sukhikh Z. – data collection and systematization, text editing.

Submitted: 17.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: silivonschik_nn@mail.ru

Abstract

The mucous membrane of the gastrointestinal tract is constantly in contact with damaging (aggressive) agents – both endogenous and exogenous, the impact of which can result in clinical symptoms (pain, heartburn), erosive and ulcerative injuries, inflammation and complications. Cytoprotection is defined as a set of measures and mechanisms aimed at protecting the mucous membrane of the stomach and intestines from the effects of damaging factors. The article presents historical information on the formation of ideas about cytoprotection, about the damaging factors of the gastrointestinal tract, the mechanisms of protection of mucous membranes, information about drugs with cytoprotective effects.

Keywords: gastric cytoprotection, prostaglandins, *Helicobacter pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин Gastric Cytoprotection был введен Robert Andre в исторической статье, опубликованной в 1979 г. в журнале *Gastroenterology*, для определения протективного эффекта субтерапевтических (т. е. примерно в 10–100 раз ниже необходимых для ингибирования секреции желудочной кислоты) доз простагландинов (ПГ) в эксперименте при остром повреждении слизистой оболочки желудка (СОЖ), индуцированном химическими (этанол, кислоты, основания, гипертонические растворы) или физическими (высокие температуры – кипящая вода) агентами [1]. Исследования Robert Andre были сосредоточены на ПГ, изучение которых на длительное время стало одним из центральных направлений в области гастроэнтерологии.

Далее различные научные коллективы выполняли исследования по уточнению других механизмов защиты СОЖ, которыми были названы гормональная регуляция, капиллярное кровоснабжение, сульфгидрильная группа (SH) (в том числе содержащаяся в аминокислотах L-цистеине и метионине), оксид азота (NO) [2–6]. Ключевым элементом острой слизистой защиты признано сохранение целостности сосудов и адекватное кровоснабжение, благодаря чему осуществляется быстрая репарация желудочного эпителия. Профессором патологии и фармакологии Sandor Szabo было

сформулировано объяснение сложного, но упорядоченного и эволюционно обусловленного физиологического ответа СОЖ в патологических условиях, который был определен термином «гастропротекция» [6]. По аналогии с цитопротекцией желудка описана барьерная функция слизистой оболочки кишечника и механизмы сохранения ее целостности [7].

Отечественные исследования в данной области были выполнены профессором М.К. Кеврой, который доказал эффект снижения повреждения желудка нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при дополнительном введении пентоксифиллина за счет улучшения микроциркуляции и ингибирования фактора некроза опухоли-альфа [8].

С расширением арсенала фармакотерапии и появлением новых групп лекарственных средств (ЛС), развитием лучевой терапии, установлением значения инфекции *Helicobacter pylori* и успехами в понимании механизмов прогрессирования хронического гастрита и канцерогенеза интерес к проблеме цитопротекции возрастал. Свидетельством этому стали 7 международных научных симпозиумов, посвященных клеточному/тканевому повреждению, цито-/органопротекции, организованных на основе международной кооперации и междисциплинарных коммуникаций специалистов в фундаментальных и клинических отраслях знаний [9, 10].

В настоящее время термин «цитопротекция» используется для определения защиты СОЖ от повреждения механизмами, отличными от торможения или нейтрализации желудочной кислоты, но в клинической практике часто распространяется на защиту СОЖ с помощью антисекреторных ЛС и понимается как гастропротекция [11]. С получением данных о механизмах защиты кишечника термин «цитопротекция» является универсальным. Искусственный интеллект предлагает определение: «цитопротекция – комплекс мер и механизмов, направленных на защиту клеток организма от повреждающих воздействий различной природы (ишемия, токсины, воспаление, гипоксия); в гастроэнтерологии – защита СОЖ и кишечника от воздействия соляной кислоты, инфекции *H. pylori* или побочных эффектов лекарств (например, НПВП)».

■ ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Слизистая оболочка ЖКТ постоянно контактирует с повреждающими (агрессивными) агентами – как эндогенными, так и экзогенными, результатом воздействия которых могут стать клинические симптомы (боль, изжога), эрозивно-язвенные повреждения, воспаление и осложнения (табл. 1).

Для верхнего отдела ЖКТ наиболее значимыми являются контакты с кислотой, а также с желчью; здесь же происходит соприкосновение слизистой оболочки с экзогенными повреждающими факторами. Избыточное попадание кислоты в пищевод и двенадцатиперстную кишку (ДПК) становится причиной симптомов повреждения эпителия. Для кишечника основные повреждающие факторы – ЛС, соли желчных кислот, микроорганизмы.

Из экзогенных повреждающих факторов ЖКТ – как желудка, так и кишечника – важную роль отводят НПВП. НПВП-ассоциированные поражения желудка хорошо известны, проблема поражений кишечника стала более очевидной в последние годы по мере усовершенствования методов визуализации тонкой кишки, прежде всего с расширением доступности капсульной энтероскопии. Так, если в 90-е годы

Таблица 1

Эндогенные и экзогенные повреждающие факторы желудочно-кишечного тракта [1–7, 12–17]

Table 1

Endogenous and exogenous damaging factors of the gastrointestinal tract [1–7, 12–17]

Виды повреждающих факторов	Повреждающие факторы
Эндогенные	Кислота Пепсин Желчные кислоты Ишемия
Экзогенные	Лекарства: НПВП / ацетилсалициловая кислота, цитостатики, иммуносупрессанты, антибиотики, антикоагулянты, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, препараты железа H. pylori Возбудители кишечных инфекций и их токсины Лучевая терапия Алкоголь Токсины, содержащиеся в пище Щелочи Горячие продукты Гипертонические растворы

считалось, что частота желудочного поражения превышала частоту интестинального в 4,1 раза, то в 2006 г. – в 1,4 раза [15]. Поражения тонкой кишки обычно бессимптомны, но могут осложняться кровотечением, стенозированием. У пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (АСК) и другие антитромбоцитарные средства с целью сердечно-сосудистой профилактики, количества гастродуоденальных и интестинальных кровотечений соотносятся 1:3 [16].

Относительно функциональных желудочно-кишечных расстройств, согласно Римскому IV консенсусу (2016), в качестве механизма их развития признана биопсихосоциальная модель, однако допускается и наличие повышенной проницаемости слизистой ЖКТ [18].

■ СИСТЕМА ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Автором концепции желудочно-кишечного эпителиального барьера, физиологии транспорта, проницаемости и защиты, ставшей итогом фундаментальной работы, которая объединила морфологию и физиологию ЖКТ и положения которой опубликованы в 1981 г., является D.W. Powell [19].

Наиболее изучена цитопротекция СОЖ. В настоящее время является общепринятым представление о защите СОЖ как единой системе, которая включает 3 уровня: предэпителиальный (слизисто-бикарбонатный слой), эпителиальный (покровный эпителий, гистологический барьер) и субэпителиальный (микроциркуляторное русло) (табл. 2) [20].

Кишечная цитопротекция также устроена по уровневому принципу. Предэпителиальный уровень включает слизь (гель, сформированный из гликопротеиновых полимеров и прилегающий к поверхности эпителия), секреторные иммуноглобулины, комменсальные микроорганизмы, лизоцим, лактоферрин [22]. Постэпителиальный барьер представлен густой сетью капилляров и током крови. Внутренний барьер обеспечивается апикальными мембранами эпителиальных клеток, связанных плотными соединениями и покрытых гликокаликсом.

Таблица 2
Защитные факторы слизистой оболочки желудка [21]**Table 2**
Gastric mucosa protective factors [21]

Уровень	Характеристика
Предэпителиальный	Компоненты желудочного сока (HCl, IgA)
	Непрерывный слой слизи, муцин и фосфолипиды
	Бикарбонаты, механизм ощелачивания при приеме пищи
	ПГ, стимулирующие синтез слизи и бикарбонатов
Эпителиальный	Непрерывный слой эпителиальных клеток, треофилловые пептиды, белки иннатного иммунитета
	Постоянное быстрое обновление желудочного эпителия, факторы роста, ингибиторы апоптоза (survivin)
	ПГ-индуцированное заживление эпителия
Субэпителиальный	Микроциркуляция
	Клетки эндотелия, вазодилататоры (NO, ПГ)
	Стимуляторы ангиогенеза (фактор роста тромбоцитов – PDGF, основной фактор роста фибробластов – bFGF)

■ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Хотя желудочная цитопротекция первоначально описывалась как острое явление, связанное с предотвращением поражения СОЖ, с годами все больше исследователей стали использовать это понятие в контексте предупреждения и ускоренного заживления, т. е. лечения хронических язв желудка и ДПК без снижения кислотности желудка. Стоит отметить, что до признания основных этиологических факторов пептической язвы (H. pylori и НПВП) механизмом заболевания был назван дисбаланс между агрессивными желудочными факторами (кислотой, пепсином) и механизмами защиты слизистой оболочки («весы Шея») (H. Shey) [23].

Главным подходом в защите слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ остается применение антисекреторных ЛС, которое основано на временном (коротком или длительном) подавлении кислотопродукции (или нейтрализации кислоты) и снижении воздействия кислоты на слизистую оболочку, ослабленную влиянием повреждающего фактора. Однако существуют важные вопросы: 1) всегда ли необходимы мощные антисекреторные ЛС с подавлением секреторной функции желудка? 2) можно ли защитить верхний отдел ЖКТ без подавления кислотопродукции? и 3) как усилить барьерные свойства кишечника?

Всегда ли необходимы мощные антисекреторные ЛС, подавляющие секреторную функцию желудка? Обоснованность выбора ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении гастродуоденальной язвы, эрозивного эзофагита, профилактики и лечения желудочного кровотечения является общепризнанной и сомнению не подлежит. Однако клиницисты считают, что необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный период мощных ингибиторов желудочной секреции на основе оценки потенциальных выгод и рисков данной терапии. Обращается внимание на отсутствие необходимости антисекреторной терапии при легких формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и не всегда полный ее эффект, особенно при неэрозивной ГЭРБ [24–29].

Так, часть пациентов с неэрозивной ГЭРБ не отвечает на применение ИПП в стандартных дозах. Наряду с кислотой, существенную роль в генезе клинических проявлений ГЭРБ играют не кислотные факторы (желчь, газообразный рефлюктант). Кроме того, возможны функциональные пищеводные расстройства: рефлюксная гиперсенситивность, функциональная изжога, при которых изменяется восприятие и пациенты ощущают низкой интенсивности воздействия как болезненные (Римский IV консенсус, 2016) [24].

Можно ли защитить верхний отдел ЖКТ без подавления кислотопродукции? Ответом на этот вопрос может быть применение ЛС с цитопротективным действием. Хотя Robert Andre ввел концепцию и термин «желудочная цитопротекция» в 1979 году, гастропротекторные препараты, которые ускоряют заживление язв желудка, были известны прежде – это висмут и растительные препараты. В разные годы был предложен ряд ЛС с действием, отличным от ЛС, оказывающих ингибирующее воздействие на желудочную секрецию, а именно цитопротективным действием.

Часть таких ЛС, например бывшие весьма популярными в 80-е годы прошлого века карбеноксалон (дериват глицирризиновой кислоты со стероидной структурой молекулы, идентичный веществам, обнаруженным в корне солодки), оксиферрискорбон натрия, метилурацил (диоксометилтетрагидропиримидин), винилин (эфир поливинилбутиловый, известный как бальзам Шостаковского), витамин U (метилметионинсульфония хлорид – MMSC) и даже минералокортикоиды (!), которые широко применялись до появления H₂-гистаминоблокаторов, в настоящее время имеют преимущественно историческое значение. Сукральфат, содержащий сульфатированные полисахариды и являющийся одним из первых хорошо изученных цитопротекторов, применялся в нашей стране в 80–90 гг., эупатилин (экстракт из листьев азиатской полыни *Artemisiae herba*, усиливающий синтез ПГ) был доступен в 2012–2016 гг. В настоящее время в Республике Беларусь регистрация этих ЛС отсутствует.

Некоторые научные идеи получили признание и реализацию, однако на практике терапевтическими приемами не стали. Так, после выявления гастропротективного эффекта SH-соединений было осуществлено присоединение SH-группы к АСК и другим НПВП. По данным S. Szabo, аспириин-SH был запатентован в 1950-х гг., результаты экспериментальных и одного клинического исследований были многообещающими, однако работа в этом направлении не была продолжена [9].

После установления роли NO в цитопротекции появился класс НПВП, модифицированных для выделения NO, – «НПВП, освобождающие оксид азота» (NO-НПВП; англ. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs)). Они снижают риск образования язв благодаря стимуляции кровотока: присоединение молекулы, выделяющей NO, к молекуле традиционного НПВП (например, напроксену) компенсирует снижение синтеза собственного протективного NO, вызванное блокадой циклооксигеназы [30]. На основе концепции роли NO предложен препарат амтолметин гуацил, который активирует эндогенную NO-синтазу с последующим высвобождением NO [31]. В Республике Беларусь препараты данных групп не зарегистрированы; анализ базы данных PubMed по ключевым словам COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs) и *amtolmetin guacil* на 25.03.2026 выявил соответственно 40 публикаций, из них 20 клинических, и 51, из них 20 клинических, что может указывать на низкую востребованность этих ЛС (последняя публикация датируется 2007 г.).

Перечень актуальных цитопротективных средств, оказывающих лечебные влияния без воздействия на физиологическую секрецию желудочной кислоты, невелик (в табл. 3 представлены ЛС и биологически активные пищевые добавки – БАД, включенные в клинические протоколы «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки», «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями кишечника», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 ноября 2025 г. № 185).

Цитопротективный эффект данных ЛС обеспечивается различными механизмами, обычно сочетанными (согласно литературным данным и инструкциям по медицинскому применению УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»):

- барьерными механизмами (альгиновая кислота, алюминийсодержащие антациды, диметикон, диоктаэдрический смектит, висмута трикалия дицитрат) [32–36];
- увеличением продукции слизи (ребамипид) [37, 38];
- противовоспалительным механизмом (гвайазулен) [39, 40];
- стимуляцией продукции простагландина E₁ и его эффектами (ребамипид, висмута трикалия дицитрат) [32, 33, 37, 38, 40, 41];

Таблица 3
Актуальные лекарственные средства, обладающие цитопротективным свойством
Table 3
Actual drugs with cytoprotective effects

Лекарственные средства и нутриенты	Характеристики	Отдел ЖКТ
Алюминийсодержащие антациды	Гидроксид или фосфат алюминия	Пищевод, желудок
Альгиновая кислота	Природный полисахарид, извлекаемый из бурых водорослей, состоящий из остатков D-маннуриновой и L-гулуриновой кислот	Пищевод, желудок
Висмута трикалия дицитрат	Соли коллоидного висмута	Желудок, кишечник
Гвайазулен	Синтетический аналог основного действующего вещества ромашки аптечной	Пищевод, желудок, кишечник
Диметикон	Гидрофобное полимерное вещество (полидиметилсилоксан, PDMS) – инертный силиконовый полимер	Пищевод, желудок, кишечник
Диоктаэдрический смектит	Силикат кристаллической структуры	Желудок, кишечник
Ребамипид (в Республике Беларусь регистрация отсутствует)	Дериват аминокислоты аланина	Желудок
Растительные компоненты в составе фиксированной комбинации STW 5	Содержат экстракты ибериса горького, дягиля лекарственного, ромашки аптечной, тмина обыкновенного, расторопши пятнистой зрелых плодов, мелиссы лекарственной, мяты перечной, чистотела майского, солодки голой	Желудок, кишечник
Тедуглутид	Аналог природного глюкагоноподобного пептида-2	Тонкая кишка (синдром короткой кишки)
L-глутамин	Трофический фактор	Тонкая кишка

- стимулированием эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов, связью с эпидермальным фактором роста и защитой его от разрушения пепсином независимо от pH среды (висмута трикалия дицитрат) [36];
- уменьшением выраженности перекисного окисления липидов, ингибированием продукции свободных радикалов кислорода (ребамипид) [37, 38];
- улучшением микроциркуляции (ребамипид) [37, 38].

Доступен комбинированный препарат диклофенака и пентоксифиллина отечественного производства, имеющий своей целью нивелирование нежелательных реакций за счет свойств пентоксифиллина (улучшение микроциркуляции и ингибирование фактора некроза опухоли-альфа). Синтетический аналог мизопропростол, обладающий свойствами простагландина E₁, зарегистрирован в Республике Беларусь, однако на практике не применяется из-за нежелательных реакций.

ЛС с цитопротективными свойствами показаны при целом ряде состояний и поражений верхнего отдела ЖКТ: профилактика и лечение поражений, ассоциированных с НПВП и другими ЛС, вызванных лучевой терапией, ГЭРБ и эзофагиты другого происхождения, острый и хронический гастрит – в качестве дополнительного или единственного средства.

Как усилить барьерные свойства кишечника? Хотя потребность в кишечной цитопротекции велика, ее реальные возможности минимальны и арсенал средств ограничен (см. табл. 3). На практике лечение сводится к устранению последствий неблагоприятных воздействий повреждающих факторов (воспаления, инфекции, мальабсорбции и осложнений). Предпринимаются попытки применения лактоферрина – белка, широко представленного в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слеза, секрет желез носа [42–44].

■ ПЕРСПЕКТИВЫ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Исследования по оценке цитопротективных эффектов известных ЛС и поиску средств цитопротективного действия продолжаются.

Так, по данным T. Takagi et al. (2009), ИПП ланзопразол имеет дополнительные свойства: наряду с антисекреторной активностью, установлена способность индукции гем-оксигеназы-1 (НО-1), которая ассоциируется с цитопротекцией и противовоспалительными свойствами [45]. Мелатонин зарегистрирован в Республике Беларусь как средство при нарушениях сна, а роль его и его предшественника триптофана в гастродуоденальной протекции стала предметом недавних исследований. Мелатонин, вырабатываемый в слизистой ЖКТ, играет важную роль в ее защите, способствует поддержанию целостности слизистой оболочки пищевода и желудка. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гастропротекция, индуцированная мелатонином, и повышение скорости заживления язв желудка могут быть связаны с гастропротекторными факторами, вызванными активацией систем ПГ/COX и NO/NOS, которые проявляют трофические свойства в верхних отделах ЖКТ [46, 47].

В последние годы увеличилось количество публикаций о цитопротекторах из природных источников: растений (фитохимические вещества) [48–50], бактерий [51], молока [52], меда и продуктов пчеловодства [53].

Еще один класс потенциальных цитопротекторов – пептиды: получены данные о пользе эндогенного кишечного пептида бомбезина, который в значительной

степени присутствует в желудке [54], цинка L-карнозина (хелатное соединение цинка и дипептида карнозина) [55], пентадекапептида ВРС 157 [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция цитопротекции является актуальной, а лежащие в ее основе механизмы нуждаются в уточнении. Цитопротекторы имеют патофизиологические обоснования и являются весьма востребованной группой ЛС для профилактики и лечения целого ряда заболеваний и состояний ЖКТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4):761–7. doi: 10.1016/0016-5085(79)90235-X
2. Miller T.A. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1983;245:G601–G623.
3. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* 1991;43:144–202.
4. Konturek S.J., Brzozowski T., Majka J., et al. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;239:215–217.
5. Whittle B.J.R., Esplugues J.V. Induction of rat gastric damage by the endothelium-derived peptide, endothelin. *Br. J. Pharmacol.* 1988;95:1011–1013.
6. Szabo S., Szelenyi I. Cytoprotection in gastrointestinal pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 1987;8:149–154.
7. Droy M.T., Drouet Y., Geraud G., et al. Intestinal cytoprotection. *Gastroentol. Clin. Biol.* 1985;9:37–44.
8. Kevra M.K. *Systemic action of alpha-factor tumor necrosis and clinical efficacy of modifiers in rheumatoid arthritis and sepsis: diss ...* Doctor of Medical Sciences. Minsk, 2004. (In Russian)
9. Szabo S. Gastric cytoprotection is still relevant. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29 (Suppl. 4):124–132.
10. Mózsik G. Gastric cytoprotection 30 years after its discovery by André Robert: a personal perspective. *Inflammopharmacology*. 2010;18:209–221.
11. Marakhovsky Yu.Kh., Marakhovsky K.Y. Advances in cytoprotection of the gastric mucosa (2016): an analytical review. *General Medicine*. 2016;3(40):47–55.
12. Pimanov S.I., Dikareva E.A., Makarenko E.V. Prognostication of the development of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik VSMU*. 2015;14(5):46–56. (In Russian)
13. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., et al. Drug-associated gastropathy: Diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2220. doi: 10.3390/diagnostics13132220
14. Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., et al. Immune response checkpoint inhibitors: New risks of a new class of antitumor agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22> (In Russian)
15. Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl 3):S3.
16. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1861–1876.
17. van't Land B., van Beek N.M., van den Berg J.J., et al. Lactoferrin reduces methotrexate-induced small intestinal damage, possibly through inhibition of GLP-2-mediated epithelial cell proliferation. *Dig. Dis. Sci.* 2004;49:425–433.
18. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279.
19. Powell D.W. Barrier function of epithelia. *Am. J. Physiol.* 1981;241(4):G275–88. doi: 10.1152/ajpgi.1981.241.4.G275
20. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro
21. Ivashkin K.V., Izatullaev E.A., Korneeva V.R. Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-1> (In Russian)
22. Bienenstock J. Mucosal barriers functions. *Nutr. Rev.* 1984;42:105–108.
23. Shey H. Etiology of peptic ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* 1961;6(1):29–40.
24. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;6–150:1368–1379.
25. Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Agafonova N.A., et al. Treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Attending doctor*. 2012;7:131–134. (In Russian)
26. Nguyen B., Cheng C.F., Jowhari F. A systematic review of therapeutic options for lymphocytic esophagitis. *Dis. Esophagus*. 2025;38(6):doaf112. doi: 10.1093/dote/doaf112
27. Leplege A., Mackenzie-Schliacowsky N., Eacute Cosse E., et al. Quality of life scale and impact of a topical treatment on symptoms of gastroesophageal reflux without severe esophagitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005;29:676–681.
28. Hershocvici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010;26:367–378.
29. Surdea-Blaga T., Băncilă I., Dobru D., et al. Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2016;25:537–546.
30. Muscarà M.N., Wallace J.L. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs): potential benefits on cardiovascular and renal function. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006;4(2):155–164. doi: 10.2174/187152506776369917

31. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S., et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig. Liver Dis.* 2002;34(6):403–410. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80037-8
32. Konturek S.J., Radecki T., Piastucki I., et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987;28(2):201–205. doi.org/10.1136/gut.28.2.201
33. D'Souza D., Dhume V.A. Gastric cytoprotection. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1991;35:88–98.
34. Dahan R., Schatz B., Isal J.P., et al. Effect de la simeticone sur les modifications de difference de potentiel gastrique induites par l'aspirine chez l'homme. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984;8:878–879.
35. Bergmann J.F., Simoneau Chantelair G., et al. Use of dimeticone to reduce the fall in gastric potential difference induced by bile salts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989;36:379–381.
36. Isenberg J.I. Overview of clinical cytoprotection. *Dig. Dis. Sci.* 1985;30(11 Suppl):815–825. doi: 10.1007/BF01309390
37. Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: An Asian perspective. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2025;16(1):101753. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.101753
38. Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L. Cytoprotection of the gastric mucosa and eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: Points of conjugation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>
39. Kourounakis A.R., Rekka E.A., Kouroutmakis P.N. Antioxidant activity of gualazuleneand protection against paracetamol hepatotoxicity in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1997;49(9):938–942.
40. Bruhl W. Zur Behandlung des Gastritrs. Klinische Beobachtung die Wirkung des 1,4 Dimethyl 7 Isopropyl Azulen. *Dtsch. Med. Wschr.* 1950;11:77–81.
41. Simon B., Kather H. Clinical aspects of cytoprotection with prostaglandin analogs. *Z. Gastroenterol.* 1980;18(6):320–324.
42. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1861–1876.
43. Inamori M., Togawa J., Matsumoto S., et al. Protective effect of lactoferrin on acute acid reflux-induced esophageal mucosal damage. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1595–1600.
44. van't Land B., van Beek N.M., van den Berg J.J., et al. Lactoferrin reduces methotrexate-induced small intestinal damage, possibly through inhibition of GLP-2-mediated epithelial cell proliferation. *Dig. Dis. Sci.* 2004;49:425–433.
45. Takagi T., Naito Y., Okada H., et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, mediates anti-inflammatory effect in gastric mucosal cells through the induction of heme oxygenase-1 via activation of NF-E2-related factor 2 and oxidation of kelch-like ECH-associating protein 1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009;331:255–264.
46. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D., et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Curr Pharm Des.* 2014;20(30):4807–4815. doi: 10.2174/1381612819666131119110258
47. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Physiol Pharmacol.* 2006;57 (Suppl 5):51–66.
48. Kajszyk D., Zaklos-Szyda M., Podsekdek A. *Viburnum opulus* L. A review of phytochemistry and biological effects. *Nutrients.* 2020;12(11):3398. doi: 10.3390/nu12113398
49. Prayoga D.K., Aulifa D.L., Budiman A., et al. Plants with anti-ulcer activity and mechanism: A review of preclinical and clinical studies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2024;18:193–213. doi: 10.2147/DDDT.S446949
50. Paulraj R.S., Sathiyaseelan A., Perumal P., et al. Mechanistic insights into the therapeutic potential of phytochemicals against stress-induced gastric ulcer. *J. Inflamm. Res.* 2025;18:17961–17981. doi: 10.2147/JIR.S570457.eCollection 2025
51. Han S.Y., Nguyen D.T., Kim B.J., et al. Cytoprotection of probiotic *Lactobacillus acidophilus* with artificial nanoshells of nature-derived eggshell membrane hydrolysates and coffee melanoidins in single-cell nanoencapsulation. *Polymers (Basel).* 2023;15(5):1104. doi: 10.3390/polym15051104
52. Carrillo W., Monteiro K.M., Martinez-Maqueda D., et al. Antiulcerative activity of milk proteins hydrolysates. *J. Med. Food.* 2018;21(4):408–415. doi: 10.1089/jmf.2017.0087
53. Ruiz-Hurtado P.A., Garduño-Siciliano L., Dominguez-Verano P., et al. Propolis and its gastroprotective effects on NSAID-induced gastric ulcer disease: A systematic review. *Nutrients.* 2021;13(9):3169. doi: 10.3390/nu13093169
54. West S.D., Mercer D.W. Bombesin-induced gastroprotection. *Ann. Surg.* 2005;241:227–231.
55. Efthymakis K., Neri M. The role of zinc L-carnosine in the prevention and treatment of gastrointestinal mucosal disease in humans: a review. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022;46(7):101954. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101954
56. Sikiric P., Rucman R., Turkovic B., et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric Pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(18):1990–2001. doi: 10.2174/1381612824666180608101119

Найз Гель под новым названием **Найз® Плюс**

Меняется только название и упаковка
Состав и эффективность БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ



ВЫГЛЯДИТ ПО-НОВОМУ. РАБОТАЕТ КАК ВСЕГДА

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

Найз гель, Найз® Плюс для наружного применения. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные или побочные реакции. Противопоказан при беременности и лактации. Не применять препарат более 10 дней без консультации с врачом. С 18 лет. Найз® Плюс для симптоматического лечения пациентов с закрытыми неосложненными травмами мягких тканей и опорно-двигательного аппарата легкой или умеренной степени тяжести РУ ЛП-№ 003312-ГП-ВУ от 23.02.2026 до 02.10.2028. Найз гель РУ №7466/05/10/16/21, бессрочно. Производитель: Dr. Reddy's Laboratories Limited, Хайдерабад, Индия. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: 220123, Минск, ул. Тимирязева, д.72, офис 22-53, представительство компании «Dr. Reddy's Laboratories Limited» (Индия) в РБ. M1006546

Dr.Reddy's

<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.29.2.003>



Тябут Т.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Топические НПВС: все ли мы о них знаем?

Конфликт интересов: статья подготовлена при содействии компании Dr. Reddy's Laboratories Limited.

Подана: 12.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: tyabut.tamara@gmail.com

Резюме

Широкая распространенность острых и хронических болевых синдромов определяет необходимость поиска эффективных и безопасных методов обезболивания. Топические НПВС и местнораздражающие средства занимают все более значимое место в лечении боли благодаря своей эффективности и высокой безопасности, особенно у пациентов с коморбидной патологией. Актуальные национальные и международные руководства по лечению боли при различных заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, мышечно-скелетные боли, неспецифические боли в спине) рекомендуют местные НПВС, а также капсаицин и другие адъювантные компоненты как терапию первой линии. Современные представления о механизмах ноцицепции состоят в том, что топические анальгетики действуют не только через ингибирование циклооксигеназы и снижение синтеза простагландинов, но и посредством прямого воздействия на ионные каналы сенсорных нейронов (TRPV1, TRPA1, TRPM8, ASIC), модулируя периферическую сенситизацию и гипералгезию. Это расширяет понимание фармакодинамики топических НПВС и объясняет синергический эффект комбинированных средств. Принцип мультимодальной аналгезии предполагает совместное применение средств с разными механизмами действия: объединение НПВС с местнораздражающими компонентами позволяет одновременно воздействовать на воспаление, периферическую гипералгезию, активность TRP/ASIC-каналов и сенсорные входы, что повышает анальгетическую эффективность, ускоряет наступление обезболивающего эффекта, создает предпосылки для уменьшения доз системных анальгетиков и снижает риск побочных реакций. Таким образом, топические НПВС и их комбинации с местнораздражающими средствами представляют собой ценный, обоснованный и перспективный компонент комплексной терапии болевых синдромов в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: топические анальгетики, местнораздражающие средства, ноцицепторы, механизмы ноцицепции, мультимодальная аналгезия, лечение боли

Tyabut T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Topical NSAIDs: How Much Do We Really Know?

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Submitted: 12.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: tyabut.tamara@gmail.com

Abstract

The high prevalence of acute and chronic pain syndromes necessitates the search for effective and safe analgesic approaches. Topical NSAIDs and counterirritant agents are gaining increasing importance in pain management due to their proven efficacy and favorable safety profile, particularly in patients with comorbidities. Current national and international guidelines for managing various pain conditions (including osteoarthritis, musculoskeletal pain, and nonspecific low back pain) recommend topical NSAIDs, as well as capsaicin and other adjuvants, as the first-line therapy. Modern insights into nociception reveal that topical analgesics act not only through COX inhibition and reduced prostaglandin synthesis but also via direct modulation of ion channels on sensory neurons (TRPV1, TRPA1, TRPM8, ASIC), thereby influencing peripheral sensitization and hyperalgesia. This broadens the understanding of the pharmacodynamics of topical NSAIDs and explains the synergistic effects observed with combination formulations. The principle of multimodal analgesia involves the simultaneous use of agents with different mechanisms of action. Combining NSAIDs with counterirritants enables concurrent targeting of inflammation, peripheral hyperalgesia, TRP/ASIC channel activity, and sensory inputs. This enhances analgesic efficacy, accelerates onset of action, facilitates dose reduction of systemic analgesics, and reduces the risk of adverse effects. Thus, topical NSAIDs and their combination formulations represent a valuable, evidence-based, and promising tool for comprehensive pain management in routine clinical practice.

Keywords: topical analgesics, counterirritants, nociceptors, nociception mechanisms, multimodal analgesia, pain management

■ ВВЕДЕНИЕ

Боль является наиболее распространенной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, а хроническая боль, длящаяся более 3 месяцев, затрагивает значительную часть населения и значительно увеличивает нагрузку на врачей. Эпидемиологические исследования последних лет в России, Англии, странах Европы и США свидетельствуют о том, что от боли страдает от 7 до 64% населения, при этом на долю хронических болевых синдромов приходится до 45% всех случаев [1–10]. В 2023 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил, что почти 25% взрослого населения Соединенных Штатов испытывает хроническую боль и примерно 8% – выраженную хроническую боль, ограничивающую повседневную

активность [11]. Популяционные исследования неизменно демонстрируют более широкую распространенность хронической боли среди женщин и пожилых людей. Наиболее частыми локализациями боли являются нижние конечности, затем – спина, верхние конечности и голова [12]. Академик А.М. Вейн в 2001 году писал: «Заповедью каждого врача должна быть идея непрямого и своевременного снятия боли, для чего он должен определить природу, провести необходимые исследования, выбрав адекватную терапию, облегчить состояние пациента» [13].

За прошедшие годы в нашей стране произошли значимые сдвиги в решении проблем лечения боли. На смену протоколам диагностики и лечения хронической онкологической (2010 г.) и неонкологической (2014 г.) боли пришел новый клинический протокол «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 № 96 [14]. Активно работает общественное объединение медицинских работников «Белорусское общество изучения боли» (БОИБ). В этой статье мы поставили цель рассмотреть основные механизмы развития боли, чтобы сформировать правильное понимание механизма действия топических форм НПВС, которые в клинических протоколах лечения боли у пациентов с остеоартритом (ОА), остеопорозом и другими мышечно-скелетными заболеваниями выступают первой ступенью обезболивания, применяемой при наличии легкой или умеренной боли.

■ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НОЦИЦЕПЦИИ

В 2019 году Международная ассоциация по изучению боли (IASP) предложила новое определение: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей либо схожее с таковым переживанием» [15]. Практикующему врачу приходится встречаться с различными типами боли. По принятым в РБ классификациям, в соответствии с утвержденным протоколом диагностики и лечения [14] выделяют следующие типы боли:

- 1) ноцицептивная, возникающая при раздражении болевых рецепторов – ноцицепторов (хемо-, термо-, баро- и других) из-за деформации или повреждения тканей. Этот вариант боли представлен ноцицептивной соматической (формируется при раздражении рецепторов в коже, мышцах, сухожилиях, костях) и висцеральной болью (вследствие раздражения ноцицепторов внутренних органов, их оболочек);
- 2) невропатическая боль, являющаяся результатом повреждения соматосенсорной нервной системы, что сопровождается повышенной возбудимостью нейронов и спонтанной активностью в месте повреждения (периферическая сенситизация), а также каскадом нейрохимических и физиологических изменений в центральной нервной системе (ЦНС), преимущественно в задних рогах спинного мозга (центральная сенситизация);
- 3) дисфункциональная (ноципластическая) боль, возникающая при отсутствии явных признаков поражения тканей или соматосенсорной нервной системы, обусловленная измененной реактивностью (дисфункцией) мозга в целом;
- 4) смешанная боль, характеризующаяся сочетанием различных механизмов формирования хронической боли у одного пациента.

Начальными компонентами цепи формирования боли являются ноцицепторы – нейроны, реагирующие на повреждающие термические, механические, химические раздражители. Ноцицептор – это псевдоуниполярный нейрон, единый отросток которого разделяется на периферический и центральный аксоны. Тела псевдоуниполярных нейронов находятся в спинномозговых и тройничном узлах. Периферические аксоны уходят в кожу, мышцы, сухожилия, суставы, где ветвятся на терминальные волокна (болевые нервные окончания). Каждое терминальное волокно имеет чувствительный рецептор. Ноцицепторы ассоциируются с тонкими, слабо миелинизированными чувствительными нервными волокнами, отвечающими за быструю передачу сигналов острой, «первичной» боли, температуры (особенно холода) и механических раздражений (А-дельта волокна), немиелинизированными (С) волокнами, проводящими болевую импульсацию, и быстро проводящими миелинизированными толстыми волокнами большого диаметра (А-бета), которые передают информацию о тактильных ощущениях (прикосновение, давление) и проприоцепции (положение тела), реагируют на безвредные механические и температурные воздействия (например, прикосновение). Центральные отростки ноцицептивных афферентных волокон входят в спинной мозг через дорсальный корешок и заканчиваются преимущественно в поверхностном слое дорсального рога в краевой зоне и желатинозной субстанции. В дальнейшем по восходящим путям – спиноталамическому и спиноретикулярному трактам – болевой импульс проходит к различным отделам головного мозга (ноцицептивная восходящая система).

Наряду с ноцицептивной системой, в организме имеется антиноцицептивная (нисходящая) система, представляющая комплекс структур ЦНС, ответственный за подавление болевых сигналов, обеспечивающий естественное обезболивание за счет эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов) и других нейрохимических субстратов (серотонина, каннабиноидов).

Схема ноцицептивной системы (болевого пути) представлена на рис. 1.

В 1965 году была предложена теория воротного контроля боли [17], которая объясняет, как раздражение и такие внешние ощущения, как холод и тепло, могут подавлять передачу болевых сигналов. Согласно этой теории, каждый дорсальный рог содержит «ворота», контроль которых зависит от относительной активности волокон большого диаметра (А-бета) и волокон малого диаметра (А-дельта и С). Волокна большого диаметра (А-бета) закрывают «ворота», возбуждая тормозные интернейроны, тем самым подавляя боль. И наоборот, волокна малого диаметра (А-дельта и С) открывают «ворота», подавляя тормозные нейроны и облегчая передачу болевых импульсов, что приводит к усилению боли. Такие ощущения, как холод или прикосновение, могут подавлять боль, стимулируя афферентные нервные волокна А-бета. Повышенная частота импульсов от терморецепторов в кожной ткани может закрывать «ворота», блокируя вход от первичных ноцицептивных афферентов к дорсальному рогу. Благодаря восприятию других ощущений контрраздражители отвлекают человека от первоначальной боли (например, из-за травмы) и уменьшают болевые ощущения. Таким образом, мозг может обрабатывать ограниченное количество сигналов, т. е. сигналы сенсорного эффекта (тепло, холод) могут проходить через «ворота», уменьшая болевую импульсацию в ЦНС [18].

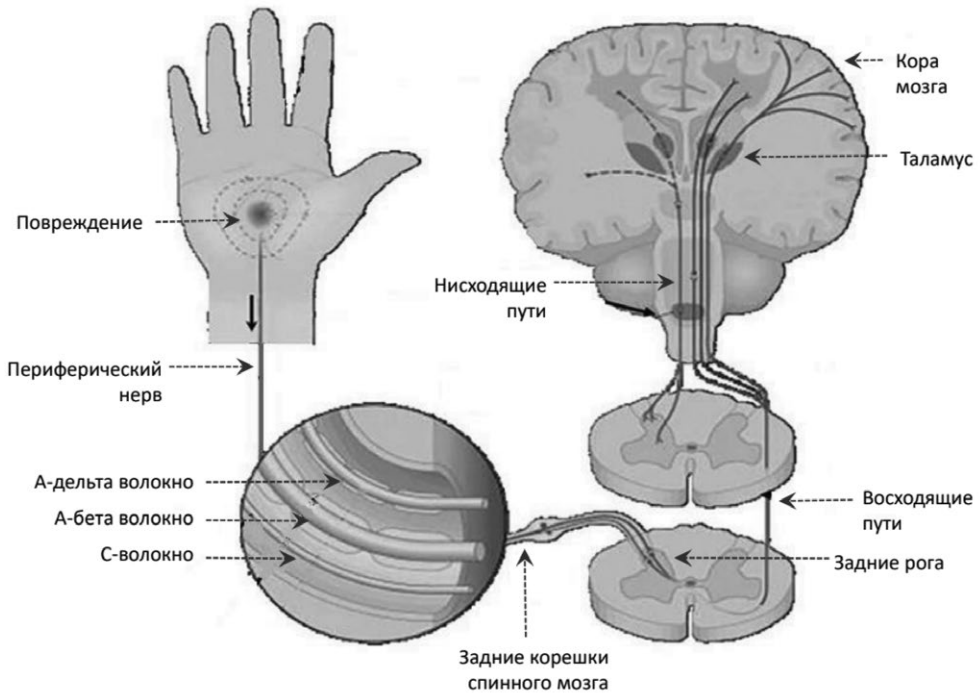


Рис. 1. Анатомия болевого пути [16]
Fig. 1. Anatomy of the pain pathway [16]

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОЦИЦЕПЦИИ

В последние годы появилось много публикаций, связанных с изучением функционирования ноцицепторов, которые различаются по типу экспрессируемых ими ионных каналов, обеспечивающих чувствительность к теплу (TRPV1), холоду (TRPM8), кислой среде (ASICs), химическим раздражителям (TRPA1) и механическому давлению (механотрансдукционные каналы) [19].

Среди них ванилоидный рецептор TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), который реагирует на высокую температуру. Его также называют капсаициновым рецептором, поскольку он является мишенью действия капсаицина – алкалоида, содержащегося в перце чили. TRPV1-рецепторы играют ключевую роль в восприятии «опасного тепла» (порог активации 43 °C), боли и жгучих ощущений, экспрессируются на сенсорных нейронах, выступающих в качестве «системы тревоги». Активация TRPV1 вызывает приток ионов кальция и натрия и деполяризацию клетки. TRPV1 является ключевым компонентом, посредством которого воспаление вызывает термическую гипералгезию, поскольку его чувствительность существенно модулируется воспалительными медиаторами [20]. Рецепторы капсаицина обнаружены на нейронах и нервных волокнах, передающих информацию от периферических рецепторов (кожи, органов чувств, внутренних органов) в ЦНС. Функции TRPV1-рецепторов в организме человека включают также участие в терморегуляции, формировании

болевой чувствительности, воспалительной реакции и защите слизистой желудка. Предполагается, что ванилоидные рецепторы в мозге и эндогенные ванилоиды могут быть вовлечены в регуляцию эмоций, обучения и насыщения [21, 22].

Капсаициноиды – природная химическая группа веществ, объединяющая капсаицин и родственные ему соединения, вырабатываемые некоторыми растениями в качестве естественной защиты от травоядных животных и грибов. Исследования конца XX – начала XXI века показали, что чувствительные к капсаицину первичные афферентные нейроны не только участвуют в восприятии соматической и висцеральной боли, но и выполняют «сенсорно-эффекторную» функцию, высвобождая нейропептиды (кальцитонинсвязанный пептид (CGRP), субстанция P (SP)), которые являются мощными вазодилататорами, инициирующими нейрогенное воспаление [16, 19, 23]. Капсаицин в настоящее время используется как универсальный инструмент для изучения механизмов боли, а также для фармакотерапии ряда болевых расстройств [24].

Рецептор TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8) представляет собой неселективный кальцийпроницаемый канал, который считается основным молекулярным сенсором холодовой чувствительности в организме человека (температура активации – 8–28 °C) [25, 26]. Он также активируется такими охлаждающими соединениями, как ментол (левоментол) и ицилин (синтетическое химическое вещество, мощный агонист холодовых рецепторов TRPM8), изменением напряжения и внеклеточного осмотического давления [27–29]. Этот канал играет решающую роль в терморегуляции, развитии невропатической боли.

Кислоточувствительные рецепторы ASIC (Acid-Sensing Ion Channel) относятся к семейству Na^+ -каналов [30]. Это ионные каналы, которые служат рецепторами для внеклеточных протонов водорода (тканевого ацидоза) и реагируют на снижение pH. ASIC-каналы в большом количестве встречаются в нейронах центральной и периферической нервной системы [31, 32]. ASIC вызывают запуск потенциала действия на сенсорных нейронах в ответ на снижение внеклеточного pH. Ацидоз, наблюдаемый при таких состояниях, как хроническое воспаление, опухолевые процессы, тканевая ишемия, в значительной степени способствует возникновению боли и гипералгезии. Таким образом, при воспалительных реакциях каналы ASIC участвуют в развитии гиперчувствительности ноцицептивной системы. Было показано, что эти рецепторы участвуют в восприятии кислотоопосредованной, постоперационной, воспалительной боли, в кожной, мышечной и висцеральной механочувствительности, передаче болевых сигналов от легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Есть данные о влиянии одной специфической изоформы ASIC на развитие ишемической боли в сердце [33–40].

Известно достаточно большое количество эндогенных и экзогенных лигандов, которые могут непосредственно активировать кислоточувствительные каналы или изменять их чувствительность в большую или меньшую сторону. Публикации последних лет рассматривают кислоточувствительные ионные каналы как новые мишени для анальгетического действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Было показано, что в терапевтических дозах НПВС могут вызывать независимое от циклооксигеназы (ЦОГ) прямое ингибирование активности ASIC и предотвращают увеличение экспрессии данных каналов, вызванное воспалением. Высказана точка зрения, что эти два эффекта играют важную роль в анальгетическом

действию НПВС в дополнение к их хорошо известному действию через ЦОГ, особенно в случае воспаления [41, 42].

Рецептор ко множеству химических раздражителей TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) – катионный ионный канал, функционирующий как универсальный хемосенсор. Он локализуется на чувствительных нейронах, воспринимая широкий спектр экзо- и эндогенных раздражителей: летучие химические ирританты (васаби, чеснок, острые компоненты горчицы и корицы, дым), активные формы кислорода и провоспалительные агенты. Существуют противоречивые данные об участии TRPA1 в ощущении холода [43–45]. TRPV1 и TRPA1 тесно связаны функционально, они экспрессируются на одних и тех же ноцицепторах, интегрируя разные сигналы при повреждении тканей, которые далее передаются в ЦНС. Стимуляция этих каналов эндогенными воспалительными агентами сопровождается повышением чувствительности ноцицепторов к температурным и механическим стимулам [16, 69].

Повреждение тканей приводит к высвобождению большого количества медиаторов воспаления: серотонина, гистамина, аденозина, вещества P, CGRP, брадикинина, простагландинов, протонов водорода и других сигнальных молекул. Эти агенты взаимодействуют с ионными каналами ноцицепторов (TRPV1, TRPA1, ASIC и др.), стимулируя их и снижая порог активации, усиливают возбудимость нервного волокна, повышая его чувствительность к температуре или механическим стимулам, что приводит к генерации нервных импульсов, которые по волокнам ноцицептора передаются в ЦНС как болевые сигналы. В результате этого обычные раздражители, такие как легкое прикосновение или тепло, начинают восприниматься как болезненные.

Таким образом, современные представления о механизмах возникновения боли, структурных компонентах болевой системы позволяют по-новому посмотреть на обезболивающее действие столь распространенных в клинической практике топических лекарственных форм. Наиболее изученный подход к уменьшению ноцицептивной боли – ингибирование синтеза воспалительных медиаторов. Примером этого являются НПВС, которые снижают гипералгезию путем ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), участвующих в синтезе простагландинов. Другой подход заключается в блокировании воздействия воспалительных агентов на ионные каналы и снижении болевой импульсации от ноцицепторов, что лежит в основе механизма действия широкого спектра местнораздражающих средств (капсаицина, метилсалицилата, ментола).

■ ФАРМАКОДИНАМИКА ТОПИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Среди различных недугов, характеризующихся наличием боли, заболевания опорно-двигательного аппарата представляют собой распространенную медицинскую и социально-экономическую проблему [46]. В клинических протоколах лечения боли, лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата с основными клиническими проявлениями в виде болевых синдромов различного типа используется ступенчатый принцип обезболивания, впервые предложенный ВОЗ в 1986 году. За прошедшие годы подходы к обезболиванию на различных ступенях менялись. Однако принцип обезболивания в зависимости от выраженности болевого синдрома, определенного с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) или нумерологической оценочной шкалы (НОШ), сохранился.

На рис. 2 представлена «лестница обезболивания», утвержденная в клиническом протоколе «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 № 96).

Представленный протокол предполагает возможность применения различных форм НПВС на всех ступенях обезболивания в виде монотерапии или комбинированной терапии с включением адъювантов, «сильных» и «слабых» опиоидов. Данные комбинации предполагают воздействие на болевую и противоболевую системы организма.

НПВС по праву считаются одной из самых популярных групп медикаментов для лечения болевого синдрома в рутинной клинической практике. Ежегодно более 30 миллионов человек в мире принимают НПВС, причем 40% из них – люди старше 60 лет. На фармацевтическом рынке представлено более 25 международных непатентованных наименований НПВС и свыше 1000 генерических лекарственных препаратов этой группы. Проблемы применения системных НПВС у коморбидных пациентов пожилого возраста связаны с риском развития нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек и др. Поэтому часто начальный выбор включает топические НПВС, сочетающиеся или имеющие в составе местнораздражающие средства. Подобные сочетания могут обладать потенцирующим действием с учетом данных о механизмах ноцицепции и обезболивающего действия НПВС, включающих не только ингибирование ЦОГ и образование различных классов простагландинов, но и подавление активности рецепторов (ионных каналов) сенсорных периферических нейронов [43, 68].

	3 степень	Сильная боль: 7–10 баллов
		<input type="checkbox"/> «Сильные» опиоидные анальгетики <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП • ± адъювантная терапия
2 степень		Умеренная боль: 4–6 баллов
		<input type="checkbox"/> «Слабые» опиоидные анальгетики <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП <input type="checkbox"/> «Сильные» опиоидные анальгетики в низких дозах <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП • ± адъювантная терапия
1 степень		Слабая боль: 1–3 балла
		<input type="checkbox"/> Парацетамол или НПВП <ul style="list-style-type: none"> • ± адъювантная терапия

Рис. 2. Ступенчатое обезболивание в соответствии с клиническим протоколом «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому» [14]
Fig. 2. Stepwise pain relief in accordance with the clinical protocol "Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in palliative medical care to patients (adult population) in inpatient, outpatient settings and at home" [14]

Топические (местные) НПВС: гели, мази, кремы и пластыри, спреи – наносятся на кожу для снятия боли и воспаления в мышцах и суставах при минимальных побочных эффектах. Принципиальные отличия топических НПВС – основа различных форм. Все топические формы, в отличие от пероральных, обеспечивают целенаправленное поступление действующих веществ через кожу, снижая нагрузку на ЖКТ. Учитывая новые знания о механизмах формирования боли, связанных с наличием различных типов рецепторов на мембране нейронов, множество исследований последних лет посвящено оценке роли местнораздражающих средств в топическом лечении боли.

Местнораздражающие средства – это препараты, вызывающие раздражение чувствительных нервных окончаний, гиперемию, усиление кровотока и рефлекторное облегчение боли. Используются при мышечных болях, невралгиях, радикулитах, простудах. К местнораздражающим средствам относятся ментол (левоментол), капсаицин, метилсалицилат, камфора, эвкалиптол и другие.

История применения местнораздражающих препаратов уходит в далекое прошлое. Опыт Гиппократ, применявшего ментол для обезболивания, описан в публикациях Sprengell C.J. (1708). Гиппократ считал мяту охлаждающим средством при периферической боли [47]. Гален еще больше расширил применение ментола [48]. В настоящее время ментол относится к важнейшим вкусовым добавкам и используется в качестве охлаждающего и/или усиливающего вкус ингредиента в лекарствах, косметике и инсектицидах, кондитерских изделиях, жевательной резинке, ликерах [49]. Эффекты ментола при местном применении на коже или слизистых оболочках разнообразны. Малые дозы вызывают ощущение охлаждения, а большие – жжение, раздражение и боль [50, 51]. Различные безрецептурные препараты для местного применения, содержащие ментол для обезболивания, имеют его концентрацию от 5 до 16%.

Спектр физиологических эффектов ментола оказался значительно шире, чем простое обезболивающее действие. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали такие биологические свойства ментола, как анальгетическое, антибактериальное, противогрибковое, анестезирующее, осмотическое, химиопротективное и иммуномодулирующее, что зависит от его взаимодействия с различными рецепторами организма [52]. Анальгетическое действие ментола обусловлено стимуляцией катионных каналов TRPM8, снижением чувствительности TRPA1 и TRPV1, стимулированием к-опиоидных и центральных глутаматзависимых механизмов воротного контроля боли, что сопровождается уменьшением механической и термической гипералгезии [53–55]. На рис. 3 представлена схема ментолоопосредованной анальгезии.

Сравнительное клиническое исследование эффективности топических НПВС в сочетании с ментолом у пациентов с ревматоидным артритом, проведенное в ГУ «Институт ревматологии РАМН», Москва, продемонстрировало, что комбинация ибупрофена с ментолом имела более выраженную клиническую эффективность по сравнению с ибупрофеном и создавала оптимальную возможность для уменьшения дозы системных НПВС, характеризовалась отсутствием серьезных побочных эффектов [56].

Возвращаясь к капсаицину, необходимо отметить его широкое использование в медицине в качестве местного обезболивающего средства (мази, пластыри) при болях в суставах, мышцах, при артритах, а также при лечении невропатической боли.

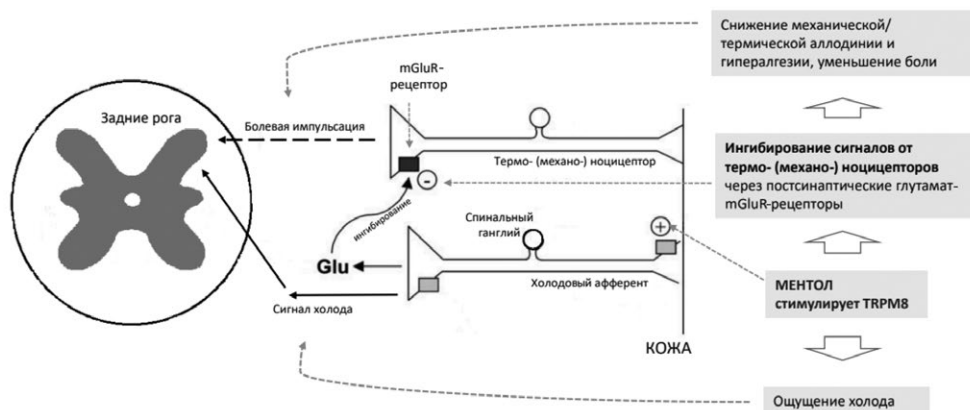


Рис. 3. Ментолоопосредованная анальгезия [51, 52]
Fig. 3. Menthol-mediated analgesia [51, 52]

Как было сказано ранее, капсаицин является агонистом рецептора TRPV1 на сенсорных афферентах. Активация TRPV1 открывает ионный $\text{Ca}^{++}\text{Na}^{+}$ -канал, что приводит ко входу кальция (преимущественно) и натрия внутрь клетки, деполяризации мембраны ноцицептора и генерации потенциала действия, клинически сопровождающихся ощущением тепла, жара, жжения, покалывания или зуда. Эффекты капсаицина зависят от дозы и способа введения и могут включать сенсibilизацию, дефункционализацию (десенситизацию), отторжение афферентных нервных окончаний или даже явную гибель афферентных волокон. Местное однократное применение низкой концентрации капсаицина приводит к активации ноцицепторов. Однако повторное его применение в малых дозах или кратковременное применение в высокой концентрации сопровождается дефункционализацией, т. е. снижением ответа ноцицептора на раздражители и потерей чувствительности к широкому спектру сенсорных стимулов, что ослабляет кожную гиперчувствительность и уменьшает боль. Этот эффект лежит в основе терапевтического применения капсаицина при различных болевых состояниях [57, 61]. На рис. 4 представлены механизмы активации TRPV1 капсаицином, приводящие к деполяризации сенсорных нейронов.

При местном применении у человека капсаицин быстро и хорошо проникает через кожу, сохраняясь в организме около 24 часов [58–60]. Безопасность и умеренная эффективность низкоконцентрированных препаратов капсаицина, требующих ежедневного самостоятельного применения, подтверждаются метаанализами многочисленных исследований [61].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании оценивали эффективность и переносимость комбинации капсаицина и диклофенака в форме геля для местного применения у 746 пациентов с острой болью в спине и шее в течение 5 дней. Выраженность обезболивающего действия оценивалась с помощью ВАШ (в см). Было доказано превосходство комбинации (–3,05 см) по сравнению с диклофенаком в монотерапии (–2,33 см) и плацебо (–2,45 см). Побочные эффекты соответствовали известным профилям безопасности.

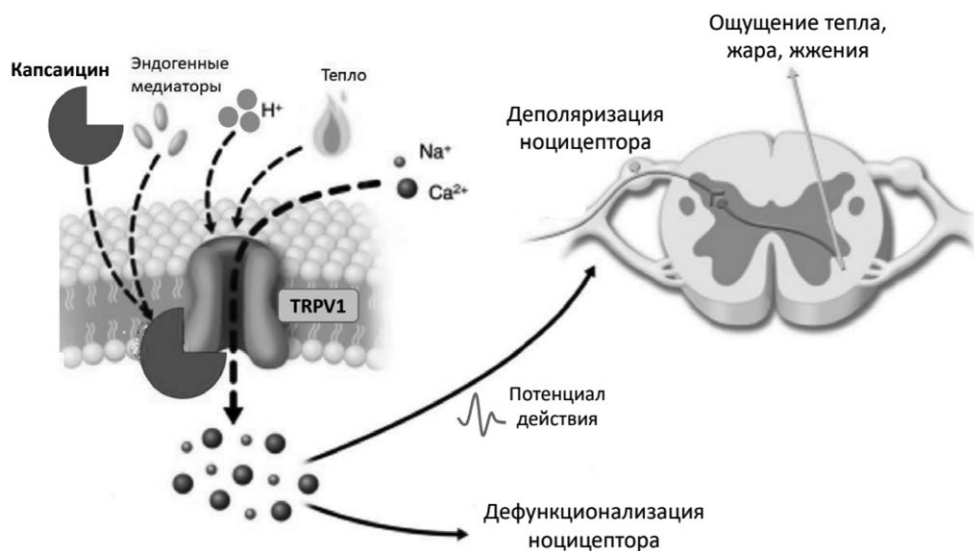


Рис. 4. Активация TRPV1 капсаицином [61]
Fig. 4. Activation of TRPV1 by capsaicin [61]

Метилсалицилат – метиловый эфир салициловой кислоты, является НПВС, при локальном применении оказывает местнораздражающее действие. Широко применяется в мазях и гелях для снятия болей в суставах и мышцах (артрит, артроз, радикулит, травмы). Как производное салициловой кислоты обладает действием, свойственным всем НПВС, – подавляя активность ЦОГ, уменьшает образование простагландинов, ответственных за развитие боли и воспаления. Местнораздражающее действие метилсалицилата реализуется путем агонистического влияния на рецепторы TRPA1 и TRPV1. Стимулируя TRPA1 (хемосенсор), он подавляет их активацию эндогенными воспалительными молекулами. Активация TRPV1 метилсалицилатом, менее значимая, чем капсаицином (примерно 25%), также приводит к десенсибилизации TRPV1 и подавлению их функции. Итогом подобного влияния является дефункционализация ноцицептора, механизма, аналогичного действию капсаицина, однако реализуемого посредством действия на TRPA1 в дополнение к TRPV1 [62, 63]. Согласно Кохрановскому обзору (2014), при применении салицилатсодержащих местнораздражающих средств в лечении состояний, сопровождающихся острой болью (растяжения связок, вывихи, острая боль в пояснице), относительный риск клинического улучшения составил 1,9 (95% доверительный интервал от 1,5 до 2,5), а при хронической боли (остеоартроз, бурсит, хроническая боль в спине) относительный риск составил 1,6 (от 1,2 до 2,0) по сравнению с плацебо. Однако эти данные были получены в небольших исследованиях с низким качеством доказательности, что недостаточно для того, чтобы сделать надежные выводы [71].

Комбинация нескольких местнораздражающих препаратов может потенцировать их обезболивающие эффекты путем воздействия на разные ионные каналы ноцицепторов, что нарушает передачу болевых сигналов. Однократное применение

пластыря, содержащего метилсалицилат и L-ментол, обеспечивало значительное облегчение боли, связанной с легким и умеренным мышечным напряжением, в течение 8 часов у взрослых пациентов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо-пластырь [64]. Известно, что эти два ингредиента оказывают синергическое влияние на TPRA1-, TPRV1- и TRPM8-рецепторы, а также за счет эффективности всасывания метилсалицилат лучше впитывается через кожу в присутствии L-ментола [65].

В настоящее время остается спорным вопрос о целесообразности совместного применения топических и системных НПВС при лечении болевых синдромов различного типа. Исследование, проведенное в Институте ревматологии РАМН, поставило своей целью сравнение клинического эффекта двух локальных форм НПВП – диклофенака и нимесулида – в качестве аддитивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [66]. Полученные данные продемонстрировали возможность усиления анальгетического эффекта комплексной терапии РА путем добавления локальных форм при системном приеме НПВС. После 14 дней терапии в обеих группах достоверно уменьшалась выраженность боли, отмечено уменьшение выпота, размеров кист Бейкера и толщины синовиальной оболочки по данным сонографии коленного сустава. У некоторых пациентов применение топических форм позволило уменьшить дозу перорального НПВС. С учетом рассмотренных выше принципов уместно предположить, что аддитивный эффект комбинированной терапии реализуется посредством создания высокой концентрации действующего вещества в периартикулярных тканях, а также ингибирующего действия НПВС на ASIC-каналы с последующим снижением воспалительной гиперчувствительности ноцицепторов.

Наиболее крупный метаанализ, проведенный Zeng C. et al. в 2018 г. (122 рандомизированных клинических исследования, 47 113 участников), показал, что топические НПВС превосходят парацетамол в улучшении функциональной активности у пациентов с ОА коленных суставов. Применение топических НПВС сопряжено с более низким риском развития желудочно-кишечных нежелательных реакций. По данным реальной клинической практики, при использовании топических НПВС выявлен более низкий, чем у парацетамола, риск смерти от любых причин, сердечно-сосудистых событий и желудочно-кишечных кровотечений в течение года наблюдения (n=22 158 участников/группа). У топических НПВС наблюдался лучший профиль безопасности и в сравнении с пероральными НПВС [67].

■ ТОПИЧЕСКИЕ НПВС

КАК КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ

Важным аспектом применения местных анальгетиков является их использование в мультимодальной терапии боли, согласно «лестнице обезболивания». Одновременное применение двух и более анальгетических препаратов с разными механизмами действия позволяет достичь целевой аналгезии с минимумом побочных эффектов, присущих назначению больших доз одного анальгетика в режиме монотерапии [72]. У пациентов с персистирующей болью топические обезболивающие препараты в сочетании с другими вмешательствами могут обеспечить лучший контроль боли, чем монотерапия. С этой точки зрения комбинированное применение НПВС и местнораздражающих средств, действующих на разные механизмы боли (блокада

ЦОГ, дефункционализация ноцицепторов) и структурные точки (тканевое воспаление, окончания первичных афферентов) представляет собой дополнительный инструмент для контроля боли в рутинной клинической практике.

Данные принципы отражены во многих рекомендациях и руководствах по ведению болевых синдромов различных локализаций. Топические НПВС (в сочетании с капсаицином или без него) являются компонентом первой линии терапии ОА коленных суставов [76–78]. Клинические протоколы Американского колледжа врачей и Американской академии семейной медицины рекомендуют топические НПВС в сочетании с ментолом в качестве первой линии терапии при острой мышечно-скелетной боли (сильная убедительность, средний уровень доказательности) [73]. Согласно рекомендациям Канадского общества семейных врачей для лечения боли в нижней части спины, местнораздражающие средства (капсаицин, метилсалицилат) демонстрируют значимую пользу и могут рассматриваться как дополнительные средства к основной терапии [75]. Топическое применение капсаицина рекомендовано Американским обществом вертебологов (высокая степень рекомендации А, убедительные доказательства I уровня) в качестве эффективного метода кратковременного (до 3 месяцев) лечения боли в нижней части спины [74].

В Республике Беларусь зарегистрирован топический препарат Найз® Плюс, имеющий в составе четыре активных компонента: НПВС в сочетании с местнораздражающими веществами. Найз® Плюс содержит нимесулид, селективно ингибирующий ЦОГ-2 и уменьшающий синтез медиаторов воспаления и боли; вторым компонентом является метилсалицилат, оказывающий местное противовоспалительное и отвлекающее действие посредством активации TRPA1 и TRPV1; третий компонент – левоментол, действующий на TRPM8, что сопровождается ощущением холода; четвертый – капсаицин, местнораздражающее действие которого обусловлено мощной стимуляцией TRPV1 и ассоциировано с локальным усилением кровотока и гиперемией в месте нанесения. Таким образом, многокомпонентный состав Найз® Плюс, влияя на разные механизмы боли, оказывает синергическое обезболивающее и противовоспалительное воздействие.

В завершение необходимо отметить, что новые данные о механизмах развития боли, уточнение функции нейрональных рецепторов, непростогландиновых механизмов действия НПВС и взаимодействия местнораздражающих средств со структурными компонентами болевой системы позволяют по-новому посмотреть на топические НПВС, продолжить изучение их обезболивающих свойств, клинической эффективности и безопасности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., et al. The results of open multicenter study "MERIDIAN" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian journal of pain*. 2012;3(4):10–14.
2. Zagorulko O.I., Medvedeva L.A., Gnezdilov A.V., et al. The epidemiology of pain: A cross-sectional study of the prevalence of different types of pain syndromes in patients of a pain management department. *Russian journal of pain*. 2015;40(3–4):41–47.
3. Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Russian journal of pain*. 2015;40(3–4):11–18.
4. Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., et al. Analysis of the frequency of patients with headaches visiting a specialized pain clinic. Possibilities of pain relief. *Treatment of diseases of the nervous system*. 2012;2(10):45–46.
5. Casati A., Sedefov R., Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur. Addict. Res*. 2012;18(5):228–245.
6. Eriksen J., Jensen M.K., Sjogren P., et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain*. 2003;106:221–228.

7. Hans G., Masquelier E., De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study. *BMC Public Health*. 2007;7:170–178.
8. Kerr S., Fairbrother G., Crawford M., et al. Patient characteristics and quality of life among a sample of Australian chronic pain clinic attendees. *Intern. Med. J.* 2004;34:403–409.
9. Martini C., Olofsen E., Yassen A., et al. Pharmacokinetic- pharmacodynamic modeling in acute and chronic pain: an overview of the recent literature. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011;4(6):719–728.
10. Neville A., Peleg R., Singer Y., et al. Chronic pain: a population-based study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10:660–676.
11. Lucas J.W., Sohi I. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain in U.S. Adults, 2023. *NCHS Data Brief*. 2024;Oct;(518):CS3525235.
12. Yong R.J., Mullins P.M., Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022;163(2):e328–e332.
13. Vein A.M. (2001) *Pain syndromes in neurological practice*. Publisher: MEDpress-inform.
14. The clinical protocol "Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in palliative medical care to patients (adult population) in inpatient, outpatient settings and at home" (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 07.09.2022, № 96).
15. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., et al. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Russian journal of pain*. 2020;18(4):5–7.16.
16. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
17. Melzack R., Wall P.D. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965;150(3699):971–978.
18. Fedorczyk J. The role of physical agents in modulating pain. *J Hand Ther.* 1997;10(2):110–21.
19. Julius D., Basbaum A.I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):203–10.
20. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
21. Ramsey I.S., Dellling M., Clapham D.E. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:619–47.
22. Mezey E., Tóth Z.E., Cortright D.N., et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Mar 28;97(7):3655–60.
23. Wang D.H. The vanilloid receptor and hypertension. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Mar;26(3):286–94.
24. Young-Joon Surh, Sang Sup Lee. Capsaicin, a double-edged sword: Toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Sciences*. 1995;56(22):1845–1855.
25. Galeotti N., Ghelardini C., Mannelli L., et al. Local anaesthetic activity of (+)- and (–)-menthol. *Planta Med*. 2001;67:174–176.
26. McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416:52–58.
27. Fernández J.A., Skryma R., Bidaux G., et al. Voltage- and cold-dependent gating of single TRPM8 ion channels. *J. Gen. Physiol*. 2011;137:173–195.
28. Raddatz N., Castillo J.P., Gonzalez C., et al. Temperature and voltage coupling to channel opening in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *J. Biol. Chem*. 2014;289:35438–35454.
29. Parra A., Gonzalez-Gonzalez O., Gallar J., et al. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*. 2014;155:1481–1491.
30. Kellenberger S., Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol. Rev*. 2002;82:735–767.
31. Alvarez de la Rosa D., Krueger S.R., Kolar A., et al. Distribution, subcellular localization and ontogeny of ASIC1 in the mammalian central nervous system. *J. Physiol*. 2003;546:77–87.
32. Benos D.J., Stanton B.A. Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels. *J. Physiol*. 1999;520:631–644.
33. Deval E., Noel J., Lay N., et al. ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *EMBO J*. 2008;27:3047–3055.
34. Deval E., Noël J., Gasull X., et al. Acid-sensing ion channels in postoperative pain. *J. Neurosci*. 2011;31:6059–6066.
35. Yen Y.-T., Tu P.-H., Chen C.-J., et al. Role of acid-sensing ion channel 3 in sub-acute-phase inflammation. *Mol. Pain*. 2009;5:1.
36. Sluka K.A., Winter O.C., Wemmie J.A. Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*. 2009;12:693–704.
37. Jones R.C.W., Xu L., Gebhart G.F. The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J. Neurosci*. 2005;25:10981–10989.
38. Page A.J., Brierley S.M., Martin C.M., et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function. *Gut*. 2005;54:1408–1415.
39. Fromy B., Lingueglia E., Sigaudo Roussel D., et al. ASIC3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers. *Nat. Med*. 2012;18:1205–1207.
40. Wultsch T., Painsipp E., Shahbazian A., et al. Deletion of the acid-sensing ion channel ASIC3 prevents gastritis-induced acid hyperresponsiveness of the stomach-brainstem axis. *Pain*. 2008;134:245–253.
41. Voilley N. Acid-sensing ion channels (ASICs): new targets for the analgesic effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Mar;3(1):71–9.
42. Osmakov D.I., Andreev Ya.A., Kozlov S.A. Acid-sensitive receptors and their modulators. *Advances in biological chemistry*. 2014;54:231–266.
43. Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H., et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*. 2004;427(6971):260–65.
44. Bautista D.M., Movahed P., Hinman A., et al. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(34):12248–52.
45. Macpherson L.J., Geierstanger B.H., Viswanath V., et al. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol*. 2005;15(10):929–34.
46. El-Tallawy S.N., et al. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther*. 2021;10(1): 181–209.
47. Sprengell C.J. (1708) *Aphorisms of hippocrates: And the sentences of celsus; with explanations and references to the most considerable writers in physick and philosophy, both ancient and modern*. London: R. Bonwick.
48. Siegel R.E. (1970) *Galen on sense perception*. Basel: Karger Publishers. P. 216.
49. Patel T., Ishiuj Y., Yosipovitch G. Menthol: A refreshing look at this ancient compound. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007;57:873–878.
50. Wasner G., Schattschneider J., Binder A., et al. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C no-ciceptors. *Brain*. 2004;127:1159–1171.

51. Proudfoot C.J., Garry E.M., Cottrell D.F., et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr. Biol.* 2006;16:1591–1605.
52. Kamatou G.P., Vermaak I., Viljoen A.M., et al. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*. 2013;96:15–25.
53. Green B.G., McAuliffe B.L. Menthol desensitization of capsaicin irritation. Evidence of a short-term anti-nociceptive effect. *Physiol. Behav.* 2000;68:631–639.
54. Macpherson L.J., Hwang S.W., Miyamoto T., et al. More than cool: Promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006;32:335–343.
55. Zanutto K.L., Iodi Carstens M., Carstens E. Cross-desensitization of responses of rat trigeminal subnucleus caudalis neurons to cinnamaldehyde and menthol. *Neurosci. Lett.* 2008;430:29–33.
56. Denisov L.N., Prozorovskaya Z.A., Ivanovo O.N., et al. Does the combination of nonsteroidal antiinflammatory drugs and menthol increase efficacy of local therapy? *Scientific and practical rheumatology*. 2006;1:39.
57. O'Neill J., Brock C., Olesen A.E., et al. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol. Rev.* 2012 Oct;64(4):939–71.
58. Hayman M., Kam P. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19:338–343.
59. Pershing L.K., Reilly C.A., Corlett J.L., et al. Effects of vehicle on the uptake and elimination kinetics of capsaicinoids in human skin in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200:73–81.
60. Hayman M., Kam P. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19:338–343.
61. Anand P., Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011 Oct;107(4):490–502.
62. Ohta T., Imagawa T., Ito S. Involvement of transient receptor potential vanilloid subtype 1 in analgesic action of methylsalicylate. *Mol Pharmacol.* 2009 Feb;75(2):307–17.
63. Bandell M., Story G.M., Hwang S.W., et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*. 2004 Mar 25;41(6):849–57.
64. Higashi Y., Kiuchi T., Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther.* 2010 Jan;32(1):34–43.
65. Yano, et al. Topical Analgesic Containing Methyl Salicylate and L-Menthol Accelerates Heat Loss During Skin Cooling for Exercise-Induced Hyperthermia. *Front Physiol.* 2022;Jul 13:13.
66. Balabanova R.M., Fedina T.P., Zapryagaeva M.E., et al. The effectiveness of Nize gel (nimesulide) as an additive therapy in patients with rheumatoid arthritis. *BC.* 2008;10:684.
67. Zeng C., Doherty M., Persson M.S.M., et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(9):1242–51.
68. Vandana Garg, et al. Counterirritants and Sensory Profiling of Pain-Relieving Patches. *International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science.* 2022;2(11):466–478.
69. Li Z., Zhang H., Wang Y., et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. *Front Mol Neurosci.* 2022 Oct 5;15:1006908.
70. Predel H.G., Ebel-Bitoun C., Peil B., et al. Efficacy and Safety of Diclofenac + Capsaicin Gel in Patients with Acute Back/Neck Pain: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Pain Ther.* 2020 Jun;9(1):279–296.
71. Derry S., Matthews P.R., Wiffen P.J., et al. Salicylate-containing rubefacients for acute and chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 26;2014(11):CD007403.
72. Ovechkin A.M., Bayaliev A.Zh., Ezhevskaya A.A., et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care.* 2019;4:9–33.
73. Qaseem A., et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):739–748.
74. Kreiner D.S., et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J.* 2020 Jul;20(7):998–1024.
75. Korownyk C., et al. PEER simplified chronic pain guideline. Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. *Can Fam Physician.* 2022;68:179–90.
76. Kolasinski S.L., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149–162.
77. Brophy R.H., Fillingham Y.A. AAOs Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-arthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022 May 1;30(9):e721–e729.
78. *Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022 Oct 19. (NICE Guideline, No. 226).



Еременко Ю.Е.

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,
Минск, Беларусь

Фитотерапия ОРС: от традиций к доказательной базе (обзор клинических рекомендаций)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.03.2026

Принята: 09.04.2026

Контакты: julia_by74@mail.ru

Резюме

Правильные подходы к диагностике и лечению в настоящее время невозможны без использования правил доказательной медицины – методологии принятия врачебных решений, в основе которой лежат критический подход и собранная в отношении того или иного метода диагностики или лечения доказательная база. Эталонном для доказательства действенности и безопасности новых лекарственных препаратов перед получением регистрационного удостоверения и выходом на рынок остаются рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ). В современном мире многие методы традиционной медицины, которые веками использовались в разных культурах до появления современной науки, например фитотерапия, изучаются путем проведения РККИ. Если эффективность препарата или метода и его безопасность доказываются, он переходит в разряд доказательной медицины. Анализ доказательной базы в отношении эффективности и безопасности применения различных вариантов фитотерапии в лечении острых риносинуситов показал, что многочисленные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры выступают в поддержку использования фитопрепаратов при риносинуситах. Применение таких вариантов фитотерапии, как ELOM 080 (эфирные масла эвкалипта, лимона, апельсина и мирта), препаратов пеларгонии и цикламена европейского при риносинуситах подтверждается доказательствами среднего качества. Синупрет – фитопрепарат, эффективность которого при ОРС подтверждена имеющимися в литературе доказательствами высокого качества, что привело к рекомендации этого растительного лекарственного препарата Европейским меморандумом по риносинуситу и назальным полипам (EPOS), рекомендациями Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи, а также национальными руководствами по ОРС. Данный растительный препарат по эффективности сопоставим или превосходит стандартные методы лечения острого риносинусита (ОРС), включая антибиотики, при этом помогая снизить риск неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: доказательная медицина, рандомизированные контролируемые клинические исследования, фитотерапия, пеларгония, цикламен европейский, Синупрет



Синупрет®

ПРИ ПРОСТУДНОМ НАСМОРКЕ

(ОСТРОМ НЕОСЛОЖНЕННОМ
РИНОСИНУСИТЕ)



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется во время беременности. Продолжительность приема составляет 7-14 дней. Реклама. Производитель: "BIONORICA SE" (ГЕРМАНИЯ).

Yaromenka Yu.

The Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Belarus

Phytotherapy for ARS: from Traditions to the Evidence Base (a Review of Clinical Guidelines)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 09.04.2026

Contacts: julia_by74@mail.ru

Abstract

Proper approaches to diagnosis and treatment are currently impossible without applying the rules of evidence-based medicine – a methodology for clinical decision-making based on a critical approach and an established evidence base for a particular diagnostic or treatment method. Randomized controlled clinical trials (RCT) remain the gold standard for proving the efficacy and safety of new drugs before they receive a registration certificate and enter the market. In the modern world, many methods of ‘traditional’ medicine that were used for centuries across different cultures before the advent of modern science, such as phytotherapy (herbal medicine), are being studied through RCT. Once the efficacy and safety of a drug or method are proven, it transitions into the category of evidence-based medicine. An analysis of the evidence regarding the efficacy and safety of phytotherapy for acute rhinosinusitis has shown that numerous RCT and systematic reviews support the use of phytopharmaceuticals for this condition. The use of herbal options such as ELOM 080 (essential oils of eucalyptus, lemon, orange, and myrtle), Pelargonium, and Cyclamen europaeum for rhinosinusitis is supported by moderate-quality evidence.

Sinupret is a phytopharmaceutical whose efficacy in acute rhinosinusitis (ARS) is confirmed by high-quality evidence in the literature. This has led to its recommendation by the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery guidelines, and national ARS guidelines. This herbal preparation is comparable to or exceeds standard treatments for ARS, including antibiotics, while helping to reduce the risk of adverse outcomes.

Keywords: evidence-based medicine, randomized controlled clinical trials, phytotherapy, Pelargonium, Cyclamen europaeum, Sinupret

В современном мире правильные подходы к диагностике и лечению невозможны без использования правил доказательной медицины – методологии принятия врачебных решений, в основе которой лежат критический подход и собранная в отношении того или иного метода диагностики или лечения доказательная база. Термин Evidence-Based Medicine (основанная на доказательствах медицина) был предложен в 1990 г. Гордоном Гайаттом из Университета Макмастера (Канада). Пионером доказательной медицины считается Арчибальд Кокрейн, чей труд 1972 г. призывал к критическому анализу всех медицинских вмешательств. В его честь названо

Кокрейновское сотрудничество – самая авторитетная организация по систематическим обзорам. Арчи Кокрейн определил три критерия оценки пользы медицинских вмешательств: действенность, эффективность и экономичность [1, 2]. Доказательная медицина защищает пациента от неэффективных методов, опасных процедур и лишних трат, а врачу дает четкие алгоритмы – клинические протоколы диагностики и лечения, которые минимизируют риск врачебной ошибки.

Чтобы врачам было проще ориентироваться, создана иерархия типов исследований – пирамида доказательности (от низшей к высшей) [2]:

1. Мнение экспертов и лабораторные данные (in vitro) – самый низкий уровень. Часто не подтверждается на живых людях.
2. Описание клинических случаев – рассказ об одном удачном случае лечения конкретного пациента.
3. Исследования «случай – контроль» и когортные исследования, основанные на наблюдении за группами людей.
4. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) – «золотой стандарт». Пациенты делятся на группы случайно, используется плацебо-контроль.
5. Систематические обзоры и метаанализы – самый высокий уровень доказательности, в котором ученые собирают все качественные РКИ по теме, объединяют их данные и делают общий вывод.

Несомненно, эталоном для доказательства действенности и безопасности новых лекарственных препаратов перед получением регистрационного удостоверения и выходом на рынок остаются рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ). В современном мире многие методы традиционной медицины, которые веками использовались в разных культурах до появления современной науки и основаны на многолетнем эмпирическом опыте, передающемся из поколения в поколение, например фитотерапия, изучаются путем проведения разнообразных РККИ. Если эффективность препарата или метода и его безопасность доказываются в РККИ, он переходит в разряд доказательной медицины [2].

Целью настоящего исследования явился анализ доказательной базы в отношении эффективности и безопасности применения различных вариантов фитотерапии в лечении острых риносинуситов (ОРС).

Цикламен европейский – цветущее растение, произрастающее в Центральной Европе. Исследование использования эфирного масла цикламена в доклинических исследованиях продемонстрировало безопасность, а также отсутствие его проникновения в системный кровоток при использовании интраназально [3]. Считается, что замороженный, высушенный, натуральный жидкий экстракт цикламена, вводимый интраназально, оказывает благотворное действие при заложенности носа, способствуя оттоку, и обладает противовоспалительным эффектом. В 2018 г. Trestioreanu и соавт. показали, что растительный экстракт цикламена имеет относительно безопасный профиль с высоким уровнем достоверности, однако сделать выводы об эффективности не удалось [4]. В исследовании PROSINUS и в многоцентровом рандомизированном исследовании Крюкова и соавт. использование цикламена в качестве монотерапии ОРС продемонстрировало значимое улучшение клинической симптоматики [5, 6]. В плацебо-контролируемом исследовании с включением 99 пациентов с поствирусным риносинуситом при применении назального спрея цикламена в качестве дополнения к антибактериальной терапии

значимых различий по изменению средних показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по общим симптомам, заложенности носа, головной боли, нарушению обоняния, выделениям или качеству сна, через 5–7 дней выявлено не было [7]. Эндоскопическая оценка показала значимое уменьшение отека и заложенности носа на 5–7-е сутки применения препарата ($p < 0,03$), также не было зарегистрировано осложнений, связанных с прогрессированием ОРС. О легких неблагоприятных побочных эффектах сообщили 67% пациентов из группы цикламена и 29% пациентов, получавших плацебо.

Пеларгония сидоидная – растение, произрастающее в Южной Африке. Корень пеларгонии традиционно использовался в этом регионе в лечении инфекций верхних дыхательных путей [8]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценена эффективность применения пеларгонии у 103 пациентов с поствирусным ОРС [9]. В исследовании показано значимое снижение среднего показателя тяжести синусита, нарушений сна и продолжительности нетрудоспособности на 7-й день в группе пеларгонии ($p < 0,0001$). Результаты показали статистически значимое превосходство в группе пациентов, принимавших препарат пеларгонии, по нормализации данных рентгенографии верхнечелюстных пазух ($p = 0,002$). Побочных явлений, носящих несерьезный характер, в группе пациентов, принимавших препарат пеларгонии, было значимо больше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$) [9]. Основным ограничением этой работы является то, что диагноз «острый бактериальный риносинусит» (ОБРС) был предположительным, а диагностические критерии не совсем соответствовали критериям EPOS 2020 [10].

Федерпил и соавт. изучали эффективность Миртола, растительного экстракта из эфирных масел, в качестве терапевтической альтернативы при остром риносинусите ($n = 331$) по сравнению с плацебо и другими эфирными маслами. Результаты показали статистически значимое улучшение симптомов риносинусита в группе Миртола ($p < 0,05$) без различий между Миртолом и другими эфирными маслами [11].

Мед манука – это монофлорный мед, производимый пчелами, собирающими нектар с цветков дерева манука, произрастающего в Новой Зеландии и Австралии. Активным веществом в меде манука является метилглиоксаль. Исследование Alandejani и соавт. показало активность меда манука против биопленок *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка) и *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки) *in vitro* [12]. В исследовании *in vivo* Paramasivan и соавт. пришли к выводу, что мед манука, обогащенный метилглиоксалем, обладает антибиопленочными свойствами в назальном эпителии животных, которым проводили промывание носа этим веществом [13]. Кроме того, как показали Manji и соавт., назальное орошение медом манука влияло на концентрацию маркеров воспаления, таких как IL-6, IL-8, IL-13, MCP-1 и MIP-1 β , в слизистой оболочке носа у пациентов, перенесших функциональную эндоскопическую хирургию околоносовых пазух (FESS) [14]. Клинические исследования эффективности меда манука часто демонстрируют противоречивые результаты. Простое слепое исследование Thamboo и соавт. с участием пациентов с аллергическим грибковым риносинуситом показало улучшение симптоматики (по опроснику SNOT-22), но без сопутствующего улучшения эндоскопической картины [15]. Исследование Lee и соавт., в котором изучались пациенты с муковисцидозом, послеоперационные (FESS) промывания носа у которых производились медом манука, показало статистически незначимое улучшение симптомов

и статистически значимое улучшение эндоскопических показателей по сравнению с промыванием обычным солевым раствором [16].

ELOM 080 – это стандартизированная растительная смесь, содержащая масла эвкалипта, лимона, апельсина (сладкого) и мирта в соотношении 66 : 32 : 1 : 1; названия этих растений и легли в основу аббревиатуры. Доклинические исследования показали, что ELOM 080 обладает секретомоторным, муколитическим и секретолитическим действием, влияя на мукоцилиарный клиренс респираторного эпителия [17–19]. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Federspil и соавт. продемонстрировало, что ELOM 080 значительно превосходит плацебо при лечении острого поствирусного неосложненного синусита [20]. Pfaar и соавт. показали, что ELOM 080 является безопасным и эффективным средством лечения острого вирусного риносинусита (ОВРС), так как препарат снижал тяжесть симптомов и способствовал их купированию на три дня раньше, чем плацебо [21].

Синупрет – это растительная смесь на основе сухого экстракта комбинации пяти видов растительного сырья, включающая корень горечавки, цветки первоцвета, траву щавеля, цветки бузины и траву вербены в соотношении 1 : 3 : 3 : 3 : 3. Доклинические исследования показали, что данная комбинация травяных субстанций обладает антибактериальными и противовирусными свойствами, улучшает мукоцилиарный клиренс, воздействуя на различные рецепторы, такие как CFTR и Ca(2+)-зависимый TMEM16A, а также проявляет противовоспалительное действие за счет ингибирования продукции и экспрессии провоспалительных факторов [22, 23].

Эффективность и безопасность Синупрета оценены в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях, проведенных в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP).

Два слепых плацебо-контролируемых исследования продемонстрировали значимо более выраженный клинический ответ на лечение в группе пациентов с ОРС, принимавших Синупрет, улучшение показателей качества жизни (согласно опроснику SNOT), улучшение оценки основных симптомов, а также уменьшение ринореи, постназального затека, головной и лицевой боли на 14-й день лечения [24].

Данные о результатах эффективности Синупрета были опубликованы Мартином и соавт. в 2020 г. Авторы обнаружили положительные значимые результаты при лечении Синупретом в отношении сокращения длительности больничного листа >7 дней при острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей [25]. Недавний обзор, сравнивающий существующие доказательства различных растительных лекарственных препаратов с N-ацетилцистеином и назальным спреем мометазона фуруата, подчеркнул доказательную базу Синупрета при лечении ОРС [26].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях изучены эффективность и переносимость Синупрета у 600 пациентов с симптомами, характерными для ОРС [27–30]. На 14-й день в группе Синупрета была отмечена значимая положительная динамика в отношении показателей SNOT-20, общей шкалы основных симптомов, ринореи, постназального затека, головной и лицевой боли без серьезных побочных эффектов.

В исследовании с участием 64 пациентов с ОРС оценивалось применение Синупрета в течение восьми дней в дополнение к антибиотикам [29]. В группе Синупрета наблюдалась значимо меньшая продолжительность головной боли, затрудненного

дыхания, выделений из носа и нарушения обоняния, а также более быстрое разрешение клинических признаков при риноскопии.

В недавнем исследовании оценивалась эффективность сиропа Синупрет (трижды в день) в группе из 184 детей (средний возраст 8,4 года) в дополнение к солевым растворам и симптоматической терапии [30]. Самооценка состояния детьми в течение первых 10 дней лечения по трем симптомам (ринорея, лицевая и головная боль) была значимо лучше в группе Синупрета по сравнению с плацебо на 5–8-й день. Оценка врачей была аналогичной. В другом исследовании было доказано, что добавление Синупрета к стандартному лечению ОВРС безопасно и эффективно у детей 2–5 лет: сокращает время выздоровления, обеспечивает более быстрое облегчение основных симптомов, уменьшает мукостаз и улучшает аэрацию среднего уха [31]. Данное исследование имело достаточный размер выборки и может считаться точным и ценным трудом, позволяющим делать надежные выводы.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное Neubauer et al. [32], включало 160 пациентов с симптомами острого поствирусного риносинусита. Значимо больший процент пациентов в группе, принимавшей Синупрет, сообщили о полном исчезновении симптомов ($p=0,0002$), у них также наблюдалось улучшение рентгенологических показателей после 14 дней лечения ($p=0,02$). Сравнительное рандомизированное исследование, включавшее 60 человек, было проведено Passali. Эффективность Синупрета сравнивалась с Флутиказона фууроатом, применение препаратов продолжалось 14 дней [33]. Значимых различий по динамике клинической симптоматики между двумя группами обнаружено не было в отличие от побочных эффектов, которых в группе Синупрета не наблюдалось, а среди пациентов, получавших Флутиказона фууроат, три пациента сообщили о незначительных побочных явлениях (носовое кровотечение и зуд в носу).

Метаанализ Bittner и соавт. подтвердил, что Синупрет является безопасным и эффективным средством при лечении ОРС [34]. Их работа характеризуется большим размером выборки и точной методологией, что обеспечивает высокое качество доказательств с умеренно низким риском систематической ошибки.

Компанией Scope International AG (Мангейм, Германия) выполнен метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований ($N=450$ и $N=385$ соответственно) с целью объединения данных об эффективности и безопасности Синупрета. Метаанализ продемонстрировал значимые преимущества приема Синупрета по показателям опросников самочувствия пациентов, а также по опросникам качества жизни на 14-й день применения препарата, причем различия были более выражены в подгруппе пациентов с умеренными/тяжелыми симптомами ОРС согласно исходной оценке. В отношении безопасности процент пациентов, сообщивших хотя бы об одном нежелательном явлении в метаанализе, был выше в группе плацебо, чем в группе Синупрета (10% против 8,5%) [35].

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на данных базы IMS® Disease Analyzer (IMS®DA) компании IQVIA (Франкфурт-на-Майне, Германия), с включением 203 382 пациентов с диагнозом ОРС в период с января 2012 г. по декабрь 2020 г., которым был назначен Синупрет или один из следующих видов терапии: антибиотики, топические интраназальные кортикостероиды (ИКС), назальный спрей без кортикостероидов с или без добавления к каждому виду терапии Синупрета. Были проанализированы: процент пациентов с назначениями антибиотиков

в связи с ОРС; процент пациентов с листом нетрудоспособности ≥ 7 дней, связанным с диагнозом ОРС; число повторных визитов к врачу по поводу ОРС. Интересным является факт получения большинством пациентов (94 756) антибиотика в виде монотерапии в качестве стартового лечения ОРС плюс еще 49 213 пациентов получали антибиотики в комбинации с другими лекарственными препаратами. Почти все пациенты, получавшие антибиотики (в моно- или комбинированной терапии) в начале периода исследования, имели значительно более высокий риск повторного назначения антибиотиков в течение первых 30 дней после начала лечения, а также в период последующего наблюдения с 31-го по 365-й день, по сравнению с группой Синупрета. Кроме того, лечение топическими ИКС также было связано со значительно более высоким риском назначения антибиотиков. Напротив, лечение Синупретом лишь в 2,1% случаев приводило к назначению антибиотика по поводу ОРС в течение периода наблюдения. Таким образом, ни один вид терапии не показал лучших результатов, чем монотерапия Синупретом, в предотвращении последующих назначений антибиотиков в течение периода наблюдения. При анализе числа выданных больничных листов продолжительностью ≥ 7 дней терапия VNO 1016 была сопряжена со значительно более низким риском отсутствия на работе ≥ 7 дней по сравнению с большинством других видов лечения (помимо интраназальных глюкокортикостероидов, применение которых значимо снижало риск пребывания на листе нетрудоспособности более 7 дней). Кроме того, все пациенты, получавшие антибиотики в качестве монотерапии или комбинированной терапии в начале исследования, имели более высокий риск совершить ≥ 1 дополнительного визита к врачу в течение первых 30 дней, чем группа терапии Синупретом [35].

Таким образом, терапия Синупретом была связана со значительно более низким или равным риском совершения ≥ 1 дополнительного медицинского визита по поводу ОРС в течение первых 30 дней. В целом лечение ОРС с помощью Синупрета было столь же эффективным или значительно более эффективным в предотвращении неблагоприятных исходов ОРС по сравнению с другими традиционными методами терапии (прежде всего антибиотиками), за исключением топических ИКС, которые более эффективно снижали риск ухода на больничный ≥ 7 дней в первые 30 дней после начала терапии, но при этом их применение сопровождалось значительно более высоким риском необходимости назначения антибиотиков в период последующего наблюдения (31–365-й день) [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные РКИ и систематические обзоры выступают в поддержку использования фитопрепаратов при риносинуситах. Применение таких вариантов фитотерапии, как ELOM 080 (эфирные масла эвкалипта, лимона, апельсина и мирта), препаратов пеларгонии и цикламена европейского, при риносинуситах подтверждается доказательствами среднего качества. Синупрет – фитопрепарат, эффективность которого при ОРС подтверждена имеющимися в литературе доказательствами высокого качества, что привело к рекомендации этого растительного лекарственного препарата Европейским меморандумом по риносинуситу и назальным полипам, рекомендациями Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи, а также национальными руководствами по ОРС. Данный растительный

препарат по эффективности сопоставим или превосходит стандартные методы лечения ОРС, включая антибиотики, снижает риск неблагоприятных исходов. Препарат демонстрирует потенциал для уменьшения ненадлежащего использования антибиотиков, вызывающих резистентность и нарушение микробиоты, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания [10, 36–40].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cochrane A. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, UK. 1972;17.
2. Concato J, Corrigan-Curay J. Real-World Evidence – Where are we now? *N Engl J Med*. 2022;386(18):1680–1682. doi: 10.1056/NEJMp2200089
3. Fernandez-Campos F, Clares B, Rodríguez-Lagunas M.J., et al. Ex-vivo and in-vivo assessment of *Cyclamen europaeum* extract after nasal administration. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):426. doi: 10.3390/pharmaceutics11090426
4. ZalmanoviciTrestioreanu A., Barua A., Pertzov B. *Cyclamen europaeum* extract for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD011341.
5. Mullol J., Crespo C., Carre C., Brosa M. Pharmacoeconomics of *Cyclamen europaeum* in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2620–2625.
6. Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B., et al. New perspectives in non-invasive treatment of sinusitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2007;2:33–37.
7. Pfaar O., Mullol J., Anders C., et al. *Cyclamen europaeum* nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a ran-domized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2012;50:37–44.
8. Timmer A., Gunther J., Rucker G., et al. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006323.
9. Bachert C., Schapowal A., Funk P., et al. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47:51–8.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58 (Suppl S29):1–464.
11. Federspil P., Wulkow R., Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study com-pared with placebo. *Laryngorhinootologie*. 1997;76:23–7.
12. Alandejani T., Marsan J., Ferris W., et al. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2009;141(1):114–118.
13. Paramasivan S., Drilling A.J., Jardeleza C., et al. Methylglyoxal-augmented manuka honey as a topical anti-*Staphylococcus aureus* biofilm agent: safety and efficacy in an in vivo model. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(3):187–195.
14. Manji J., Thambo A., Sunkaraneni V., et al. The association of *Leptospermum* honey with cytokine expression in the sinonasal epithelium of chronic rhinosinusitis patients. *World J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2019;5(1):19–25.
15. Thambo A., Thambo A., Philpott C., et al. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2011 Jun;40(3):238–243.
16. Lee V.S., Humphreys I.M., Purcell P.L., et al. Manuka honey versus saline sinus irrigation in the treatment of cystic fibrosis-associated chronic rhinosinusitis: A randomised pilot trial. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(1):168–174.
17. Li Y.Y., Liu J., Li C.W., et al. Myrtol standardized affects mucociliary clearance. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):304–311.
18. Behrbohm H., Kaschke O., Sydow K. Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie*. 1995;74(12):733–737.
19. Han D., Wang N., Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):610–614.
20. Federspil P., Wulkow R., Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(1):23–27.
21. Pfaar O., Beule A.G., Jobst D., et al. Phytomedicine ELOM-080 in acute viral rhinosinusitis: a randomized, placebo-controlled, blinded clinical trial. *The Laryngoscope*. 2023;133(7):1576–1583.
22. Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound. *HNO*. 2005;53(1 Suppl):38–42.
23. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715–720.
24. Jund R., Mondigler M., Stammer H., et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2015;135(1):42–50.
25. Martin D., Konrad M., Adarkwah C.C., et al. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020 Jun;132(5):412–418.
26. Bachert C. Evidence-based management of acute rhinosinusitis with herbal products. *Clin Phytosci*. 2020;6(1). doi: 10.1186/s40816-020-00231-735
27. Jund R., Mondigler M., Steindl H., et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW fortschritte der medizing*. 2015;157:6–11.
28. Jund R., Mondigler M., Steindl H., et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417–26.
29. Vishnyakov V.V., Sinkov D.E. Herbal medicine as add-on therapy in acute Rhinosinusitis: results of an open randomized cohort study with the herbal combination Sinupret. *Zeitschrift fur phytotherapie*. 2013;34:262–5.
30. Popovich V.I., Koshel I.V. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience*. 2017;3.

31. Sen'kevich O.A., Sidorenko S.V., Ditrikh O.A. Comparative efficacy of various treatment regimens for children 2-5 years old with symptoms of acute viral rhinosinusitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(1):46–50.
32. Neubauer N., Marz R.W. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1:177–81.
33. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., et al. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL: Journal for Otorhinolaryng and its Related Specialties*. 2015;77:27–32.
34. Bittner C.B., Steindl H., Abramov-Sommariva D., et al. Efficacy and effectiveness of the herbal medicinal product BNO 1016 in the management of acute rhinosinusitis in the context of antibiotic stewardship. *Postgraduate Medicine*. 2023;135(6):607–614.
35. Rathmann W., Bongaerts B., Carius H-J., et al. Basic characteristics and representativeness of the German disease analyzer database. *Int J Clin Pharm Therap*. 2018;56(10):459–466. doi: 10.5414/CP20332024
36. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2010;74(3):417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10
37. Collaborators EAR. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022 Nov;7(11):897–913. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0
38. Nausch B., Bittner C.B., Höller M., et al. Contribution of symptomatic, herbal treatment options to antibiotic stewardship and microbiotic health. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 29;11(10). doi: 10.3390/antibiotics1110133
39. Lange K., Buerger M., Stallmach A., et al. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–268. doi: 10.1159/000443360
40. Spencer C. Payne, Margo McKenna, Jennifer Buckley, et al. Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis Update. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2025;173(1Suppl):1–56. doi: 10.1002/ohn.1344

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.007>
УДК 616.24-008.41-036-08



Антонович Ж.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Ключевые ошибки в лечении кашля и возможные заблуждения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 26.02.2026

Принята: 02.04.2026

Контакты: zhantonovich@mail.ru

Резюме

В статье представлены 12 ключевых ошибок в лечении кашля. Цель данного обзора – проанализировать ключевые ошибки в лечении кашля и помочь практическому врачу правильно ориентироваться в причинах кашля, понимать его механизмы, определять подходы к диагностике и лечению кашля с позиций доказательной медицины. Лечение кашля должно быть направлено на устранение его основной причины. На современном этапе антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (Синглон) рассматривается как препарат выбора при хроническом кашле и гиперреактивности дыхательных путей (ДП). Профилактика затяжного кашля и гиперреактивности ДП базируется на предупреждении и раннем лечении ОРВИ, включая вакцинацию от гриппа и COVID-19, а также прием противовирусных препаратов, таких как инозин пранобекс (Гроприносин).

Ключевые слова: кашель, причины, механизмы, симптомы тревоги, продолжительность, диагностика, лечение, ошибки, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, инозин пранобекс

Antanovich Zh.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Key Mistakes in Cough Treatment and Possible Misconceptions

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 26.02.2026

Accepted: 02.04.2026

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

The article presents 12 key mistakes in cough treatment. The purpose of this review is to analyze key errors in cough treatment and to help the practicing physician correctly

navigate the causes of cough, understand its mechanisms, and determine approaches to cough diagnosis and treatment from the standpoint of evidence-based medicine. Cough treatment should be aimed at eliminating the underlying cause. Currently, the leukotriene receptor antagonist montelukast (Singlon) is considered the drug of choice for chronic cough and airway hyperreactivity. Prevention of persistent cough and airway hyperreactivity is based on the prevention and early treatment of acute respiratory viral infections, including vaccination against influenza and COVID-19, as well as the use of antiviral drugs such as inosine pranobex (Groprinosin).

Keywords: cough, causes, mechanisms, warning signs, duration, diagnosis, treatment, errors, leukotriene receptor antagonists, montelukast, inosine pranobex

■ ВВЕДЕНИЕ

Кашель является наиболее распространенным симптомом, который в какой-то момент жизни испытывает практически каждый человек. Он часто ассоциируется со значительным снижением качества жизни (КЖ), увеличением числа визитов к врачу и расходов на здравоохранение [1–3].

Глобальная распространенность хронического кашля (продолжительностью более 8 недель) составляет около 9,6%, хотя существуют региональные различия: от 2% до 18% [2]. Хронический кашель может оказывать неблагоприятное физическое и психологическое воздействие на пациентов [2–6].

Достигнутые в последние годы успехи в понимании механизмов кашля, его диагностике и лечении еще не нашли широкого применения в повседневной клинической практике. Врачи часто сталкиваются с трудностями, касающимися тактики ведения пациентов, выбора подходящего препарата, продолжительности лечения и его применения у особых групп пациентов.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать ключевые ошибки в лечении кашля и помочь практическому врачу правильно ориентироваться в причинах кашля, понимать его механизмы, определять подходы к диагностике и лечению кашля с позиций доказательной медицины.

Ошибка № 1: кашель является защитным механизмом, помогающим очистить дыхательные пути, и лечить его не надо

Самая частая причина острого кашля – поражение дыхательных путей (ДП) вследствие острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), следовательно, кашель способствует распространению инфекции [1]. Несмотря на то, что кашель является защитным механизмом, он неприятен и негативно влияет на сон и общее самочувствие пациента, в ряде случаев вызывая боль в грудной клетке, раздражение горла или рвоту, поэтому большинство пациентов с острым кашлем обращаются за медицинской помощью, чтобы смягчить симптомы и уменьшить их продолжительность [1].

Хронический кашель значительно ухудшает КЖ [2, 3]. Пациенты испытывают многочисленные неприятные симптомы, такие как дискомфорт в горле, дисфонию, боль

в груди, усталость, головокружение, а в некоторых случаях кашлевые обмороки и недержание мочи, ведущие к социальной изоляции, депрессии и сложностям в отношениях [2–4]. При хроническом кашле у пациентов часто встречается тревожность наряду с плохим настроением, усталостью, соматическими симптомами, опасениями по поводу серьезности своего заболевания [5]. Страдающие от кашля сообщают о смущении и значительных социальных ограничениях, связанных с негативными реакциями окружающих [6]. Частым явлением становятся пропуски работы [7]. Многие пациенты не обращаются за медицинской помощью, терпят симптомы или занимаются самолечением [8, 9].

Кашель является не только физиологическим защитным механизмом, помогающим очистить ДП от избытка секрета и инородных частиц, но и частым симптомом многих заболеваний.

Ошибка № 2: игнорирование внелегочных причин кашля

Следует помнить, что причиной кашля могут быть многие заболевания, помимо тех, которые поражают дыхательную систему, например, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аритмии, левожелудочковая сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Кашель может быть психогенным (синдром соматического кашля), а также индуцированным приемом лекарств, например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

В каждом конкретном случае для успешного лечения кашля нужно понимать его причину [3, 10]. Например, постоянный сухой кашель, который может усиливаться ночью, – распространенный побочный эффект ингибиторов АПФ, встречающийся примерно у 5–35% пациентов [11, 12]. Это классовый эффект (то есть он может возникнуть при приеме любого ингибитора АПФ), который вызван накоплением в ДП брадикинина и субстанции P, которые являются триггерами кашля, приводя к кашлевой гиперчувствительности [11, 12]. Кашель может начаться в любое время после приема первой дозы ингибитора АПФ – от нескольких часов до нескольких месяцев или даже год спустя [11, 12]. Ингибиторы АПФ должны быть отменены у всех пациентов, независимо от основной причины кашля или временной связи с симптомами [12]. Возможен переход на блокаторы рецепторов ангиотензина II [12]. После отмены ингибиторов АПФ кашель обычно проходит в течение от одной до четырех недель и более, и единственным эффективным методом лечения является прекращение приема ингибитора АПФ и переход на препарат другой группы [12].

Ошибка № 3: лечение кашля без комплексной клинической оценки

При анализе жалоб пациента и сборе анамнеза необходимо уточнить характер кашля (сухой или влажный, периодический или постоянный), когда он начался, не связан ли с ОРВИ или недавним путешествием, сопровождается ли приступообразный кашель рвотой или респираторном вскриком (при коклюше), когда усиливается (днем или ночью, дома, на работе или на улице, при разговоре, физической нагрузке, в положении лежа), имеются ли другие симптомы, например, свистящие хрипы, изжога, постназальный затек, заложенность носа и одышка, есть ли у пациента в анамнезе аллергия, ринит, хронические заболевания [3, 10]. Очень важно выяснить, насколько выражен кашель и как он влияет на КЖ пациента [3, 10].

Проводится комплексная клиническая оценка, уточняется наличие симптомов тревоги, влияние экологических и профессиональных факторов, включая курение (как активное, так и пассивное), факт приема лекарств, вызывающих кашель (ингибиторы АПФ, ситаглиптин) [10].

Ошибка № 4: назначение симптоматической терапии кашля без учета симптомов тревоги

При наличии симптомов тревоги следует проявлять особую настороженность. Симптомы тревоги включают: кровохарканье; новый кашель, изменение кашля или голоса у курящих лиц в возрасте старше 45 лет; кашель у курящих лиц в возрасте 55–80 лет с индексом курения 30 пачка/лет или бросивших курить в течение последних 15 лет; выраженная одышка, особенно в покое и ночью; охриплость голоса; системные симптомы (повышение температуры тела, потеря массы тела, отеки или увеличение веса); затруднение глотания; рвота; повторяющиеся пневмонии; изменения при обследовании и выполнении рентгенографии органов грудной клетки, совпадающие с длительностью кашля [10].

В случае наличия у пациента симптомов тревоги требуется немедленное обследование и лечение установленной причины кашля [10].

Ошибка № 5: лечение кашля без учета его продолжительности

Оценка продолжительности кашля помогает определить его возможные причины и назначить правильное лечение [10].

По продолжительности выделяют острый (длится до 3 недель), подострый (длится от 3 до 8 недель) и хронический кашель (длится более 8 недель) [3, 10].

Острый кашель, как правило, обусловлен острыми инфекциями верхних и нижних ДП, наблюдается при ОРВИ, риносинусите, бронхите, пневмонии, при обострениях бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [10].

При подостром («постинфекционном») кашле, кроме этого, нередкой причиной являются гиперреактивность бронхов, развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной, микоплазменной или хламидийной инфекции. Затяжной кашель часто не восприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Причиной его у взрослых может быть также коклюш [10].

В случае хронического кашля наиболее частыми причинами являются синдром кашля верхних ДП, вторичный к риносинуситу (ранее – синдром постназального затекания), БА и ее кашлевой вариант, неастматический эозинофильный бронхит (НАЭБ), ГЭРБ [10].

Ошибка № 6: необоснованное назначение сложных методов диагностики без оценки и лечения наиболее вероятных причин хронического кашля

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) при кашле не должна назначаться рутинно. При наличии радиационного воздействия значимость аномалий, обнаруженных при рутинном выполнении КТ ОГК, сомнительна [3, 13, 14]. КТ ОГК следует использовать по показаниям, например, при хроническом продуктивном кашле для исключения бронхоэктазов, при подозрении на рак легкого и/или у пациентов из группы высокого риска (частота выявления 1–2%), при кровохарканье и других симптомах тревоги, если пациент жалуется на лающий кашель, указывающий на коллапс ДП (динамическая экспираторная КТ) [14, 15].

Рутинная бронхоскопия не имеет значения для большинства пациентов с хроническим кашлем [16, 17]. Бронхоскопия показана при подозрении на: коллапс ДП (лающий кашель ± соответствующие результаты КТ ОГК); инородное тело ДП; для исключения инфекции и оценки отделяемого из ДП при невозможности/нецелесообразности забора мокроты [16, 17].

Ларингоскопия позволяет напрямую визуализировать носовые ходы и гортань и может быть показана пациентам с хроническим кашлем в некоторых случаях: сохраняющиеся симптомы риносинусита/ринита несмотря на лечение; симптомы осиплости голоса; при подозрении на индуцируемую обструкцию гортани [18].

Правильная тактика ведения пациента с хроническим кашлем включает обследование для подтверждения диагноза и эмпирическое лечение в течение 4–6 недель наиболее вероятной его причины (синдром кашля верхних ДП, БА, НАЭБ и ГЭРБ) [10].

При синдроме кашля верхних ДП, вторичном к риносинуситу, проводится визуализация придаточных пазух носа, назофарингоскопия, аллергообследование. Лечение включает антигистаминные/деконгестанты, интраназальные стероиды, назальный душ [10].

При подозрении на БА для подтверждения диагноза выполняются спирометрия с бронходилатационным или бронхопровокационным тестом, аллергообследование. Лечение включает бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), элиминационные мероприятия (избегать триггеров, причинно-значимых аллергенов) [10].

НАЭБ, при наличии хронического кашля и эозинофилии мокроты, отличается от БА отсутствием гиперреактивности ДП и приступов кашля. Исследуются эозинофилия мокроты, оксид азота в выдыхаемом воздухе, проводится аллергообследование. Назначаются ИГКС. Рекомендуются избегать триггеров, причинно-значимых аллергенов [10].

Лечение ГЭРБ – это больше чем снижение кислотопродукции ингибиторами протонной помпы! Важны рекомендации по изменению питания и образа жизни [10].

Ошибка № 7: игнорирование необходимости дальнейших исследований при отсутствии эффекта от оптимальной терапии хронического кашля в течение 4–6 недель

Неадекватный ответ на оптимальную терапию в течение 4–6 недель указывает на необходимость исключения других причин хронического кашля, таких как ХОБЛ, интерстициальные болезни легких, рак легкого, бронхоэктазы, туберкулез, СОАС, левожелудочковая сердечная недостаточность, аритмии, рецидивирующая ТЭЛА, синдром соматического кашля, что определяет целесообразность проведения дальнейших исследований (24-часовая рН-/импедансометрия, эзофагогастродуоденоскопия и/или видеофлуороскопическая оценка глотания, рентгеноскопия желудка с барием, визуализация придаточных пазух носа, КТ ОГК, бронхоскопия, электрокардиография (ЭКГ), холтер-мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца и другие) [10].

Ошибка № 8: непонимание механизмов, лежащих в основе рефрактерного хронического кашля и кашлевой гиперчувствительности

Термин «рефрактерный хронический кашель» используется при сохранении кашля, несмотря на лечение его причин или при их отсутствии [3, 10]. В этом случае

причина выявлена, но кашель сохраняется, несмотря на лечение, основанное на фенотипе пациента [3, 10]. У многих пациентов с рефрактерным хроническим кашлем первичным нарушением является кашлевая гиперчувствительность [3, 19].

Синдром кашлевой гиперчувствительности – это расстройство, характеризующееся мучительным кашлем, часто провоцируемым низким уровнем термического, механического или химического воздействия, вследствие повышенной чувствительности сенсорных нейрональных путей, контролирующих кашель, включающих блуждающий нерв и центральную нервную систему (ЦНС) [3, 19]. Хронический кашель в настоящее время также рассматривается как нейропатическое расстройство [3, 19].

Лечение направлено на механизмы, лежащие в основе кашлевой гиперчувствительности, и включает немедикаментозную терапию, низкие дозы морфина, габапентина и прегабалина [3, 19]. Разрабатываются новые методы лечения с использованием антагонистов P2X3 (гефапиксант, сивопиксант и BLU-5937), которые оказались наиболее перспективными [20, 21]. Другие перспективные препараты, находящиеся в настоящее время на этапе изучения, включают антагонист TRPM8 (рецептора ментола) и антагонисты рецептора нейрокинина-1 [22].

Ошибка № 9: неправильный выбор препарата для лечения кашля

Выбор препарата без учета типа кашля: сухой (непродуктивный) или влажный (продуктивный) – может усилить кашель или привести к развитию осложнений.

Важно понимать разницу между продуктивным (с мокротой) и непродуктивным кашлем, чтобы, с одной стороны, не назначать противокашлевые средства при наличии мокроты, что может привести к застою секрета и развитию осложнений, таких как пневмония, а с другой стороны, не использовать муколитики при сухом кашле, что может способствовать его усилению и ухудшению самочувствия пациента и его КЖ.

При сухом кашле назначаются противокашлевые препараты, которые подавляют кашлевый рефлекс на уровне ЦНС или воздействуют на периферические рецепторы в ДП [23]. Противокашлевые средства применяются при сухом кашле, который не приносит облегчения и нарушает сон, общее состояние и КЖ пациента [24, 25]. Они могут быть полезны для облегчения дыхания при кашле, вызывающем боль в грудной клетке, раздражение горла или рвоту [24, 25].

Ошибкой при лечении сухого кашля является назначение противокашлевых препаратов без учета их побочных эффектов. Так, кодеинсодержащие препараты могут вызывать сонливость, угнетение дыхательного центра, особенно у пожилых и ослабленных пациентов, а также привыкание [23–25]. Их применение требует особой осторожности. Препараты, содержащие декстрометорфан, могут вызывать вялость, сонливость, головокружение [23–25]. Их не следует применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания [23, 24]. Эти препараты нельзя сочетать с алкоголем из-за высокого риска угнетения ЦНС и дыхания [23, 24]. У детей и пожилых пациентов необходимо выбирать препараты с учетом возраста и общего состояния здоровья, избегая агрессивных средств или препаратов с кодеином [23–25]. Лечение должно быть кратковременным и контролируемым.

При продуктивном кашле назначаются отхаркивающие препараты и муколитики, которые улучшают дренажную функцию бронхов, способствуют разжижению густой вязкой мокроты, облегчая ее выведение, снижают риск развития инфекционных

осложнений [26, 27]. Регулярное выведение секрета играет важную роль в очищении ДП и восстановлении нормальной вентиляции легких, ускоряет выздоровление и предотвращает обострения хронических заболеваний за счет ликвидации застоя мокроты [26, 27].

Следует помнить, что муколитики могут вызывать бронхоспазм, аллергические реакции, тошноту, диарею или усиливать кашель («эффект мнимого ухудшения») [26, 27]. Их нежелательно назначать лежачим больным из-за «эффекта затопления».

Не все муколитики безопасны для использования у детей, беременных и пациентов с хроническими заболеваниями, например, при бронхиальной астме [26, 27]. Так, бромгексин не назначают детям до 3 лет, беременным в первом триместре, кормящим женщинам, при обострении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Ошибкой является совместное назначение отхаркивающих и муколитиков с препаратами, тормозящими кашлевой рефлекс (кодеинсодержащие, декстрометорфан, глауцин и другие), а также с препаратами, сгущающими мокроту (атропиноподобные, антигистаминные).

Хронический продуктивный кашель лечится иначе, чем сухой или минимально продуктивный кашель. КТ ОГК и посевы мокроты выполняются на раннем этапе ведения пациента с хроническим продуктивным кашлем [28]. Исключаются бронхоэктазы и другие заболевания ДП, иммунодефициты, аномалии трахеи (например, остеохондропластическая трахеопатия, спадение ДП и трахеобронхомаляция) [29].

Имеются ограниченные доказательства по лечению хронического продуктивного кашля, поэтому стоит сосредоточиться на лечении основного заболевания, инфекции ДП, муколитической терапии и обучении пациентов физиотерапевтическим методам очистки ДП (постуральный дренаж, перкуссия, вибрация, дыхательные упражнения и др.) [29, 30].

Ошибка № 10: игнорирование комплексного подхода при лечении кашля

Следует помнить, что при приеме отхаркивающих препаратов и муколитиков с целью лечения продуктивного кашля крайне важно употреблять большое количество жидкости для разжижения мокроты и улучшения ее выведения. Эффективность муколитиков снижается при недостаточном употреблении жидкости. Тогда как сочетание приема отхаркивающих препаратов и муколитиков с обильным питьем, ингаляциями и другими физиотерапевтическими методами очистки ДП повышает эффективность лечения [30, 31].

Комплексная терапия сухого кашля включает исключение триггеров, дыхательные упражнения, методы контроля дыхания, а также упражнения для мышц тазового дна с целью решения сопутствующих проблем, таких как недержание мочи [30, 31].

Лечение кашля должно быть направлено на устранение его основной причины. Симптоматическими средствами кашель следует лечить только в том случае, если он причиняет беспокойство, вызывает осложнения или если это необходимо для остановки распространения таких заболеваний, как COVID-19 и туберкулез.

Ошибка № 11: лечение кашля без учета гиперреактивности ДП

Гиперреактивность ДП часто присутствует при затяжном кашле. Гиперреактивность ДП – это повышенная чувствительность бронхов к различным стимулам (холодный воздух, резкие запахи, смех, физическая нагрузка), сопровождающаяся

развитием бронхоспазма. Симптомы гиперреактивности ДП включают приступообразный кашель, хрипы, чувство стеснения в груди, одышку [3]. Гиперреактивность ДП может сохраняться долго и без правильного лечения в конечном итоге приводить к развитию БА [3].

Кашлевой вариант БА проявляется кашлем как преобладающим или единственным симптомом и является одной из наиболее частых причин хронического кашля [3, 32]. Пациенты жалуются на приступообразный, сильный, раздражающий сухой кашель, особенно ночью или ранним утром, при этом нет одышки или хрипов при наличии бронхиальной гиперреактивности [32]. Многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Китае, показало, что кашлевой вариант БА был причиной 33% случаев хронического кашля [33].

Согласно современным рекомендациям, подходы к лечению гиперреактивности ДП и кашлевого варианта БА такие же, как для типичной БА [3, 10, 19]. Назначаются бронходилататоры, включая длительно действующие β -2 агонисты (ДДБА), в комбинации с ИГКС или АЛТР [3, 10, 19]. При выраженном воспалении ДП может потребоваться короткий курс пероральных кортикостероидов [32].

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность АЛТР, представителем которых является монтелукаст, в снижении активности воспаления и гиперреактивности ДП при БА, уменьшении выраженности симптомов БА, включая кашель, улучшении функции легких, предотвращении бронхоспазма и обострений БА [34–36].

Недавний систематический обзор и метаанализ, включающий 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировал, что у пациентов с кашлевым вариантом БА монтелукаст в качестве дополнительной терапии к ИГКС/ДДБА повысил частоту ответа на лечение по симптомам кашля и рецидивам, без существенных различий в побочных эффектах, по сравнению с терапией ИГКС/ДДБА [35].

Проспективное когортное исследование с участием 247 пациентов с кашлевым вариантом БА, получавших монотерапию монтелукастом или монтелукаст в комбинации с ИГКС или с ИГКС/ДДБА, показало, что монтелукаст в монотерапии или в комбинации с ИГКС или с ИГКС/ДДБА улучшил показатели кашля после 4 недель лечения [36].

В одном из исследований после 3 недель терапии монтелукастом кашель полностью прекратился у 68% детей с хроническим кашлем [37]. Особенно эффективным было лечение у пациентов, имеющих исходно высокий уровень эозинофилов и иммуноглобулина Е в крови [37].

Согласно систематическому обзору 14 РКИ (1372 пациента) монтелукаст показал значимый эффект в уменьшении частоты, тяжести и длительности постинфекционного кашля, улучшении КЖ пациентов. Не было зафиксировано ни одного серьезного побочного эффекта [38].

Известно, что монтелукаст снижал частоту и тяжесть хрипов после инфекции верхних ДП, вызванной аденовирусом, гриппом, метапневмовирусом или коронавирусом [39].

При хроническом кашле АЛТР демонстрируют эффективность у пациентов, рефрактерных к лечению ИГКС [32].

В рекомендациях Европейского респираторного общества 2020 года подчеркивается, что при хроническом кашле у взрослых эффективно краткосрочное назначение (на 2–4 недели) АЛТР, особенно у пациентов с астматическим кашлем [3].

Помимо противовоспалительных свойств, монтелукаст обладает противовирусным эффектом в отношении вируса SARS-CoV-2, ингибируя фермент 3CLpro, необходимый для репликации коронавируса, и рассматривается как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19, а также для лечения хронического кашля и гиперреактивности ДП в постковидном периоде [40].

В исследованиях показан также антифибротический эффект монтелукаста, основанный на регулировании внеклеточного ремоделирования матрикса и ингибировании образования фиброза [41, 42].

Обладая высокой эффективностью, монтелукаст имеет хороший профиль безопасности [43–46].

В 2025 году опубликованы результаты метаанализа 23 РКИ с использованием баз данных PubMed, Web of Science и Cochrane Central Register of Controlled Trials: 4 исследования (анализ психического здоровья) и 19 исследований (анализ эффективности). Метаанализ показал сопоставимую эффективность монтелукаста в лечении БА и аллергического ринита по сравнению с плацебо и другими препаратами (ИГКС, антигистаминные препараты второго поколения). Применение монтелукаста было связано с умеренно повышенным риском тревожности, в то время как не было обнаружено убедительных доказательств повышенного риска депрессии или суицидального поведения [45].

При беременности монтелукаст относится к категории В (по FDA) [43].

Назначается монтелукаст 1 раз в сутки независимо от приема пищи (за 1 час до еды или через 2 часа после еды) вечером [43]. Суточная доза зависит от возраста пациента: по 4 мг в 2–5 лет, 5 мг в 6–14 лет, 10 мг – старше 15 лет [43]. Синглон выпускается в жевательных таблетках по 4 и 5 мг, таблетках по 10 мг, 28 таблеток в упаковке.

Обладая высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности, на современном этапе монтелукаст рассматривается как препарат выбора при хроническом кашле и гиперреактивности ДП.

Ошибка № 12: недоучет важности профилактики затяжного кашля

Респираторные вирусные инфекции играют ключевую роль в затяжном характере кашля и гиперреактивности ДП, которая может сохраняться долго и вести к развитию БА [47–51].

Так, в исследовании, выполненном у детей первого года жизни с длительным кашлем и первым эпизодом удушья, у 100% пациентов были выявлены респираторные вирусы и их коинфекции: риновирус (76%), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (29%), бокавирус (18%), коронавирус (4,5%) и другие. Доминировал риновирус, ассоциированный с атопией (наблюдалась у 56% пациентов), длительным кашлем и курением родителей [47].

Респираторные вирусы активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, повышают концентрацию цистеиновых лейкотриенов в нижних ДП, а также увеличивают продукцию интерферона- γ , тем самым повышая экспрессию рецептора цистеиновых лейкотриенов 1-го типа и чувствительность ДП к лейкотриенам – мощным воспалительным и проастматическим медиаторам [48, 49].

Респираторные вирусы могут вызывать кашель через молекулярные и биохимические механизмы, активируя иммунный и воспалительный ответ с раздражением ДП и стимуляцией нервной системы, вероятно, также приводя при поствирусном кашле к изменению центральных нейронных сетей и снижению порога кашлевого рефлекса [50, 51].

Для профилактики и лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19-инфекции, способных приводить к гиперреактивности ДП и затяжному кашлю, необходимы вакцинация от гриппа и COVID-19, а также прием противовирусных препаратов, таких как инозин пранобекс (Гроприносин).

Инозин пранобекс используется для лечения вирусных инфекций с 1971 года, имеет серьезную доказательную базу (уровень А) и зарегистрирован как противовирусный иммуномодулирующий препарат более чем в 70 странах мира [52, 53].

Ингибируя вирусную ДНК, РНК и фермент дигидроптероатсинтазу, участвующую в репликации вирусов, инозин пранобекс обладает прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп А и В, парагрипп, РСВ, риновирусы, аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирус, папилломавирусы) [53–58].

Кроме этого, инозин пранобекс увеличивает продукцию лимфоцитами интерферонов (ИФН) – ИФН- α и ИФН- γ , которые обладают противовирусными свойствами [53], а также повышает концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и вируснейтрализующих антител, активирует систему комплемента, усиливает клеточный иммунитет, повышая дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов и увеличивая их функциональную активность и синтез интерлейкина-2, активирует естественные клетки-киллеры и фагоцитоз [54, 55, 59, 60].

В исследовании Rumel A.S. и соавт. было показано, что в течение 90 минут после получения инозина пранобекса популяция естественных клеток-киллеров увеличилась, а к 5-му дню их уровень удвоился [61]. В другом исследовании было показано, что инозин пранобекс повышает цитотоксичность естественных клеток-киллеров через метаболическую активацию и индукцию лиганда естественных клеток-киллеров NKG2D [62].

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность применения инозина пранобекса у пациентов с подтвержденными ОРВИ [55], у детей с ОРВИ и коморбидной патологией [59], у пациентов с COVID-19 [63, 64].

В 2020 г. в исследовании Beran J. и соавт. было показано, что применение инозина пранобекса при COVID-19 у пожилых пациентов в трех домах престарелых в Чехии ($n=142$) значительно снижало коэффициент летальности по сравнению с пациентами, не принимавшими инозин пранобекс ($n=14$), отношение шансов 2,9 (0,8–10,3), $p=0,043$ [64].

В ходе испытаний противовирусной активности препарата Гроприносин в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний, в отношении вирусов гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и вирусов гриппа В эволюционных линий В/Виктория и В/Ямагата (2018 г.), а также возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 вируса SARS-CoV-2 (2021 г.) установлена высокая противовирусная активность препарата Гроприносин в отношении всех исследованных вирусов гриппа и вируса SARS-CoV-2 [56, 65].

У взрослых Гроприносин применяется в таблетках по 500 мг, которые назначают после еды, по 2 таблетки 3–4 раза в сутки, у детей – в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3–4 приема, в таблетках (в возрасте старше 1 года) и сиропе (в возрасте от 1 года до 6 лет). Гроприносин форте назначается по 1 таблетке 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 г в сутки. Длительность лечения 5–14 дней.

Для профилактики затяжного кашля и гиперреактивности ДП необходимы профилактика и раннее лечение ОРВИ, включая вакцинацию от гриппа и COVID-19, а также прием противовирусных препаратов, таких как инозин пранобекс (Гроприносин).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для назначения оптимальной терапии кашля крайне важным представляется понимание его причин и механизмов, а также учет продолжительности и типа кашля. Лечение кашля должно быть направлено на устранение его основной причины.

На современном этапе монтелукаст (Синглон) рассматривается как препарат выбора при хроническом кашле и гиперреактивности ДП.

Профилактика затяжного кашля и гиперреактивности ДП базируется на предупреждении и раннем лечении ОРВИ, включая вакцинацию от гриппа и COVID-19, а также прием противовирусных препаратов, таких как инозин пранобекс (Гроприносин).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kardos P, Beeh K-M, Sent U. et al. Impact of guideline awareness on the counseling of patients with acute cough among general practitioners and pharmacy personnel. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0254086. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254086>
2. Yang X., Chung K.F., Huang K. Worldwide prevalence, risk factors and burden of chronic cough in the general population: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023;15(4):2300–2313.
3. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55:1901136. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
4. Kum E., Guyatt G.H., Devji T. et al. Cough symptom severity in patients with refractory or unexplained chronic cough: a systematic survey and conceptual framework. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210104.
5. Hulme K., Deary V., Dogan S. et al. Psychological profile of individuals presenting with chronic cough. *ERJ Open Res*. 2017;3(1):00099–2016.
6. Hulme K., Dogan S., Parker S.M. et al. 'Chronic cough, cause unknown': A qualitative study of patient perspectives of chronic refractory cough. *J Health Psychol*. 2019;24(6):707–716.
7. Koskela H.O., Lähti A.M., Pekkanen J. The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *ERJ Open Res [Internet]*. 2018;4(4). Available at: <https://openres.ersjournals.com/content/4/4/00113-2018-782>
8. Holden S.E., Morice A., Birring S.S. et al. Cough presentation in primary care and the identification of chronic cough: a need for diagnostic clarity? *Curr Med Res Opin*. 2020;36(1):139–150.
9. Hull J.H., Langerman H., Ul-Haq Z. et al. Burden and impact of chronic cough in UK primary care: a dataset analysis. *BMJ Open*. 2021;11(12):e054832.
10. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B. et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153:196–209.
11. Borghi C., Cicero A.F., Agnoletti D. et al. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *European Journal of Internal Medicine*. 2023;110:10–15.
12. Woo-Jung S., Akio N. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Asthma, and Cough: Relighting the Torch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3440–3441.
13. Truba O., Rybka A., Klimowicz K. et al. Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? *Adv Respir Med*. 2018;86(3).
14. Kuzniewski C.T., Kizhner O., Donnelly E.F. et al. ACR Appropriateness criteria chronic cough. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(110):305–319.
15. Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D. et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74, Suppl 1:1–69.
16. Al-Shekhly B., Hennessey S., Badri H. et al. Bronchoscopy in chronic cough; a real life review of practices. *Eur Respir J [Internet]*. 2019;54, suppl. 63. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA611-903
17. Digby J.W., King J., Smith J. et al. Bronchoscopy and laryngoscopy findings in refractory chronic cough (RCC). *Eur Respir J [Internet]*. 2021;58, suppl. 65. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA1936
18. Halvorsen T., Walsted E.S., Bucca C. et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602221.
19. Parker S., Smith J., Birring S. et al. *BTS Clinical statement on chronic cough in adults*. 2022.

20. McGarvey L.P., Birring S.S., Morice A.H. et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 2022;5(399(10328)):909–923.
21. Hilton E., Satia I., Holt K. et al. The effect of pain conditioning on experimentally evoked cough: evidence of impaired endogenous inhibitory control mechanisms in refractory chronic cough. *Eur Respir J.* 2020;23:2001387.
22. Turner R.D., Birring S.S. Neurokinin-1 Receptor Inhibition and Cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):672–674.
23. Nayar S., Vora A., Tiwaskar M. et al. Levodropropizine: comprehensive review of the peripheral Antitussives. *Journal of the association of physicians of India.* 2025;73(7):35–44.
24. Zaytseva O., Makhsumov Sh., Djanaev G. Cough and antitussive drugs: mechanisms and management (literature review). *American journal of Applied medical science.* 2025;3(6).
25. Gasparovic L., Stämpfli D., Chaudhry S. et al. Opioid-containing antitussives in Switzerland: a descriptive cross-sectional time-series analysis of pharmacy sales 2013–2022. *Swiss Med Wkly.* 2025;155:4188.
26. Roe T., Talbot T., Terrington I. et al. Physiology and pathophysiology of mucus and mucolytic use in critically ill patients. *Critical Care.* 2025;29:68. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05286-x>
27. Dickey B.F., Evans C.M. Towards a better mucolytic. *Eur Respir J.* 2023;61:2300619.
28. Balte P.P., Chaves P.H., Couper D.J. et al. Association of nonobstructive chronic bronchitis with respiratory health outcomes in adults. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):676–686.
29. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Madison J.M. et al. CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Stable Chronic Bronchitis: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(2):705–718.
30. Belli S., Prince I., Savio G. et al. Airway clearance techniques: the right choice for the right patient. *Front. Med.* 2021;8. doi: 10.3389/fmed.2021.544826
31. Peng Y., Zhang T., Yuan L. et al. Management of non-pharmacologic therapy for chronic refractory cough: mechanism, composition, applicable population, and assessment. *Heliyon.* 2023;9:e20351.
32. Lai K., Shen H., Zhou X. et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough – Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis.* 2018;10(11):6314–6351. doi: 10.21037/jtd.2018.09.153
33. Lai K., Chen R., Lin J. et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest.* 2013;143:613–620.
34. Dicipinigiatis P.V., Dobkin J.B., Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene-receptor antagonist zafrilucast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma.* 2002;39(4):291–297.
35. Xu Q., Lu T., Song Z., et al. Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2023;17(10):986–997.
36. Lin J., Wang Z., Qiu C., et al. A multicenter, prospective, observational study on montelukast monotherapy or montelukast-based combinations treating cough variant asthma. *J Thorac Dis.* 2020;12(11):6573–6585.
37. Kopriva F., Sobolova L., Sztokowska J. Treatment of chronic cough in children with montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *J. Asthma.* 2004;41(7):715–720.
38. Dong S., Zhong Y., Lu W. et al. Montelukast for postinfectious cough: a systematic review of randomized controlled trials. *West Indian Med. J.* 2016;65(2):350–357.
39. Brodlić M., Gupta A., Rodriguez-Martinez C.E. et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochr. Database. Syst. Rev.* 2015;CD008202. doi: 10.1002/14651858.CD008202.pub2
40. Wu C., Liu Y., Zhang P. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
41. Peng J., Zhou H., Kuang G., et al. The selective cysteinyl leukotriene receptor 1 (CysLT1R) antagonist montelukast regulates extracellular matrix remodeling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;484:474–479. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.052
42. Debelleix S., Siao-Him Fa V., Begueret H. et al. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. *Pediatr. Pulmonol.* 2018;53:701–709. doi: 10.1002/ppul.23980
43. Merck. Singulair Prescribing Information, 2020.
44. Pawliczak R. Role of montelukast in asthma treatment in 2025. *Polish Journal of Allergology.* 2025;1291:42–46. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2025.147954>
45. Sobczak M., Pawliczak R. Montelukast: risk of mental disorders vs. efficacy – a meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2025;16:1659852. doi: 10.3389/fphar.2025.1659852
46. Karjanawasee D., Poachanukoon O., Sriprasart T. et al. Chronic cough management: Practical guidelines and PICO-based evidence for treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2024;42(4):318–332. Available at: <https://doi.org/10.12932/ap-191124-1974>
47. Turunen R., Koistinen A., Vuorinen T. et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2015;25:796–803.
48. Seymour M.L., Gilby N., Bardin P.G. et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J. Infect. Dis.* 2002;185:540–544.
49. Amrani Y., Moore P.E., Hoffman R. et al. Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:2098–2101.
50. Udem B.J., Zaccone E., McGarvey L. et al. Neural dysfunction following respiratory viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;33:52–56.
51. Kritas S.K., Lisis S., Cerulli G.G. Cough triggered by viral infection. *International Journal of Infection.* 2024;8(3):95–99.
52. Isakov V., Afanaseva O., Isakov D. Clinical features and prospects for the treatment of respiratory infections in children. *Pediatrics. Appendix to the journal of the Medical Council.* 2016;2:46–51. (in Russian)
53. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course. *Viruses.* 2021;13:2246. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13112246>
54. Isakov D., Isakov V., Alekseeva E. Immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. *Clinical pharmacology and therapy.* 2018;27(5):76–84. (in Russian)
55. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. et al. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5

56. Test of the antiviral activity of Groprosin, produced by Gedeon Richter, against influenza A (H1N1) pdm09, A (H3N2) viruses, and B / Victoria and B / Yamagata influenza viruses. (in Russian)
57. Kovachev S. A Review on inosine pranobex immunotherapy for cervical HPV-positive patients. *Infection and Drug Resistance*. 2021;14:2039–2049.
58. Wawrzyniak D., Dutkiewicz M., Dorna D. et al. Beyond the complex: inosine drives the antiviral and epigenetic effects of inosine pranobex. *Journal of Applied Genetics*. 2025. Available at: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-8113649/v1>
59. Kunč P., Fábry J., Ištvánková K. et al. Clinical experience with inosine pranobex in pediatric acute respiratory infections with comorbidities: a case series from a specialised centre. *Pediatr. Rep.* 2025;17(6):pp. 123. Available at: <https://doi.org/10.3390/pediatric17060123>
60. Votava M., Beran J. *The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection*. 2020. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/341043129>
61. Rumel A.S., Newman A.S., O'Daly J., et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;42:108–114.
62. Mc Carthy M.T., Da Lin, Soga T., et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol.* 2020;50(9):130–137.
63. Jayanthi C.R, Ashok K.S., Ranganath T.G. et al. Efficacy and safety of inosine pranobex in COVID-19 patients: a multicenter phase 3 randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Advanced therapeutics.* 2022;5(12). Available at: <https://doi.org/10.1002/adtp.202200159>
64. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. et al. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens.* 2020;9(12):1055. doi: 10.3390/pathogens9121055
65. Test the antiviral activity of the drug Groprosin produced by Gedeon Richter, against SARS-CoV-2 coronavirus. (in Russian)



Чак Т.А.¹, Романова И.С.¹, Кожанова И.С.¹, Мацкевич С.А.¹, Саленкова О.В.², Ткаченко Н.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

³ Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла
МВД Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Хроническая обструктивная болезнь легких: эволюция национальных и международных подходов фармакотерапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Чак Т.А. – замысел и дизайн исследования, подготовка статьи; Романова И.С. – замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Кожанова И.С. – замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Мацкевич С.А. – сбор данных и интерпретация данных, подготовка статьи; Саленкова О.В. – сбор данных и интерпретация данных; Ткаченко Н.А. – сбор данных и интерпретация данных.

Подана: 04.03.2026

Принята: 16.04.2026

Контакты: tatyanachak@mail.ru

Резюме

Изучены вопросы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Проведен анализ изменений фармакотерапии согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы ХОБЛ (GOLD) за последние годы, включая ключевые обновления 2024 и 2025 гг., а также выполнен сравнительный анализ данных рекомендаций с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической обструктивной болезнью легких» (постановление МЗ Республики Беларусь от 13.03.2025 № 31), вступившим в силу в 2025 году. Принятие нового клинического протокола в Республике Беларусь (2025) устранило разрыв с международными подходами: в нем отражена приоритетная роль двойных бронходилататоров длительного действия (ДДБА/ДДМА), введены строгие ограничения на применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с опорой на уровень эозинофилов крови, а также включены современные комбинированные препараты. Лечение ХОБЛ не ограничивается ингаляторами: клинический протокол Республики Беларусь 2025 года интегрирует реабилитацию как обязательный компонент ведения пациента. В обновлениях GOLD 2024–2025 добавлены новые классы препаратов (ингибиторы ФДЭ-3/ФДЭ-4, биологическая терапия) и расширены подходы к персонализированному лечению, что требует дальнейшего совершенствования отечественных стандартов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированная терапия, клинический протокол, рекомендации GOLD, фармакотерапия, эволюция рекомендаций

Chak T.¹, Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Matskevich S.¹, Salenkova O.², Tkachenko N.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.E. Savchenko 4th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Republican Hospital of the Department of Finance and Logistics
of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evolution of National and International Approaches to Pharmacotherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Chak T. – the idea and design of the study, preparation of the article; Romanova I. – the idea and design of the study, final approval of the version of the article for publication; Kozhanova I. – the idea and design of the study, final approval of the version of the article for publication; Matskevich S. – data collection and interpretation of data, preparation of the article; Salenkova O. – data collection and data interpretation; Tkachenko N. – data collection and data interpretation.

Submitted: 04.03.2026

Accepted: 16.04.2026

Contacts: tatyanchak@mail.ru

Abstract

The issues of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been studied. An analysis of pharmacotherapy changes according to the international recommendations of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) over recent years, including key updates for 2024 and 2025, was carried out. A comparative analysis of these recommendations with the new clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with chronic obstructive pulmonary disease" (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 31 dated March 13, 2025), which came into force in 2025, was also performed. The adoption of the new clinical protocol in the Republic of Belarus (2025) has closed the gap with international approaches: it reflects the priority role of dual long-acting bronchodilators (LABA/LAMA), introduces strict restrictions on the use of inhaled corticosteroids (ICS) based on blood eosinophil levels, and includes modern combination drugs. COPD treatment is not limited to inhalers: the new clinical protocol of the Republic of Belarus for 2026 integrates rehabilitation as a mandatory component of patient management. The GOLD 2024–2025 updates have added new drug classes (PDE-3/PDE-4 inhibitors, biologic therapy) and expanded approaches to personalized treatment, which requires further improvement of national standards.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, combination therapy, clinical protocol, GOLD recommendations, pharmacotherapy, evolution of recommendations

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой важную проблему здравоохранения большинства стран мира, являясь одной из причин ранней инвалидизации и смертности. ХОБЛ часто возникает у людей трудоспособного

возраста, в ряде случаев выступая профессиональным заболеванием. Течение ХОБЛ обычно неуклонно прогрессирующее, легочные проявления болезни обусловлены хроническим воспалительным процессом с преимущественной локализацией в дистальных отделах дыхательных путей, поражением паренхимы легких, формированием обструктивного бронхита и эмфиземы легких. При этом нарушения функции внешнего дыхания характеризуются персистирующим ограничением воздушного потока с развитием необратимой или не полностью обратимой бронхиальной обструкции, вызванной продуктивным воспалением дыхательных путей в ответ на воздействие факторов риска (курение, промышленные и бытовые загрязнители) [5].

Учитывая постоянное воздействие факторов риска и старение населения, а также непосредственно прогрессирующее течение ХОБЛ, приводящее к ранней инвалидизации и смерти, проблема ХОБЛ становится значимым социальным и экономическим бременем [3, 6]. В 2001 году Глобальной инициативой ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) впервые была представлена стратегия диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Отчеты GOLD являются весьма динамичным документом, который ежегодно обновляется согласно полученным новым данным в научных и клинических исследованиях [14]. В 2025 году в Республике Беларусь утвержден новый национальный клинический протокол, что делает особенно актуальным сравнительный анализ отечественных и международных подходов к фармакотерапии ХОБЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проанализирована фармакотерапия ХОБЛ согласно республиканским и международным рекомендациям. Изучен клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической обструктивной болезнью легких», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.03.2025 № 31 [19] (далее – КП РБ 2025), а также предыдущие действовавшие документы (2012, 2013 гг.) [4, 5]. Кроме того, для комплексной оценки подходов к ведению пациентов проанализирован клинический протокол «Медицинская реабилитация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.01.2026 № 4) [6]. Эволюция фармакотерапии ХОБЛ прослежена по изменениям в рекомендациях GOLD, включая обновления 2024 и 2025 годов [7–15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для лечения ХОБЛ используются различные группы лекарственных препаратов, выбор которых зависит от фенотипа, степени тяжести и риска обострений заболевания.

Новый клинический протокол Республики Беларусь (2025) как отражение эволюции подходов

В 2025 году в Республике Беларусь принят принципиально новый клинический протокол по ХОБЛ, который заменил устаревшие документы 2012–2013 гг. [19]. В отличие от предыдущих версий, где терапия жестко привязывалась к стадии (объем форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ₁), новый протокол использует

комплексную оценку: фенотип (бронхитический, эмфизематозный, смешанный), выраженность симптомов по Модифицированной шкале одышки британского Совета медицинских исследований (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), частоту обострений (редкие <2, частые ≥2) и степень бронхообструкции (I–IV). Это сближает его с подходами GOLD последних лет.

Ключевые изменения в фармакотерапии согласно КП РБ 2025:

1. Приоритет двойных бронходилататоров длительного действия – длительно действующие бета-2-агонисты + длительно действующие мускариновые антагонисты (ДДБА + ДДМА). Протокол четко определяет, что при выраженных симптомах или частых обострениях стартовая терапия начинается с комбинации ДДМА + ДДБА, а не с монотерапии.
2. Строгие показания к ингаляционным глюкокортикоидам (ИГКС). Впервые в отечественном протоколе назначение тройной терапии (ДДМА + ДДБА + ИГКС) и ИГКС в целом регламентировано уровнем эозинофилов периферической крови (≥300 кл/мкл для старта, ≥100 кл/мкл при обострениях на фоне ДДБА/ДДМА), что полностью соответствует актуальным рекомендациям GOLD.
3. Включение современных препаратов. В протокол добавлены новые фиксированные комбинации (олодатерол + тиотропия бромид, индакатерол + гликопирония бромид), а также рофлумиласт (ингибитор ФДЭ-4) для тяжелых пациентов.
4. Уточнение роли муколитиков. Они рекомендованы только при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не используются ИГКС.

Эволюция рекомендаций GOLD

В 2011 году GOLD предложен инструмент оценки ABCD, включивший многофакторный подход, что стало шагом вперед по сравнению с прежней системой, основанной только на спирометрии [1]. В отчете GOLD 2017 оценка ABCD была усовершенствована и отделена от спирометрических показателей: рекомендации по фармакотерапии стали основываться на симптомах, истории обострений и индивидуальных потребностях пациента, а спирометрия осталась ключевым методом диагностики. В GOLD 2017 добавлены новые данные об эффективности фиксированных комбинаций ДДБА и ДДМА (двойных бронходилататоров), а также тройной терапии, которые показали преимущества перед монотерапией в отношении функции легких и клинического течения заболевания [1, 8, 11, 16, 18].

В GOLD 2019 подтверждено, что двойные фиксированные комбинации бронходилататоров длительного действия являются основой терапии стабильной ХОБЛ, однако их доказательная база неоднородна. Отмечено, что применение короткодействующих бронхолитиков, ИГКС и тройной терапии остается избыточным, а для назначения ИГКС введены конкретные показания с оценкой уровня эозинофилов крови как биомаркера эффективности [2, 10, 14].

Рекомендации GOLD 2021, связанные с пандемией COVID-19, не изменили подходы к фармакотерапии ХОБЛ, но внесли ограничения на проведение диагностических манипуляций (спирометрия, бронхоскопия) [15].

Согласно GOLD 2022 ДДБА (формотерол, сальметерол) и ДДМА (тиотропия бромид, аклидиний, умеклидиний) являются основными группами бронходилататоров, а их комбинация предпочтительнее использования короткодействующих

бронходилататоров (сальбутамол, фенотерол) у большинства пациентов. Комбинированная терапия ДДМА + ДДБА увеличивает ОФВ₁, уменьшает симптомы и частоту обострений. Пероральные ГК и монотерапия ИГКС не рекомендованы. У пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и наличием обострений в анамнезе может быть рассмотрено добавление лекарственного препарата рофлумиласт, так как он улучшает функцию легких и уменьшает количество среднетяжелых и тяжелых обострений (уровень доказательности А). Муколитики и противокашлевые препараты не являются обязательными, ингибиторы КоА-редуктазы (статины) не рекомендованы, макролиды (азитромицин) предпочтительны для антибактериальной терапии обострений (кроме курильщиков). Отмена ИГКС возможна, за исключением случаев эозинофилии >300 клеток/мкл [7].

За последние два года в отчеты GOLD были внесены следующие значимые обновления.

GOLD 2024:

- Уточнена роль эозинофилов как биомаркера для принятия решения об отмене ИГКС (предложен алгоритм деэскалации).
- Подтверждены данные о преимуществах раннего начала двойной бронходилатации у пациентов группы В (много симптомов, низкий риск обострений) для предотвращения перехода в группу высокого риска.
- Добавлен новый раздел по гиперкапнии и методам ее коррекции (включая высокопоточную назальную канюлю).
- Актуализированы рекомендации по вакцинации (включая РСВ-вакцину) [8].

GOLD 2025:

- Добавлены новые классы препаратов (двойной ингибитор ФДЭ-3/ФДЭ-4 энсифентрин), которые улучшают функцию легких и уменьшают симптомы, хотя их влияние на обострения требует дальнейшего изучения. Также включен дупилумаб (моноклональное антитело к рецептору ИЛ-4) для пациентов с эозинофильным фенотипом (эозинофилы ≥ 300 кл/мкл), хроническим бронхитом и частыми обострениями на фоне тройной терапии [9].
- Сделан акцент на персонализированном подходе с учетом сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, метаболических) и так называемых терапевтических мишеней (treatable traits). Введены дополнительные критерии для назначения рофлумиласта (частые обострения, несмотря на тройную терапию, с уровнем эозинофилов <300 кл/мкл и/или хронический бронхит).
- Клиническое фенотипирование: уточнены подходы к лечению пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, ХОБЛ и бронхоэктазами.
- Расширение немедикаментозных методов: подчеркнута роль телемедицины и легкой реабилитации, включая новые цифровые платформы [9].

Сравнительный анализ фармакотерапии ХОБЛ по данным КП РБ 2025 и GOLD 2025 приведен в таблице.

Ингаляционные устройства и приверженность лечению

Известно, что эффективность терапии зависит не только от фармакологических свойств лекарственного препарата, но и от способа его доставки в точку приложения. Пациенты, участвующие в клинических исследованиях, обычно тщательным образом обучаются использованию устройства доставки, и этот навык поддерживается

Сравнительный анализ фармакотерапии ХОБЛ по данным КП РБ 2025 и GOLD 2025
Comparative analysis of COPD pharmacotherapy according to clinical protocol of the Republic of Belarus 2025 and GOLD 2025

Параметр	КП РБ 2025 [19]	GOLD 2025 [9]	Комментарий
Стартовая терапия (группа В)	ДДМА или ДДБА (при частичной обратимости)	ДДБА + ДДМА (комбинация предпочтительнее)	КП РБ допускает монотерапию, GOLD настаивает на комбинации при выраженных симптомах
Стартовая терапия (группа Е)	ДДМА + ДДБА; + ИГКС при эозинофилах ≥ 300	ДДМА + ДДБА; + ИГКС при эозинофилах ≥ 300	Полное соответствие
Показания к ИГКС	Эозинофилы ≥ 300 (старт); ≥ 100 (при обострениях на фоне ДДБА/ДДМА)	Эозинофилы ≥ 300 (старт); ≥ 100 (ограниченно)	Полное соответствие. Оба документа ограничивают неоправданное назначение ИГКС
Новые препараты	Отсутствуют (кроме рофлумапта)	Энсифентрин, дупилумаб	Ключевое различие: в GOLD 2025 добавлены новые классы, не отраженные в КП РБ 2025
Роль рофлумапта	Добавляется к тройной терапии при частых обострениях	Рекомендован при частых обострениях на фоне тройной терапии, особенно с хроническим бронхитом и эозинофилами < 300	КП РБ не конкретизирует уровень эозинофилов для назначения рофлумапта, что является зоной для уточнения
Муколитики	При бронхитическом фенотипе и частых обострениях (N-ацетилцистеин, амброксол и др.)	Только у отдельных пациентов с частыми обострениями (N-ацетилцистеин 600 мг 2 раза в день может снижать частоту обострений)	В целом соответствует, но КП РБ более детально описывает фенотип для назначения

у них в течение всего периода наблюдения. Однако это может не соответствовать тому, что происходит в реальной клинической практике [1]. В наблюдательных исследованиях продемонстрирована связь между некорректной техникой ингаляции и недостаточным контролем симптомов у пациентов с ХОБЛ [20]. Согласно рекомендациям GOLD, выбор ингалятора должен быть индивидуальным и зависеть от доступности, стоимости, назначения врача, но самое главное – от способностей и предпочтений пациента. При назначении врач должен предоставить понятную инструкцию по использованию ингалятора, продемонстрировать технику использования и регулярно при повторных встречах с пациентом убеждаться в том, что техника использования ингалятора адекватна. Коррекция фармакотерапии ХОБЛ (увеличение дозы препарата или добавление дополнительного лекарственного препарата) должна проводиться только после того, как врач убедился в том, что пациент правильно использует ингалятор.

КП РБ 2025, хотя и перечисляет формы выпуска (дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ, раствор для небулайзера, порошок в капсулах), не уделяет должного

внимания выбору конкретной формы [19]. GOLD 2025 содержит подробные рекомендации по выбору устройства, обучению пациентов и регулярной проверке техники ингаляции, что критически важно для достижения контроля над симптомами [9].

Лечение ХОБЛ не ограничивается фармакотерапией и выбором ингалятора. Клинический протокол «Медицинская реабилитация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.01.2026 № 4) интегрирует реабилитацию как обязательный компонент ведения пациента и включает следующие основные позиции [6]:

- физическая реабилитация: тренировки периферической мускулатуры для коррекции мышечной дисфункции;
- нутритивная поддержка: обязательная оценка индекса массы тела и коррекция белково-энергетической недостаточности;
- цифровые решения: вслед за GOLD 2025 в Беларуси внедряются элементы теле-реабилитации и дистанционного мониторинга. Это особенно актуально для пациентов, проживающих в регионах, где доступ к очным центрам реабилитации ограничен. Дистанционный контроль позволяет поддерживать приверженность лечению и своевременно корректировать терапию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодное обновление отчетов рабочей группы Глобальной инициативы ХОБЛ обеспечивает эволюцию локальных рекомендаций в различных странах, выявляет наиболее уязвимые точки, проблемы, решение которых может способствовать улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ и снижению их смертности. Принятие нового клинического протокола по ХОБЛ в Республике Беларусь (2025) является важным шагом на пути гармонизации отечественной медицинской практики с современными международными рекомендациями GOLD. Ключевые инновации КП РБ 2025 включают отказ от привязки терапии только к ОФВ₁, приоритетное использование двойных бронходилататоров длительного действия (ДДМА/ДДБА), строгую регламентацию назначения ИГКС на основе уровня эозинофилов крови, а также добавление современных комбинированных препаратов.

Сравнение с GOLD 2025 показывает высокую степень соответствия, однако имеются различия: в КП РБ 2025 сохраняется возможность монотерапии бронходилататорами при выраженных симптомах (группа В), отсутствуют новые классы препаратов (энсифентрин, дупилумаб), менее детализированы показания к рофлумаилу. Лечение ХОБЛ не ограничивается только фармакотерапией: новый КП РБ 2026 интегрирует реабилитацию как обязательный компонент ведения пациента.

Для дальнейшего улучшения качества помощи пациентам с ХОБЛ в Республике Беларусь целесообразно регулярно обновлять клинический протокол в соответствии с ежегодными отчетами GOLD, уделяя особое внимание внедрению новых классов препаратов, вопросам выбора ингаляционных устройств и стратегиям деэскалации терапии, а также более широкому использованию персонализированного подхода на основе терапевтических мишеней (treatable traits).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2017 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2017-gold-report/>
2. Vizeľ A., Vizeľ I. Global initiative GOLD and National recommendations on the management of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): the place of double bronchodilation. *Medical advice*. 2019;15:17–21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21 (in Russian)
3. Zyrjanov S., Galatunova Yu. Clinical and economic evaluation of using fixed dose dual bronchodilator combination tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical advice*. 2018;6:61–65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-61-65 (in Russian)
4. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease: Appendix 3 to the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 28.06.2013 N 751*. Available at: <http://minzdrav.gov.by> (in Russian)
5. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Appendix 4 to the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 05.07.2012 N 768*. Available at: <http://minzdrav.gov.by> (in Russian)
6. *Clinical protocol "Medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (adult population)": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 21.01.2026 No. 4. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus, 07.02.2026, 8/44562*. (in Russian)
7. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
8. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
9. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2025 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
10. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2018-gold-report/>
11. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2019-gold-report/>
12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2020-gold-report/>
13. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-report/>
14. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H., et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199–209. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R., et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222–2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385
16. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T., et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046
17. Anzueto A., Barjaktarevic I.Z., Siler T.M., et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):406–416. doi: 10.1164/rccm.202301-0175OC
18. Singh D., Agusti A., Martinez F.J., et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):17–24. doi: 10.1164/rccm.202201-0209PP
19. *Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with chronic obstructive pulmonary disease": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 13.03.2025 No. 31. The National Legal Internet portal of the Republic of Belarus, 06.05.2025, 8/43247*. (in Russian)
20. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(5):323–328. doi: 10.1089/jamp.2009.0785



Каленчиц Т.И., Кабак С.Л. ✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Внебольничная пневмония, ассоциированная с абсцессом печени: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Каленчиц Т.И. – сбор материала и его обработка; Кабак С.Л. – редактирование и написание текста.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 10.02.2026

Принята: 02.04.2026

Контакты: kabakmorph@gmail.com

Резюме

Пациент 34-летнего возраста был госпитализирован с диагнозом «внебольничная левосторонняя пневмония средней тяжести». Диагноз был подтвержден совокупностью лабораторных признаков воспаления (лейкоцитозом, высоким уровнем СРБ и прокальцитонина, а также повышенной скоростью оседания эритроцитов) и рентгенологическими изменениями в легких. Обнаружено присутствие жидкости в плевральной полости с двух сторон. На КТ брюшной полости в правой доле печени было выявлено гиподенсивное образование с неровными, нечеткими контурами размером 64×53×95 мм, неоднородной структуры со множественными перегородками, неоднородно, мозаично накапливающее контраст. Комплексное диагностическое обследование пациента для выяснения природы патологического образования в печени включало оценку функциональных тестов печени, онкомаркеров (таких как альфа-фетопротеин и раково-эмбриональный антиген) и серологических тестов на вирусный гепатит (HBsAg, анти-HCV). Отрицательные результаты этих исследований в сочетании с отрицательным результатом на антиэхинококковые антитела позволили провести дифференциальную диагностику с такими распространенными причинами поражений печени, как гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома или эхинококковые кисты. Эндоскопические исследования, включая эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, исключили первичные опухоли желудка или толстой кишки и подтвердили отсутствие метастазов в печень.

Несмотря на отсутствие положительных результатов посева крови, общая клиническая картина в сочетании с результатами биопсии печени и данными КТ дала возможность установить диагноз «абсцесс печени». Отсутствие четкого первичного источника поражения и трудность точной идентификации возбудителя представляют определенную диагностическую проблему у таких пациентов и требуют их динамического наблюдения на этапе амбулаторного лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, абсцесс печени, компьютерная томография, лабораторные признаки воспаления

Kalenchic T., Kabak S.✉
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Community-Acquired Pneumonia Associated with Liver Abscess: a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kalenchic T. – materials collecting and processing; Kabak S. – research concept and design, review, text writing.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 10.02.2026

Accepted: 02.04.2026

Contacts: kabakmorph@gmail.com

Abstract

A 34-year-old patient was hospitalized with a diagnosis of moderate community-acquired left-sided pneumonia. The diagnosis was confirmed by a combination of laboratory signs of inflammation (leukocytosis, elevated C-reactive protein and procalcitonin levels, and an increased erythrocyte sedimentation rate) and radiological changes in the lungs. A moderate bilateral pleural effusion was revealed. A CT scan of the abdomen showed a hypodense lesion in the right lobe of the liver, measuring 64×53×95 mm, with ill-defined borders. The lesion had a heterogeneous structure with multiple septations and demonstrated heterogeneous mosaic pattern contrast enhancement. A comprehensive diagnostic workup to determine the nature of the liver lesion included liver function tests, tumor markers (such as alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen), and serological tests for viral hepatitis (HBsAg, anti-HCV). The negative results of these tests, combined with a negative test for anti-echinococcal antibodies, helped rule out common causes of liver lesions, such as hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, or echinococcal cysts. Endoscopic studies, including esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy, ruled out primary tumors of the stomach or colon and confirmed the absence of liver metastases.

Despite the absence of positive blood culture results the overall clinical picture combined with liver biopsy findings and CT imaging, led to a diagnosis of a liver abscess. The absence of a clear primary source of the lesion, combined with the difficulty in accurately identifying the causative agent, posed a diagnostic challenge in such patients and required their dynamic follow-up during outpatient treatment.

Keywords: community-acquired pneumonia, liver abscess, computed tomography, inflammatory markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Абсцесс печени (АП) – это ограниченное скопление гноя в паренхиме органа с очагом литического расплавления ткани в центре, возникающее вследствие инвазии микрофлоры либо паразитов [1]. На протяжении двух десятилетий нынешнего века ежегодная заболеваемость на 100 000 жителей колебалась от 1,1 в Дании до 36,6

на Тайване [2]. В Российской Федерации распространенность данного заболевания в 2019 году составляла около 20 человек на 100 000 населения [3].

По данным разных авторов, до 16% всех АП являются полимикробными [4]. При этом наиболее распространены грамотрицательные кишечные палочки, в основном рода *Escherichia coli*. Среди грамположительных микроорганизмов часто встречаются стрептококки и энтерококки [5]. Анаэробные бактерии (*Bacteroides*, *Fusobacteria* и др.) редко являются причиной АП и представляют собой вариант оппортунистических инфекций [4].

Выявлены определенные географические различия в этиологии АП. В Европе и Северной Америке наиболее распространенными причинами являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, тогда как в Азии главным возбудителем становится *Klebsiella pneumoniae* [6]. Ряд исследований показал, что *Klebsiella pneumoniae* является основной причиной криптогенного АП¹ независимо от географического распространения. Частота встречаемости криптогенных абсцессов варьируется по всему миру. В Великобритании и Франции она достигает 17%, в то время как в Австралии и Азии этот показатель составляет 34% и 65% соответственно [7].

Причины АП многообразны и включают желчекаменную болезнь с осложнениями в виде холецистита и холангита; аппендицит; дивертикулит сигмовидной кишки; болезнь Крона, а также ишемическую холангиопатию [8, 9]. Реже АП возникает на фоне ранее существовавших эхинококковых кист или некротических метастазов [8].

К факторам риска, способствующим развитию АП, относятся сахарный диабет, цирроз печени, мужской пол, пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, прием ингибиторов протонной помпы и др. [10]. В частности, по данным Д.Г. Амарантова и др. [4], АП у мужчин диагностируется в 2,5 раза чаще, нежели у женщин. В большинстве случаев (у 65–81% пациентов) очаг поражения возникает в правой доле печени, реже – в левой и хвостатой долях.

Абсцессы печени обычно сопровождаются тошнотой или рвотой, необъяснимой потерей веса и гепатомегалией, а также триадой Шарко (Charcot) – сочетанием трех симптомов: лихорадки с ознобом, боли в правом подреберье и желтушностью кожных покровов [4, 10]. Однако в ряде случаев АП может протекать бессимптомно и выявляться случайно при УЗИ брюшной полости как гипозоногенное образование в печени [11]. Бессимптомное течение холангиогенных АП отмечается у 30% пациентов [12].

В статье описывается клинический случай сочетания плевропневмонии с бессимптомным АП в стадии разрешения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 1991 года рождения, находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 6-й ГКБ с 30.12.2025 по 23.01.2026. Диагноз при поступлении: внебольничная левосторонняя пневмония средней тяжести, ДНО-1. Состояние пациента ухудшилось за 5 дней до госпитализации – температура тела повысилась

¹ Гнойное образование в паренхиме печени, причина возникновения которого остается невыясненной (скрытой) даже после полного обследования.

до 39 °С, появились слабость и кашель с трудноотделяемой мокротой. Общее состояние при поступлении средней тяжести. Температура тела 37,6 °С; дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались; ЧД – 18 в минуту, SpO₂ – 97%. Живот мягкий, доступный для глубокой пальпации, безболезненный, печень у края реберной дуги.

Общий анализ крови (при поступлении): СОЭ – 51 мм/ч (референсное значение 2–15 мм/ч); лейкоциты – 14,7×10⁹/л (референсное значение 4–9×10⁹/л); эритроциты – 4,35 ×10¹²/л (референсное значение 4,0–5,7×10¹²/л); гемоглобин – 132 г/л (референсное значение 13–160 г/л).

Биохимический анализ крови (04.01.2026): СРБ – 146,29 мг/л (референсное значение 0–5 мг/л); АЛТ – 98,8 Ед/л (референсное значение 5–45 Ед/л); АСТ – 58,4 Ед/л (референсное значение <45 Ед/л); билирубин общий – 15,9 мкмоль/л (референсное значение 3,4–20,5 мкм/л).

Гемостазиограмма (04.01.2026): АЧТВ – 43,9 с (референсное значение 24–37 с); ПТВ – 18 с (референсное значение 9–13 с); фибриноген – 10,29 г/л (референсное значение 2,5–4,75 г/л); D-димер – 701 нг/л (референсное значение менее 500 нг/л).

Уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови (при поступлении) – 0,7 нг/мл (интерпретация результатов: 0,05 < ПКТ < 2 – высокая вероятность системной бактериальной инфекции).

Анализ сыворотки венозной крови на присутствие: австралийского антигена (HBsAg) (ранний маркер вируса гепатита В) – результат отрицательный; суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) – результат отрицательный.

Анализ на антиэхинококковые иммуноглобулины (anti-Echinococcus IgG) – результат отрицательный.

КТ грудной клетки с контрастным усилением (04.01.2026): дефектов контрастирования ветвей легочных артерий не выявлено. В нижней доле левого легкого определяются небольшие субплевральные и тяжевидные участки консолидации легочной ткани с четкими контурами (рис. 1). С обеих сторон определяются множественные периваскулярные и субплевральные очаги с четкими, ровными контурами от 3 до 9 мм в диаметре, а также плевроапикальные наслоения. Жидкость в плевральной полости с обеих сторон по дорсальной поверхности справа до 7 мм, слева до 12 мм. В сегментах S 5,8 правой доли печени определяются сливные гиподенсивные очаги с неровными, нечеткими контурами. Заключение: КТ-картина разрешающейся плевропневмонии в нижней доле левого легкого; вторичных изменений в легких; гиподенсивный очаг в правой доле печени.

УЗИ органов брюшной полости и почек (04.01.2026). Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. В правой доле печени выявлено несколько сливных образований размерами до 43×38 мм с нечеткими, неровными контурами, смешанной экзогенности (абсцессы? CR?). Незначительная спленомегалия. Нефроптоз справа. Следы свободной жидкости в брюшной полости. Двусторонний малый гидроторакс.

КТ живота и таза с контрастным усилением (05.01.2026). В S 5, 6, 8 сегментах печени определяется гиподенсивное образование с неровными, нечеткими контурами размером 64×53×95 мм, неоднородной структуры со множественными перегородками, неоднородно, мозаично накапливающее контраст (рис. 2). Заключение: КТ-картина гиподенсивного образования в правой доле печени (подозрение на гепатоцеллюлярный рак).

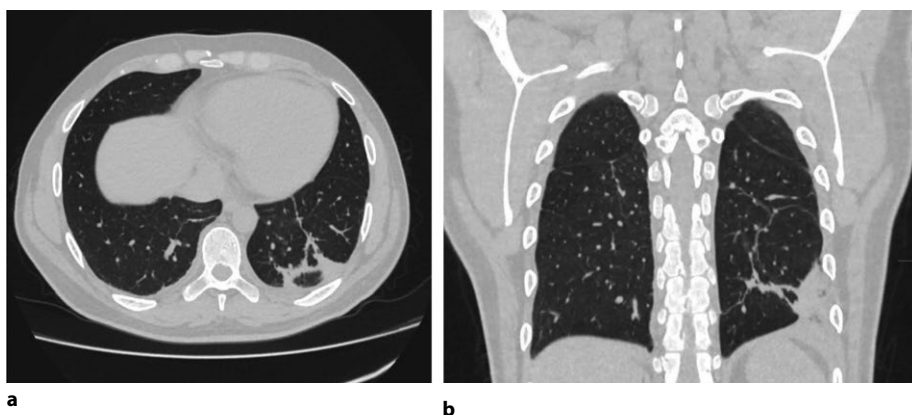


Рис. 1. Субплевральные и тяжевидные участки консолидации легочной ткани в нижней доле левого легкого. КТ грудной клетки с контрастированием: аксиальный (а) и коронарный (б) сканы
Fig. 1. Subpleural and cord-like areas of consolidation in the lower lobe of the left lung. CT scan of the chest with contrast: axial (a) and coronal (b) scans

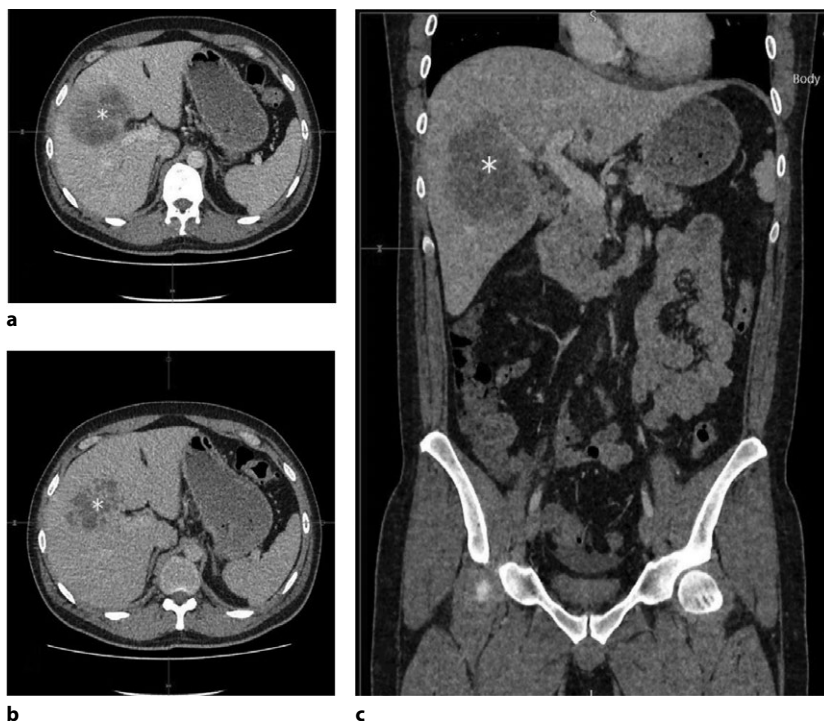


Рис. 2. Крупное неоднородное гиподенсивное образование в печени с нечеткими границами, множественными перегородками, неоднородно, мозаично накапливающее контраст (*). КТ органов брюшной полости с контрастированием: аксиальные (а, б) и корональный (с) сканы
Fig. 2. A large, heterogeneous hypodense liver lesion with ill-defined borders, multiple septations, and mosaic contrast enhancement (*). A CT scan of the abdomen with contrast: axial (a, b) and coronal (c) scans

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (06.01.2026): эрозивная гастропатия. Эритематозная дуоденопатия 2-й степени воспаления.

Результаты колоноскопии (08.01.2026): патологии не выявлено.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ПАБ) печени (14.01.2026): в биоптате выявлено присутствие элементов воспаления и клетки эпителия печени.

Результаты анализов на онкомаркеры:

- ПСА свободный – 1,151 нг/мл (референсное значение до 4 нг/мл). ПСА общий – 13,394 нг/мл (референсное значение до 4,0 нг/мл). Индекс свободного ПСА – 8,593%;
- хорионический гонадотропин человека – 1,19 мМЕ/мл (референсное значение <5 мМЕ/мл);
- опухолевый маркер СА-19,9 – 1,9 Ед/мл (референсное значение <37 Ед/мл);
- раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 0,81 нг/мл (референсное значение до 5 нг/мл);
- альфа-фетопропротеин (АФП) – 5,826 МЕ/мл (референсное значение <5,8–10 МЕ/мл);
- бета-2 микроглобулин (Б2-МГ) – 2,605 мг/л (референсное значение 0,7–2,14 нг/мл).

С учетом всех объективных данных обследования был сформулирован заключительный диагноз: внегоспитальная пневмония в нижней доле левого легкого средней степени тяжести. Двусторонний малый гидроторакс. Абсцесс правой доли печени в стадии разрешения.

На основании данных клинико-лабораторного обследования и мнения консультанта-гепатолога проводилось консервативное лечение пациента. Используемые препараты: цефтриаксон, азитромицин, парацетамол, метронидазол, цефоперазон + сульфбактан, меропенем, пантопразола натрия сесквигидрат, осельтамивир, амброксола гидрохлорид, бактолакт, артишока листьев экстракт, гидрохлорид аминоксилоты.

При повторном рентгенологическом исследовании была выявлена положительная динамика левостороннего воспалительного процесса в легком. Накануне выписки нормализовались общий и биохимический анализы крови: СРБ – 5,53 мг/л; АЛТ – 28 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; билирубин общий – 4,1 мкмоль/л; СОЭ – 47 мм/ч; лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 125 г/л.

После выписки из стационара пациенту было рекомендовано: продолжить прием антибиотиков; пройти курс пробиотиков; через месяц проконсультироваться в специализированном хирургическом отделении.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении на стационарное лечение у пациента были выявлены клинико-лабораторные признаки воспаления: повышенная температура тела, слабость, лейкоцитоз, высокий уровень СРБ и прокальцитонина, а также повышенная скорость оседания эритроцитов. Эти признаки в совокупности с изменениями в легких на КТ подтвердили диагноз «внебольничная пневмония». Вместе с тем при проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки было выявлено очаговое образование в печени. При этом у пациента не было жалоб на тошноту или рвоту, не выявлялось увеличение размеров печени и болезненность в правом верхнем квадранте живота при пальпации. Отсутствовали также факторы риска поражения

печени, такие как ранние диагностируемые онкологические заболевания и патология желчевыводящих путей, гепатит, возраст старше 50 лет и сахарный диабет.

В соответствии с клиническими рекомендациями Американского колледжа гастроэнтерологов [13] у бессимптомного пациента со случайно обнаруженными очаговыми изменениями в печени обследование, наряду с тщательным сбором анамнеза, выявлением общих симптомов, факторов риска хронических поражений органа и признаков метаболического синдрома, должно включать анализы крови (ферменты печени, опухолевые маркеры и панель вирусных гепатитов), а также контрастную визуализацию (УЗИ, МРТ и КТ-ангиография).

В описанном клиническом случае при проведении КТ органов брюшной полости и таза с контрастированием в правой доле печени было выявлено большое гиподенсивное образование с неровными, нечеткими контурами неоднородной структуры, со множественными перегородками, неоднородно, мозаично накапливающее контраст. Наличие очагового образования в печени было подтверждено при проведении УЗИ.

Очаговые поражения печени представляют собой гетерогенную группу патологий. Клинически они делятся на три основные категории [14]. К ним относятся: 1) доброкачественные поражения, не требующие лечения при бессимптомном течении, такие как гемангиомы, очаговые узловые гиперплазии и доброкачественные кисты; 2) доброкачественные поражения, требующие лечения, включая аденому и абсцесс; 3) злокачественные новообразования – гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, ангиосаркома и метастазы опухолей других органов. Однако при оценке очаговых поражений печени с использованием УЗИ и КТ могут возникнуть определенные диагностические трудности, которые создают риск случайных ложноположительных результатов из-за схожести характеристик доброкачественных и злокачественных образований [15, 16].

В описанном случае отрицательный результат онкомаркеров гепатоцеллюлярного рака (АФП, РЭА, СА 19-9) указывал на отсутствие первичного опухолевого процесса в печени. В сочетании с результатами эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии это исключало наличие первичных опухолей в пищевом тракте, желудке и толстой кишке и их метастазирование в печень.

Результаты анализа сыворотки венозной крови на присутствие австралийского антигена (HBsAg) и суммарных антител к вирусу гепатита С (Anti-HCV total) свидетельствовали об отсутствии у пациента перенесенной или текущей вирусной инфекции. Иммуноферментный анализ не подтвердил наличие в печени эхинококковой кисты.

Тонкоигольная аспирационная биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики инфекционных и злокачественных поражений печени [17]. Патоморфологическое исследование биопсийного материала пациента выявило присутствие гепатоцитов и клеточных элементов воспалительного процесса.

Сочетание повышенного уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина с удлинённым протромбиновым временем и повышенными маркерами воспаления (ПКТ, СОЭ, лейкоцитоз и СРБ) также с высокой долей вероятности указывает на бактериальное инфицирование печени.

С-реактивный белок синтезируется печенью. При ее повреждении уровень СРБ может резко повышаться уже в течение нескольких часов и достигает пика через

2–3 дня [18]. Уровень ПКТ в плазме крови у здоровых людей составляет $<0,1$ мг/л, тогда как у пациентов с бактериальной инфекцией содержание ПКТ в плазме может быть аномально повышено под воздействием бактериального эндотоксина и воспалительных цитокинов [19].

Отсутствие роста посевов крови на стерильность в рассматриваемом клиническом случае не исключает наличия очага бактериальной инфекции в печени, так как, по данным литературы, доля случаев обнаружения бактерий в гемокультуре при АП составляет всего 35% [18].

Известно, что предшествующая госпитализация по поводу пневмонии является независимым фактором риска последующего формирования АП [20]. Бактериальное поражение паренхимы происходит из кровотока, и этому способствует дисфункция кишечного барьера, связанная с повреждением энтероцитов [21]. После повреждения барьерной функции кишечника бактерии могут проникать в печень через систему воротной вены печени. Кроме того, антибиотикотерапия при пневмонии, которая изменяет состав и функции кишечной микробиоты и кишечной иммунной системы, в конечном итоге увеличивает риск бактериальной инвазии [22]. Еще одним потенциальным механизмом, способствующим развитию АП, является прямое воздействие возбудителей пневмонии на иммунную систему. Gonzalez et al. [23] обнаружили, что при бактериальной инфекции часто встречаются апоптоз нейтрофилов и некроптоз макрофагов.

В рассмотренном клиническом случае имело место сочетание пневмонии и гидроторакса с АП в стадии разрешения, поэтому нельзя исключить первичное формирование криптогенного АП. При этом патологический процесс, вероятно, сначала протекал бессимптомно, а в последующем осложнился поражением легкого и плевры. Подобное предположение подтверждается тем, что пациенты с пиогенным АП относятся к категории лиц с высоким риском воспаления легких. Скорректированный коэффициент риска развития пневмонии у пациентов с абсцессом в 5,28 раза выше, чем у пациентов без поражения печени [24]. В литературе имеется также описание случая массивного плеврального выпота, вызванного гнойным АП [25]. Однако в рассмотренном клиническом случае не удалось достоверно установить локализацию первичного очага сочетанной патологии печени и легких.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие положительных результатов посева крови, общая клиническая картина в сочетании с результатами биопсии печени и данными КТ позволила установить диагноз «абсцесс печени». Из-за отсутствия четкого первичного источника поражения и трудности точной идентификации возбудителя в подобных случаях имеются определенные диагностические проблемы и требуется динамическое наблюдение пациентов на этапе амбулаторного лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zubov A.D., Vilson D.I. Posttraumatic liver abscesses: ultrasound diagnostics and minimally invasive echo-guided treatment. *Injury*. 2014;15(3):89–93. (In Russ.)
2. Ko M.C., Lin W.H., Martini S., et al. A cohort study of age and sex specific risk of pyogenic liver abscess incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;98(17):e15366. doi: 10.1097/MD.00000000000015366

3. Alexeytsev A.V., Nishnevch E.V., Vagin P.V., et al. Outcomes of treatment of liver abscesses. *Almanac of the Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky*. 2019;1:108. (In Russ.)
4. Amarantov D.G., Pavlova V.N., Barinova A.S. Liver abscesses: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;1:93–99. (In Russ.) doi.org/10.17116/hirurgia202501193
5. Syed H.R., Tellez Watson P. Giant liver infections: cryptogenic liver abscess secondary to *Bacteroides Fragilis*. *Cureus*. 2022;14(6):e26283. doi: 10.7759/cureus.26283
6. Mücke M.M., Kessel J., Mücke V.T., et al. The role of *Enterococcus* spp. and multidrug-resistant bacteria causing pyogenic liver abscesses. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):450. doi: 10.1186/s12879-017-2543-1
7. Rossi B., Gasperini M.L., Leflon-Guibout V., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in cryptogenic liver abscesses, Paris, France. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(2):221–229. doi: 10.3201/eid2402.170957
8. Lardière-Deguelle S., Ragot E., Amroun K., et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *J Visc Surg*. 2015;152(4):231–43. doi: 10.1016/j.jvisurg.2015.01.013
9. Pandak N., Mahdi A.S., Al Majrafi A., et al. Characteristics of pyogenic liver abscess: experience of a single center in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2022;22(2):257–261. doi: 10.18295/squmj.5.2021.105
10. Akhondi H., Sabih D.E. Liver abscess. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538230>
11. Altwiher R., Alzaid A., Osman A., et al. Asymptomatic presentation of giant liver abscess: simultaneous *Klebsiella pneumoniae* and amoebic infection in an immunocompetent comorbid patient. *International Surgery Journal*. 2024;11(11):1861–1865. doi.org/10.18203/2349-2902.isj20243244
12. Bushlanov P.S., Merzlikin N.V., Semichev E.V., et al. Current trends in the treatment of liver abscesses. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2018;177(6):87–90. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-87-90
13. Frenette C., Mendiratta-Lala M., Salgia R., et al. ACG clinical guideline: focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(7):1235–1271. doi: 10.14309/ajg.0000000000002857
14. Azizaddini S., Mani N. Liver imaging. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557460>
15. Grazzini G., Cozzi D., Flammia F., et al. Hepatic tumors: pitfall in diagnostic imaging. *Acta Biomed*. 2020;91(8-5):9–17. doi: 10.23750/abm.v91i8-5.9969
16. Mahboobi H., Hemmasi G.R., Aghajani A., et al. Diagnostic value of CT scan compared with ultrasound-guided needle biopsy in the diagnosis of liver masses: a retrospective diagnostic study. *Immunopathol Persa*. 2025;11(2):e42733. doi: 10.34172/ipp.2025.42733
17. Pandey N., Hoilal G.J., John S. Liver biopsy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470567/>
18. Wang H., Xue X. Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcome of pyogenic liver abscess: a retrospective study. *J Int Med Res*. 2023;51(6):3000605231180053. doi: 10.1177/03000605231180053
19. Sager R., Kutz A., Mueller B., et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017;15(1):15. doi: 10.1186/s12916-017-0795-7
20. Ho S.W., Yeh C.B., Yang S.F., et al. Pneumonia is an independent risk factor for pyogenic liver abscess: A population-based, nested, case-control study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178571. doi: 10.1371/journal.pone.0178571
21. Piton G., Belon F., Cypriani B., et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Critical care medicine*. 2013;41(9):2169–2176. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828c26b5
22. Theriot C.M., Koenigsknecht M.J., Carlson P.E. Jr, et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nat Commun*. 2014;5:3114. doi: 10.1038/ncomms4114
23. Gonzalez-Juarbe N., Gilley R.P., Hinojosa C.A., et al. Pore-forming toxins induce macrophage necroptosis during acute bacterial pneumonia. *PLoS pathogens*. 2015;11(12):e1005337. doi: 10.1371/journal.ppat.1005337
24. Chung S.D., Tsai M.C., Lin H.C. Increased risk of pneumonia following pyogenic liver abscess: a nationwide population-based study. *Int J Infect Dis*. 2013;17(8):e634-7. doi: 10.1016/j.ijid.2013.01.016
25. Al-Mulla A.E., Alshahen M. A pyogenic liver abscess leading to massive pleural effusion: a case report. *J Clin Med Res*. 2021;3(6):1–6. doi.org/10.37191/Mapsci-2582-4333-3(6)-093



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



Противоаллергический^{1,2}

Противовоспалительный^{1,2}

Без седативного эффекта³

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

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

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

