

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

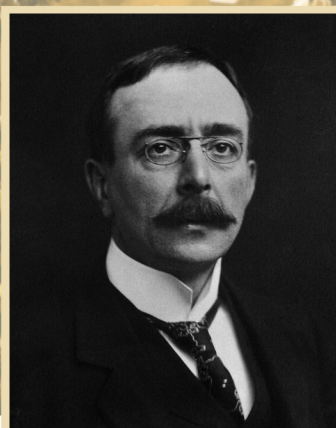
РЕЦЕПТ

2026, том 29, № 3

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2026 Volume 29 Number 3



Чарльз Скотт Шеррингтон
(1857—1952)



Британский учёный в области физиологии и нейробиологии. Ввел понятие интегративной деятельности нервной системы. Изучал закономерности рефлекторной деятельности и работы органов чувств. Ему принадлежат общепринятая теперь классификация рецепторов на экстероцепторы, проприоцепторы и интероцепторы, а также понятие синапса. Нобелевская премия 1932 года.

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



9 771993 488007



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2026, том 29, № 3

2026 Volume 29 Number 3

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

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

Адрес редакции:

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 Евтushenko Л.А.

Заместитель директора В.А. Глушук

Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман

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: 26.06.2026
Формат 70x100 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 "Iskamед", 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.

Deputy director V. Glushuk

Head of advertising and marketing department M. Koval

Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman

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 26.06.2026
Format 70x100 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, № 3

2026 Volume 29 Number 3

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Russia

Журнал зарегистрирован

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

The journal is registered

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Адрес редакции и издателя:

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

Editorial and Publisher Address:

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

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Подписка

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

Subscription

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

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

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Подписано в печать: 26.06.2026

Дата выхода в свет: 30.06.2026

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

+16

Sent for the press 26.06.2026

Release date 30.06.2026

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»!

С 18 по 23 мая 2026 года состоялся IV Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» с международным участием. Конгресс прошел в смешанном формате и объединил ведущих экспертов в области клинической фармакологии, фармаконадзора, персонализированной медицины и организации здравоохранения.

19–20 мая прошла масштабная онлайн-программа конгресса. Для участников работали четыре виртуальных зала, в которых обсуждались актуальные вопросы клинической фармакологии, фармаконадзора, лекарственного обеспечения, фармакогенетики и оценки технологий здравоохранения. Отдельное внимание было уделено международному взаимодействию в сфере фармаконадзора и гармонизации подходов в рамках ЕАЭС.

В работе конгресса приняли участие специалисты по клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». В докладе профессора кафедры Гавриленко Л.Н. «Клинико-экономические аспекты безопасности и правовое регулирование бюджетного финансирования лекарственных препаратов для лечения орфанных заболеваний. Опыт Республики Беларусь» были освещены организационные технологии повышения доступности лекарственных препаратов для обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями современной медицинской помощью в нашей стране, в том числе порядок государственной регистрации лекарственных препаратов по национальной процедуре для стратегически важных лекарственных препаратов, по процедуре Евразийского экономического союза, а также условной регистрации и упрощенной процедуре регистрации. Представлены сведения о расширении в 2026 году перечня заболеваний, дающих право гражданам нашей страны на льготное, в том числе бесплатное, обеспечение лекарственными препаратами (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 31.12.2025 № 823 (вступило в силу 10.04.2026) «О льготном обеспечении лекарственными средствами и перевязочными материалами»).

В докладе профессора кафедры Кожановой И.Н. и доцента Чак Т.А. «Рациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность: тактика в условиях невидимого кризиса» представлены современные принципы и направления рационального применения антибактериальных препаратов как в условиях стационарного этапа лечения, так и в амбулаторных условиях. Необходимо отметить вступление в силу нового нормативного документа, направленного на преодоление антибиотикорезистентности: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.05.2026 № 522 «Об утверждении методических рекомендаций по снижению резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». В этом документе представлена информация по оптимизации проводимых



лабораторных исследований по выявлению возбудителей инфекционных заболеваний, снижению объема малоинформативных исследований, а также предупреждению необоснованного использования антибактериальных лекарственных препаратов. В приказе нашли отражение современные направления выбора антибактериальной терапии распространенных состояний в амбулаторной и стационарной практике, включая оптимальную эмпирическую терапию выбора и альтернативную терапию сепсиса, деэскалационный подход и ступенчатую антибактериальную терапию, обновлены принципы проведения и выбор препаратов для периоперационной антибиотикопрофилактики, представлены особенности применения антибактериальных препаратов у пациентов с нарушением функции печени и почек.

В докладе заведующего кафедрой клинической фармакологии УО «БГМУ» Романовой И.С. (соавторы – доценты Кардаш О.Ф., Мацкевич С.А.) «Вопросы безопасного применения антибиотиков: акцент на лекарственное взаимодействие» описаны возможные принципы комбинирования антибактериальных препаратов для повышения эффективности терапии в условиях госпитальных инфекций, рекомендации по коррекции режимов дозирования во избежание усиления риска нежелательных явлений, в т. ч. нефро- и гепатотоксичности ряда препаратов.

Записи докладов онлайн-программы конгресса 19–20 мая доступны на сайте конгресса <https://nolinocere360.ru/itogi-2026/> в разделе «Записи конгресса 2026».

21–22 мая 2026 года в Москве состоялся Съезд клинических фармакологов «КЛИНФАРМ-ЭКСПЕРТ 2026», прошедший на базе ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России. Центральными темами съезда стали развитие службы клинической фармакологии, безопасность и эффективность фармакотерапии, внедрение фармакогенетики и терапевтического лекарственного мониторинга в клиническую практику.

В ходе работы съезда Общественное медицинское объединение Республики Беларусь «Клиническая фармакология и терапия» стало полноправным членом Ассоциации специалистов и организаций в области клинической фармакологии и фармаконадзора «Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора» (ЕАКФФ) – профессионального объединения специалистов и организаций в области клинической фармакологии, фармаконадзора, фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения стран Евразийского экономического союза.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор





ГепталНАН

помощь для Вашей печени!

Препарат показан для лечения взрослых с:



- внутрипеченочным холестаазом при прецирротических и цирротических состояниях, в т.ч. при лекарственных поражениях печени
- внутрипеченочным холестаазом при беременности

ГепталНАН позволяет*:



улучшить
выживаемость при
циррозе печени



снизить
гепатотоксичность
при химиотерапии



улучшить качество
жизни беременных
при развитии холестаза

* Медицинские новости, 2016: №11 (стр. 28-32)

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Применение адеметионина в первом триместре беременности допускается только в случае крайней необходимости. Реклама



Субстанция *ademetionine* (Omniabios s.r.l., Италия)

Предприятие производитель:
Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Оригинальные исследования

Гаврусев А.А., Шепелькевич А.П.
Изменения бактериальной микрофлоры
мочи при сахарном диабете
2-го типа у пациентов
с мочекаменной болезнью 301

*Михневич Э.А., Лемешевская С.С.,
Рубан А.А.*
Гепатотоксичность
противовоспалительных
лекарственных средств,
применяемых для купирования
приступа подагры 308

*Гринкевич М.В., Чернякова Ю.В.,
Кутенко Я.А.*
Клинико-патофизиологический анализ
заболеваемости раком ободочной
кишки (С18) в Гомельской области:
роль эндогенных и экзогенных
факторов в патогенезе 321

Обзоры. Лекции

*Беридзе Р.М., Романова И.С., Гунич С.В.,
Кулешов Н.В., Версоцкий А.Г.*
Мониторинг синдрома отмены алкоголя
в условиях ОАРИТ: критический
обзор классических шкал 328

*Суркова Л.К., Давидовская Е.И.,
Будник О.А., Протько Е.Д., Богуш Л.С.,
Карпелёва О.Г., Тарасов О.В.*
Патогенетические аспекты,
современные подходы в диагностике
интерстициальных заболеваний легких
с прогрессирующим фиброзом 335

Фармакоэкономика

Романова И.С., Кожанова И.Н.
Фармакоэкономическая оценка
применения фиксированной
комбинации вилдаглиптин/метформин
в лечении пациентов старше 18 лет
с сахарным диабетом 2-го типа 347

Терапия

Мараховский Ю.Х.
Молчаливые стражи
кислотности желудка:
эволюция ингибиторов протонной
помпы за последние 5 лет 363

*Давидовская Е.И., Метельский С.М.,
Рузанов Д.Ю., Кроткова Е.Н.*
Современные стратегии терапии
бронхиальной астмы 384

Голубев С.А.
Адеметионин как универсальный
гепатопротектор: доказанное
и возможное 395

Клинический случай

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Примак С.В.
Вторичный пневмомедиастинум:
серия клинических случаев 412

Original Research

Gavrusev A., Shepelkevich A.
 Changes in the Bacterial Microflora
 of Urine in Patients
 with Type 2 Diabetes Mellitus
 and Urolithiasis302

*Mikhnevich E., Lemiasheuskaya S.,
 Ruban A.*
 Hepatotoxicity of Anti-Inflammatory
 Drugs Used to Treat Gout Attacks309

*Grinkevich M., Chernyakova Yu.,
 Kutenko Ya.*
 Clinical and Pathophysiological Analysis
 of Colon Cancer (C18) Incidence
 in the Gomel Region: the Role
 of Endogenous and Exogenous
 Factors in Pathogenesis322

Reviews and Lectures

*Beridze R., Romanova I.,
 Gunich S., Kuleshov N., Versotsky A.*
 Monitoring Alcohol Withdrawal
 Syndrome in the Intensive Care Unit (ICU):
 a Critical Review
 of Classical Scales329

*Surkova L., Davidovskaya E.,
 Budnik O., Protko E., Bogush L.,
 Karpeleva O., Tarasov O.*
 Interstitial Lung Diseases:
 Pathogenetic Aspects, Modern
 Approaches in the Diagnosis
 of Interstitial Lung Diseases
 with Progressive Fibrosis336

Pharmacoeconomics

Romanova I., Kozhanova I.
 Pharmacoeconomic Evaluation
 of the Fixed Combination of Vildagliptin/
 Metformin (Agarta® Met) in the Treatment
 of Patients Aged 18 and Older
 with Type 2 Diabetes Mellitus348

Therapy

Marakhouski Y.
 The Silent Guardians of Stomach Acidity:
 the Evolution of Proton Pump
 Inhibitors Over the Past 5 Years364

*Davidovskaya E., Metelskiy S.,
 Ruzanov D., Krotkova E.*
 Modern Strategies for the Treatment
 of Bronchial Asthma385

Golubev S.
 Ademetonine as a Universal
 Hepatoprotector: Proven and Possible396

Clinical Case

Kalenchic T., Kabak S., Primak S.
 Secondary Pneumomediastinum:
 Case Series413

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.009>



Гаврусев А.А.✉, Шепелькевич А.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изменения бактериальной микрофлоры мочи при сахарном диабете 2-го типа у пациентов с мочекаменной болезнью

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Гаврусев А.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Шепелькевич А.П.

Подана: 22.04.2026

Принята: 28.05.2026

Контакты: andrewagavr@yandex.by, alla.shepelkevich@mail.ru

Резюме

Введение. Особенности этиопатогенеза и высокая распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и мочекаменной болезнью (МКБ) диктуют необходимость дополнительного изучения характера бактериальной микрофлоры и ее резистентности к антибиотикам.

Цель. Изучить изменение состава и антибиотикорезистентности основных возбудителей ИМП у пациентов с СД2, которым было проведено лечение МКБ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты бактериологического исследования мочи у пациентов, которым выполняли эндохирургические вмешательства по поводу МКБ: катетеризации мочеточников, ретроградные интратенальные операции. Исследования проводили в двух группах пациентов: группа 1 – 290 пациентов с СД2, группа 2 – 257 пациентов без диабета. Сведения о микроорганизмах получены из республиканской базы данных WHONET. Для статистической обработки результатов исследования применяли непараметрические методы, критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты. Установлено, что 12,0% пациентов с МКБ имели диагноз СД2. Среди возбудителей ИМП у пациентов без диабета на долю *Escherichia coli* приходилось 37,5%, у пациентов с СД2 – 22,8%. *Enterococcus faecalis* при диабете выявлен в 21,0%, без диабета – 14,6% случаев. *Klebsiella pneumoniae* более чем в 2 раза чаще выявлялась у пациентов с диабетом, чем без него (24,5% и 10,4% соответственно). Все различия были статистически значимы. Анализ результатов антибиотикорезистентности показал, что для *Escherichia coli* наибольшую эффективность имели имипенем, меропенем, амоксициллин, гентамицин, полимиксин В. Для *Klebsiella pneumoniae* наиболее активным оказался полимиксин В. *Enterococcus faecalis* наиболее чувствительны к ампициллину, линезолиду и нитрофурантоину. *Klebsiella pneumoniae* имела 100% устойчивость к цефепиму и ципрофлоксацину, а *Enterococcus faecalis* – к цефуроксиму и тетрациклину. Резистентность *Escherichia coli* отмечена к цефтриаксону, доксициклину, триметоприму/сульфаметоксазолу (23–36%).

Заключение. Характер бактериальной микрофлоры при СД2 и МКБ отличается от состава уропатогенов у пациентов без диабета. Ведущую роль в этиологии ИМП

при диабете приобретает *Klebsiella pneumoniae*, значение *Escherichia coli* снижается. Отмечена высокая резистентность возбудителей ИМП к цефепиму, цiproфлоксацину, цефуросиму и тетрациклину. Статистически значимых различий в чувствительности бактерий к антибиотикам у пациентов с диабетом и без него не получено.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, бактериальная микрофлора, антибиотикорезистентность

Gavrusev A. ✉, Shepelkevich A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Changes in the Bacterial Microflora of Urine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Urolithiasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, editing, collection of material, processing, writing of text – Gavrusev A.; concept and design of research, editing, writing of text – Shepelkevich A.

Submitted: 22.04.2026

Accepted: 28.05.2026

Contacts: andrewagavr@yandex.by, alla.shepelkevich@mail.ru

Abstract

Introduction. The etiopathogenesis and high prevalence of urinary tract infections (UTIs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and urolithiasis necessitate further investigation of the bacterial microflora and its antibiotic resistance.

Purpose. To study changes in the composition and antibiotic resistance of the main pathogens causing UTIs in patients with T2DM who underwent treatment for urolithiasis.

Materials and methods. We analyzed the results of urine bacteriological examinations in patients who underwent endoscopic surgery for urolithiasis, including ureteral catheterization and retrograde intrarenal surgery. The study was conducted in two groups of patients: Group 1, 290 patients with T2DM, and Group 2, 257 patients without diabetes. Microorganism data were obtained from the WHONET national database. Nonparametric methods and the Pearson chi-square test were used for statistical analysis of the study results.

Results. It was established that 12.0% of patients with urolithiasis were diagnosed with type 2 diabetes. Among the causative agents of UTI, *Escherichia coli* accounted for 37.5% in patients without diabetes, and 22.8% in patients with type 2 diabetes. *Enterococcus faecalis* was detected in 21.0% of cases in diabetes, and 14.6% in patients without diabetes. *Klebsiella pneumoniae* was detected more than 2 times more often in patients with diabetes than in patients without it (24.5% and 10.4%, respectively). All differences were statistically significant. Analysis of the results of antibiotic resistance showed that imipenem, meropenem, amoxicillin, gentamicin, and polymyxin B were the most effective for *Escherichia coli*. Polymyxin B was the most active for *Klebsiella pneumoniae*. *Enterococcus faecalis* is most sensitive to ampicillin, linezolid, and nitrofurantoin. *Klebsiella pneumoniae* was 100% resistant to ceftazidime and ciprofloxacin, while *Enterococcus faecalis* was resistant to cefuroxime and tetracycline. *Escherichia coli* resistance was observed to ceftriaxone, doxycycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole (23–36%).

Conclusion. The bacterial microflora in patients with T2DM and urolithiasis differs from the composition of uropathogens in patients without diabetes. *Klebsiella pneumoniae* assumes a leading role in the etiology of UTIs in diabetes, while the role of *Escherichia coli* decreases. High resistance of UTI pathogens to cefepime, ciprofloxacin, cefuroxime, and tetracycline was observed. No statistically significant differences in bacterial susceptibility to antibiotics were found between patients with and without diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, urinary tract infection, urolithiasis, bacterial microflora, antibiotic resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – глобальная проблема современного здравоохранения. Это заболевание сопровождается множеством осложнений, среди которых одним из распространенных является инфекция верхних и нижних мочевыводящих путей (ИМП). По литературным данным, ИМП у пациентов с СД2 встречается в 5–7 раз чаще, чем в общей популяции [1, 2]. Спектр ИМП варьирует от бессимптомной бактериурии до угрожающих жизни состояний, таких как эмфизематозный пиелонефрит, абсцессы почек и уросепсис. Причиной развития острого пиелонефрита в большинстве случаев является мочекаменная болезнь (МКБ) и возникающая на ее фоне обструкция мочевыводящих путей. Развитие обструктивной уропатии требует неотложного дренирования полостной системы почек, чаще методом стентирования мочеточников, что способствует еще и развитию стент-ассоциированной инфекции. Сложность и многообразие этиопатогенетических факторов ИМП у пациентов с СД2 значительно затрудняет эффективное лечение. Традиционно считается, что в 80–90% случаев ведущим уропатогеном является *E. coli*. Однако в случае осложненной ИМП, в том числе при диабете, при неоднократном лечении антибиотиками главную роль в этиологии пиелонефрита приобретают другие инфекционные агенты, своевременное выявление которых имеет решающее значение для выбора рациональной антибиотикотерапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение изменений состава и антибиотикорезистентности основных возбудителей ИМП у пациентов с СД2, которым было проведено эндохирургическое лечение МКБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.2024 по 01.2026 из урологических отделений 4-й ГКБ г. Минска после эндохирургических вмешательств по поводу МКБ (катетеризации мочеточников, ретроградные интратенальные операции) было выписано 5157 пациентов. У 621 (12,0%) имелся диагноз СД2, из них женщин – 484 (77,9%), мужчин – 137 (22,1%). Средний возраст пациентов с диабетом – 66,1 года (минимальный – 27, максимальный – 89). Для изучения характера возбудителей ИМП у пациентов с диабетом и МКБ было проведено исследование 290 результатов бактериологического посева мочи (группа 1). Полученные данные сравнивали с данными посева мочи 257 пациентов без диабета (группа 2). Бактериологическое исследование мочи проводили методом

стандартного посева на плотные среды с определением антибиотикорезистентности диффузионным методом. Забор материала проводили из мочеточникового катетера или из средней порции мочи. Сведения о микроорганизмах, выделенных из мочи, получены из республиканской базы данных WHONET. Для статистической обработки результатов исследования использовали непараметрические методы, таблицы сопряженности, критерий хи-квадрат Пирсона с применением программного пакета IBM SPSS Statistics ver. 20.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов из группы 1 (с СД2) бактериологическое исследование мочи показало отсутствие роста в 92 (31,7%), а в группе 2 (без диабета) – в 159 (61,8%) случаях ($p=0,027$). Структура возбудителей ИМП у пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Так как на долю трех бактериальных агентов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*), по нашим данным, приходилось от 62,5% до 68,3% всех уропатогенов, было проведено исследование чувствительности к антибиотикам этих возбудителей ИМП. Результаты исследования показали, что имеется тенденция к повышению резистентности к антибиотикам возбудителей ИМП у пациентов с СД2 по сравнению с резистентностью возбудителей у пациентов без диабета, однако статистически значимых различий при этом не получено, поэтому данные в обеих группах были объединены. Результаты по каждому из трех бактериальных агентов представлены в табл. 2–4.

Таблица 1
Структура возбудителей ИМП у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1
Structure of pathogens causing UTI in patients of groups 1 and 2

Бактерия	1-я группа (доля в % от общего количества выявленных в группе бактерий)	2-я группа (доля в % от общего количества выявленных в группе бактерий)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24,5*	10,4*
<i>Escherichia coli</i>	22,8*	37,5*
<i>Enterococcus faecalis</i>	21,0*	14,6*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,3	3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	7,0	5,2
<i>Candida sp.</i>	3,5	2,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,5	0
<i>Morganella morganii</i>	2,4	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1,7	4,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	3,1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3,1	3,1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,7	1,7
Другие	3,5	10,2

Примечание: * разница статистически значима ($p<0,05$).

Таблица 2
Чувствительность к антибиотикам Escherichia coli (№ 120)

Table 2
Antibiotic susceptibility of Escherichia coli (No. 120)

Антибиотик	ЭД*, мг	Чувствительность, %	Устойчивость, %
Amoxicillin	30	100	0
Amoxicillin/Clavulanic acid	20	82	18
Ceftazidime	30	83	17
Ceftriaxone	30	77	23
Doxycycline	30	75	25
Fosfomycin	200	90	10
Gentamicin	10	100	0
Imipenem	10	100	0
Levofloxacin	5	86	14
Meropenem	10	100	0
Nitrofurantoin	300	94	6
Polymixin B	300	97	3
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	1,2	64	36

Примечание: * ЭД – эффективность диска в мг.

Таблица 3
Чувствительность к антибиотикам Klebsiella pneumoniae (№ 80)

Table 3
Antibiotic susceptibility of Klebsiella pneumoniae (No. 80)

Антибиотик	ЭД*, мг	Чувствительность, %	Устойчивость, %
Amoxicillin	30	70	30
Amoxicillin/Clavulanic acid	20	30	70
Cefepime	30	0	100
Ceftazidime	30	21	69
Ceftriaxone	30	29	61
Ciprofloxacin	5	0	100
Doxycycline	30	52	48
Fosfomycin	200	47	53
Gentamicin	10	63	37
Imipenem	10	35	65
Levofloxacin	5	21	79
Meropenem	10	35	65
Nitrofurantoin	300	33	67
Polymixin B	300	100	0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	1,2	33	67

Примечание: * ЭД – эффективность диска в мг.

Таким образом, анализ результатов определения чувствительности возбудителей ИМП показал, что для *Escherichia coli* наибольшую эффективность имели антибиотики имипенем, меропенем, амоксициллин, гентамицин, полимиксин В. Для *Klebsiella pneumoniae* наиболее активным оказался полимиксин В. *Enterococcus faecalis* оказались наиболее чувствительны к ампициллину, линезолиду и нитрофурантоину.

Таблица 4
Чувствительность к антибиотикам *Enterococcus faecalis* (№ 64)
Table 4
Antibiotic susceptibility of *Enterococcus faecalis* (No. 64)

Антибиотик	ЭД*, мг	Чувствительность, %	Устойчивость, %
Ampicillin	10	100	0
Cefuroxime sodium	30	0	100
Gentamicin	10	33	67
Linezolid	10	100	0
Nitrofurantoin	300	100	0
Ofloxacin	5	11	89
Tetracycline	30	0	100
Vancomycin	30	84	16

Примечание: * ЭД – эффективность диска в мг.

В то же время *Klebsiella pneumoniae* имела 100% устойчивость к цефепиму и ципрофлоксацину, а *Enterococcus faecalis* – к цефуросиму и тетрациклину. Наибольшая резистентность *Escherichia coli* отмечена к цефтриаксону, доксициклину, триметоприму/сульфаметоксазолу (23–36%).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с МКБ неуклонно повышается процент пациентов с сахарным диабетом (достигая 16,2% и более) [3]. По нашим данным, 12,0% пациентов, которым проведено эндоурологическое лечение МКБ, имели СД2. ИМП, в том числе пиелонефрит, также значительно чаще встречаются у пациентов с диабетом (23,7–42,9%) по сравнению с пациентами без диабета (17,4%) [4, 5]. Это объясняется тем, что повышенные уровни гликозилированного гемоглобина, глюкозы крови приводят к микроангиопатическим изменениям в почках в форме диабетической нефропатии с задержкой азотистых веществ, вызывают протеинурию, глюкозурию, что в дальнейшем способствует частым рецидивам ИМП [6]. Кроме того, проблема ИМП у пациентов с СД2 в сочетании с МКБ осложняется еще и фактором стент-ассоциированной инфекции, которая развивается уже через двое суток после постановки мочеточникового стента.

Большинство литературных источников свидетельствует о том, что ведущим уропатогеном как у пациентов с диабетом, так и без него является *E. coli* [7]. В то же время сведения о составе и характере возбудителей ИМП при СД2 в разных исследованиях значительно различаются. Так, по результатам исследований T. Nath и соавт. основными выделенными микроорганизмами у пациентов с диабетом были *Escherichia coli* (39%), *Klebsiella spp.* (19%), *Enterococcus spp.* (12%), *Staphylococcus aureus* (12%) и *Candida spp.* (6%) [8]. В другом исследовании частота выделения *E. coli* из культуры мочи была выше (64,6%) среди пациентов с диабетом [5]. Описано также, что *Proteus sp.* и *Pseudomonas sp.* встречались чаще у пациентов с диабетом, а характеристики чувствительности к антимикробным препаратам существенно не различались в группах с диабетом и без него [9]. Многие исследователи согласны с тем, что при осложненной ИМП, к которой относится и инфекция при сахарном диабете, доля *E. coli* значительно снижается, а этиологическая значимость других грамположительных

и грамотрицательных бактерий возрастает [10]. Так, в исследовании Кар М. и соавт. ИМП у пациентов с внутренним дренированием почек выявлена в 53,5% случаев, а наиболее частыми возбудителями, выделенными со стентов, являлись *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Escherichia coli* (17%) и *Pseudomonas spp.* (16%), причем 38,5% бактерий обладали мультирезистентностью к антибиотикам [11]. По нашим данным, у пациентов с СД2 и МКБ структура возбудителей ИМП меняется, а основными этиологическими агентами становятся *Klebsiella pneumoniae* (24,4%), *Escherichia coli* (22,8%) и *Enterococcus faecalis* (21,0%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепризнанным фактом в мировом здравоохранении является неуклонный рост устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам. Данные по оценке антибиотикорезистентности бактерий – возбудителей ИМП отличаются большой вариабельностью и зависят от региона, особенностей клинической организации, метода исследования. Полученные нами результаты выявили высокую резистентность у *Klebsiella pneumoniae* как основного возбудителя ИМП у пациентов с СД2 и МКБ к цефепиму и ципрофлоксацину (100%), левофлоксацину (79%), имипенему и меропенему (65%), что необходимо учитывать при лечении пациентов этой категории.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aswani S.M., Chandrashekar U.K., Shivashankara K.N., et al. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *AMJ*. 2014;7(1):29–34. doi: 10.4066/AMJ.2014.1906
2. Bodke H., Wagh V., Kakar G., et al. Diabetes Mellitus and Prevalence of Other Comorbid Conditions: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49374. doi: 10.7759/cureus.49374
3. Davidov M., Nikonova O., Gushchina T. The importance of diabetes mellitus in the etiopathogenesis of urolithiasis. *Medical almanac*. 2018;6(57):140–143.
4. Raya S., Belbase A., Dhakal L., et al. In-Vitro Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* in Diabetic and Nondiabetic Patients. *BioMed Research International*. 2019; Article ID 1474578: 8. doi: 10.1155/2019/1474578
5. Aswani S.M., Chandrashekar U.K., Shivashankara K.N., et al. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *AMJ*. 2014;7(1):9–34. doi: 10.4066/AMJ.2014.1906
6. Burekovic A., Haskovic E., Ceric F., Halilovic D. Correlation Between Inflammatory and Biochemical Parameters in Patients with Diabetes and Urinary Tract Infection. *Mater Sociomed*. 2021;33(4):240–243.
7. Shahsavari S., Bakht M., Sadeghi H., et al. Effect of Diabetes Mellitus on the Spectrum of Uropathogens and the Antimicrobial Resistance in Patients with Urinary Tract Infection. *Archives of Razi Institute*. 2024;79(1):92–101. doi: 10.32592/ARI.2024.79.1.92
8. Nath T., Das S.K., Hazra S. Pattern of uropathogens and antibiotic sensitivity in diabetes patients attending to out – Patient department and diabetes clinic of a teaching hospital: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2021;10:3638–43.
9. Jagadeesan S., Tripathi B.K., Patel P., et al. Urinary tract infection and diabetes mellitus – Etio-clinical profile and antibiogram: A North Indian perspective. *J Family Med Prim Care*. 2022;11:1902–6.
10. Filimonov V., Vasin R., Davydova S. Characteristics of pathogens of complicated urinary tract infection in a multidisciplinary institution. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2016;4(60):82–85.
11. Kar M., Dubey A., Patel S.S., et al. Characteristics of bacterial colonization and urinary tract infection after indwelling of double-J ureteral stent and percutaneous nephrostomy tube. *J Global Infect Dis*. 2022;14:75–80.



Михневич Э.А.^{1,2}✉, Лемешевская С.С.^{1,2}, Рубан А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Гепатотоксичность противовоспалительных лекарственных средств, применяемых для купирования приступа подагры

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Михневич Э.А., концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Лемешевская С.С., концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка – Рубан А.А.

Подана: 25.04.2026

Принята: 28.05.2026

Контакты: eleanora@inbox.ru

Резюме

Введение. Подагрический артрит (ПА) представляет собой остро протекающее воспаление суставов с выраженным болевым синдромом. Для купирования ПА применяют следующие противовоспалительные лекарственные средства (ПВЛС): нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин и глюкокортикостероиды (ГКС). Патологические изменения в печени при подагре могут быть связаны как с метаболическими проблемами (ожирение, дислипидемия), так и с токсическим воздействием алкоголя и лекарственных средств (ЛС).

Цель. Изучить особенности применения ПВЛС на амбулаторном этапе при купировании ПА и их гепатотоксичность (ГТ).

Материалы и методы. В исследование включено 663 пациента с ПА, соответствующих классификационным критериям ACR 1977 года, последовательно поступавших и находящихся на госпитализации в отделении ревматологии УЗ «11-я городская клиническая больница» с января 2013-го по январь 2023 года. Из исследования были исключены пациенты без лечения, применявшие локальные средства, имеющие хроническое заболевание печени или изменение биохимических маркеров печени до лечения. В итоговое исследование вошло 532 пациента. ГТ была определена как повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови >2 верхних пределов нормы (ВПН) в период применения ПВЛС, лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) определено в соответствии с рекомендациями EASL (2019) и AGA (2021). Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновленная шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

Результаты. Среди 532 пациентов монотерапия была назначена 394: НПВС назначались в 368 случаях (93,4%), колхицин применялся в 19 (4,8%), а ГКС – в 7 (1,8%). Назначение колхицина в дозах от 1 до 4 мг в сутки, так же как и ГКС (дипроспан в/м, в/с, преднизолон и метилпреднизолон в таблетках, дексаметазон в/м), не влияло на уровень АЛТ крови.

Применение НПВС было гепатотоксичным у 60 пациентов (15,2%): при применении диклофенака – 36 случаев из 173 (20,8%), нимесулида – 12 из 82 (14,3%), эторикоксиба –

НАЙСУЛИД®

Nimesulide



Для местного симптоматического
лечения боли и отека при:

✓ *Растяжениях*

✓ *Вывихах*

✓ *Ушибах и т.д.*

12+



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.



Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендовано в период беременности и лактации. Применение без консультации врача не более 15 дней. На правах рекламы. ООО «Фармтехнология» 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22. Тел./факс: (017) 309 44 09, www.ft.by УНП 100048311

6 из 22 (27,3%), мелоксикама – 1 из 39 (2,6%). Среди этих 60 пациентов 56 принимали НПВС в дозах, превышающих средние терапевтические, в течение короткого периода – 13 (8–17) дней. При сравнении долей ГТ реже она встречалась при назначении мелоксикама в сравнении с диклофенаком ($F=0,035$, $p=0,004$) и эторикокибром ($F=0,139$, $p=0,007$). Более 3 ВПН АЛТ крови повышалась у 17 пациентов, >5 ВПН наблюдалось у 4 из них, принимавших диклофенак и нимесулид (по 2 случая). ЛИПП рассматривалось в 7 случаях: 5 – при приеме диклофенака, 2 – нимесулида.

Одновременно 2 НПВС в средних терапевтических дозах длительностью 3–5 дней было назначено в 81 случае, из них ГТ развилась в 11 (13,6%). При комбинации НПВС и колхицина ГТ наблюдалась у 3 пациентов из 36, при дозах диклофенака от 100 мг и выше в сутки. У 21 пациента при комбинации НПВС и ГКС (дипроспан в/м или в/с) показатели АЛТ крови не изменялись. Риск развития ГТ связан лишь с дозами НПВС, превышающими средние суточные ($p<0,001$; ОШ – 13,1, 95% ДИ 3,59–25,2).

Выводы. При купировании ПА колхицин и ГКС в монотерапии не вызывали ГТ. При приеме НПВС мелоксикам показал меньшую гепатотоксичность в сравнении с диклофенаком и эторикокибром. Комбинации НПВС с ГКС не дали случаев ГТ, а комбинации диклофенака с колхицином приводили к развитию ГТ при превышении средних суточных доз диклофенака. Риск развития ГТ при ПА связан лишь с дозами НПВС выше средних терапевтических.

Ключевые слова: подагрический артрит, лекарственно-индуцированные поражения печени, гепатотоксичность, глюкокортикостероиды, колхицин, нестероидные противовоспалительные средства

Mikhnevich E.^{1,2}✉, Lemiasheuskaya S.^{1,2}, Ruban A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 11th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Hepatotoxicity of Anti-Inflammatory Drugs Used to Treat Gout Attacks

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, collection of material, processing, writing – Mikhnevich E., research concept and design, editing, processing – Lemiasheuskaya S., research concept and design, editing, collection of material, processing – Ruban A.

Submitted: 25.04.2026

Accepted: 28.05.2026

Contacts: eleanora@inbox.ru

Abstract

Introduction. Gouty arthritis (GA) is characterized by acute joint inflammation and an intense pain syndrome. The following anti-inflammatory drugs (AIDs) are used to reduce pain and inflammation: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Colchicine, and Glucocorticosteroids (GCS). In gout, pathological liver changes may be associated with metabolic changes (obesity, dyslipidemia) as well as the toxic effects of alcohol and medication.

Purpose. To study the peculiarities of the use of AIDs in the treatment of GA on an outpatient stage and evaluate their hepatotoxicity (HTX).

Materials and methods. The study included 663 patients with GA, who met the ACR classification criteria (1977), consecutively admitted to the Rheumatology Department of Municipal Clinical Hospital No.11 from January 2013 to January 2023. Patients without treatment, those who used topical agents, those with chronic liver disease and biochemical markers altered before treatment were excluded. The final examination included 532 patients. HTX consisted of patients with an increase in blood ALT concentration of >2 times the upper limit of normal (ULN) during AIDs treatment, drug-induced liver injury (DILI) was defined according to EASL (2019) and ACR (2021) recommendations. The updated RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) scale was used to evaluate cause-and-effect relationships.

Results. Among 532 patients, monotherapy was prescribed to 394 patients: NSAIDs in 368 cases (93.4%), Colchicine in 19 (4.8%), and GCS in 7 (1.8%) cases. The prescription of Colchicine 1 to 4 mg per day, as well as GCS (Prednisolone and Methylprednisolone per os, Diprosan i/m and i/a, Dexamethasone i/m) showed no effect on ALT/AST levels. NSAIDs were hepatotoxic in 60 cases (15.2%): Diclofenac in 36 cases of 173 (20.8%), Nimesulide in 12 of 82 (14.3%), Etoricoxib in 6 of 22 (27.3%), Meloxicam in 1 of 39 (2.6%). Among 60 patients with HTX, 56 took NSAIDs in higher than average doses for a short period 13 (8–17) days. When comparing the proportion of HTX, it was less frequent with Meloxicam than with Diclofenac ($F=0.035$, $p=0.004$) and Etoricoxib ($F=0.139$, $p=0.007$). An increase of blood ALT concentration >3 ULN was observed in 17 cases, >5 ULN was observed in 4 patients taking Diclofenac and in 2 taking Nimesulide. DILI was considered in 7 patients: 5 – on Diclofenac, 2 – on Nimesulide.

Combined administration of two NSAIDs at moderate therapeutic doses during 3–5 days was practiced in 81 cases, with HTX observed in 11 cases. When NSAID was prescribed with Colchicine, HTX developed in 3 of 36 patients taking Diclofenac in higher than average doses. In 21 patients, when combination of one NSAID and GCS (diprosan i/m or i/a) was prescribed no case of HTX was registered. The risk of developing HTX was associated only with doses of NSAIDs above the average therapeutic ($p<0.001$; OR – 13.1, 95% CI 3.59–25.2).

Conclusions. Colchicine and GCS in monotherapy of GA did not cause HTX. Exclusively NSAIDs caused HTX, with Meloxicam showing lower hepatotoxicity as compared to Diclofenac and Etoricoxib. DILI was identified in 7 cases. The combination of NSAIDs with GCS did not result in HTX, while Diclofenac combined to Colchicine can lead to the HTX. The risk of developing HTX was associated only with doses of NSAIDs above the average therapeutic.

Keywords: gout, drug-induced liver injury, NSAIDs, colchicine, glucocorticosteroids, hepatotoxicity

■ ВВЕДЕНИЕ

Подагра представляет собой артрит, протекающий с выраженным болевым и воспалительным синдромами. В связи с этим первым и важным подходом в лечении подагры считается рациональное купирование подагрической атаки или артрита (ПА). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин,

глюкокортикостероиды (ГКС) рекомендованы для лечения ПА. Для правильного подбора терапии необходимо оценить степень тяжести ПА, эффективность ранее принимаемых противовоспалительных средств (ПВЛС) и их переносимость, определить коморбидность и постоянно принимаемые лекарственные средства (ЛС) для ее лечения [1]. Последние рекомендации по диагностике и лечению ПА предложены EULAR (European Alliance of Association for Rheumatology) в 2016 г., ACR (American College of Rheumatology) – в 2020 г., готовятся к выходу национальные рекомендации [1, 2].

Вопросам безопасности в современной медицине уделяется первостепенное значение. У пациентов с подагрой ПВЛС назначаются на относительно короткий период, но с учетом интенсивности болевого синдрома пациенты принимают высокие и максимальные суточные дозы. Среди ПВЛС, применяемых при купировании ПА, именно нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) стоят в списке ЛС, наиболее часто способствующих развитию гепатотоксичности (ГТ) и лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) [3, 4]. Кроме этого, у большинства пациентов с подагрой уже в молодом возрасте развивается метаболический синдром, одним из компонентов которого считается метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), что делает печень весьма уязвимой при применении гепатотоксичных ЛС [5]. Не последнюю роль в поражении печени при подагре играет также пристрастие к алкоголю.

Традиционно к ЛИПП, или Drug Induced Liver Injury (DILI), относят как прямые (intrinsic), так и идиосинкразические поражения. Прямые ЛИПП являются дозозависимыми, развиваются у большей части пациентов при приеме ЛС с характерной для него ГТ, как правило, в короткий промежуток времени (часы/дни) [6]. Идиосинкразические ЛИПП обычно не являются дозозависимыми, появляются у незначительной части пациентов с различным периодом применения ЛС (дни/недели) и связаны с развитием наследственно обусловленной чувствительности к ЛС. В рекомендациях European Association for the Study of the Liver (EASL) 2019 года и American College of Gastroenterology 2021 года был дан полный анализ современных знаний, касающихся ЛИПП [6, 7]. В новых отечественных клинических протоколах по гастроэнтерологии (постановление МЗ Республики Беларусь от 11.11.2025 № 185), а именно «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени», отражены современные подходы к диагностике и лечению лекарственных поражений печени, что позволяет белорусским врачам идти в ногу с современными знаниями в этой области [8].

Можно предположить, что у пациентов с подагрой на изначально неблагоприятном фоне и при наличии многих факторов риска поражения печени назначение гепатотоксичных ЛС может в большей степени, чем в популяции, спровоцировать развитие ЛИПП. В связи с этим нам представилось интересным изучить особенности применения ПВЛС при купировании ПА на амбулаторном этапе лечения и оценить их влияние на развитие ГТ у данной группы пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на основании анализа данных, полученных в ходе ретроспективного одноцентрового исследования среди пациентов с подагрой при назначении им ПВЛС, и проводилось на базе ревматологического отделения УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска, являющегося клинической

базой Белорусского государственного медицинского университета, в период с января 2013 года по январь 2023 года.

За этот период были проанализированы клинические данные и медицинская документация 663 пациентов, страдающих подагрой, последовательно госпитализированных в ревматологическое отделение. В итоговый анализ вошли 532 пациента, полностью отвечающих критериям включения в исследование: наличие суставной подагры (критерии ACR, 1977) [9], исходно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови (35 ед/л – женщины, 40 ед/л – мужчины), применение ПВЛС в течение всего периода наблюдения не менее 3 дней, группу с ГТ составили пациенты с повышением концентрации АЛТ крови >2 раз относительно верхнего предела нормы (ВПН) в процессе лечения ПВЛС и ее нормализацией или тенденцией к ней после прекращения или коррекции лечения. Всем пациентам проводилось исследование крови как в начале приступа ПА, так и при поступлении в клинику и в последующие дни, если изменения были выявлены. Подробно уточнялись: день начала ПА, день начала приема ПВЛС, их дозы, длительность приема до поступления в клинику, вновь назначенные ЛС, травы и БАДы, коморбидность и ее лечение, день обнаружения повышения уровня АЛТ крови. Выписка из клиники проводилась после купирования ПА и нормализации уровня АЛТ крови или снижения ее уровня менее 2 ВПН в случаях максимального ее повышения ≥ 3 ВПН. Критерии исключения включали: наличие известного заболевания печени с синдромом цитолиза, вирусные или хронические гепатиты, превышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) над уровнем АЛТ с положительным индексом де Ритиса, желчнокаменная болезнь, ХСН, прием новых ЛС с известной ГТ, отсутствие приема ПВЛС или локальное применение ЛС, опухоли.

Обследование пациентов на амбулаторном и стационарном этапах включало общеклинические методы обследования, измерение веса, объема талии, биохимический анализ крови с определением концентрации АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, альбумина, мочевой кислоты, С-реактивного протеина, липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины и коагулограммы. Острое повреждение печени основывалось на определении концентраций АЛТ, ЩФ и билирубина. Степень тяжести цитолиза определялась согласно повышению концентрации АЛТ крови: >1 ВПН, но <2 ВПН – минимальная гипертрансаминаземия (МГТА), >2 ВПН трактовалось как минимальная степень тяжести, >3 ВПН – легкая степень и >5 ВПН – умеренная степень тяжести цитолиза. Причины ЛИПП были определены согласно рекомендациям EASL и ACG: уровень АЛТ ≥ 5 ВПН, или ЩФ ≥ 2 ВПН, или АЛТ ≥ 3 ВПН и билирубин >2 ВПН [6, 7]. Гепатоцеллюлярное поражение печени считалось при увеличении только уровня АЛТ ≥ 5 ВПН или когда отношение (R) АЛТ к ЩФ ≥ 5 , холестатический паттерн – когда уровень ЩФ ≥ 2 ВПН или R ≤ 2 , при смешанном паттерне R между 2 и 5.

Степень тяжести поражения печени оценивалась согласно американской схеме: степень I – АСТ/АЛТ повышены ≤ 3 ВПН, билирубин – $\leq 1,5$ ВПН; степень II – АСТ/АЛТ повышены ≥ 3 –5 ВПН, билирубин – $\geq 1,5$ –3 ВПН; степень III–IV – АСТ/АЛТ повышены >5 ВПН, билирубин – >3 ВПН [7].

Для оценки причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и развитием ЛИПП была применена обновленная шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), 2016 [6, 10]. Шкала поделена на группы в зависимости от количества набранных баллов, позволяющих установить вероятность развития ЛИПП:

исключена – score ≤ 0 , маловероятная – 1–2, возможная – 3–5, вероятная – 6–8, высокая > 8 . Печеночно-клеточная недостаточность и другая органная недостаточность исключена у всех пациентов на основании клинико-лабораторных данных.

Оценка боли выполнена с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Тяжесть ПА оценивалась согласно рекомендациям АКР 2012 года [11]. Гиперурикемия определялась как концентрация мочевой кислоты крови более 360 мкмоль/л. У пациентов с АЛТ ≥ 5 ВПН исключалась аутоиммунная (определяли наличие антинуклеарных антител, антител к гладким мышцам, микросомам печени и почек, уровень иммуноглобулина G) и инфекционная природа поражения печени (гепатиты B и C). Всем пациентам выполнены следующие инструментальные исследования: электрокардиограмма, рентгенография и/или ультразвуковое исследование суставов, органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1, включая признаки подагры и следующую коморбидную патологию: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечно-сосудистые катастрофы (ССК), включающие инфаркт мозга и инфаркт миокарда, сахарный диабет (СД), индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле «отношение веса (кг) к росту в квадрате (m^2)» и трактуемый как ожирение при ИМТ ≥ 30 кг/ m^2 , дислипидемия, концентрация креатинина крови, регулярное употребление алкоголя и факт употребления алкоголя накануне приступа ПА. Риск употребления этанола оценивался согласно приложению 3 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени» от 11.11.2025 № 185 [8].

Методы статистической обработки данных. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием прикладного пакета программы Statistica 10.0. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия χ^2 . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$). Отношение шансов высчитывали с учетом $\pm 95\%$ ДИ (ОШ, $\pm 95\%$ CI).

Все пациенты при поступлении в клинику подписывали согласие на обработку персональных данных в медицинских информационных системах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом УЗ «11-я ГКБ» г. Минска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 532 пациентов, начавших амбулаторно лечение ПА, монотерапия одним из ПВЛС была назначена большинству пациентов – 74,6% (табл. 2). Назначение НПВС для купирования ПА доминировало среди ПВЛС – 93,4%, колхицин и ГКС применялись у незначительного количества пациентов, у 4,8% и 1,8% соответственно. Назначение одновременно 2 ПВЛС практиковалось почти у четверти всех пациентов – в 25,4% случаев, из которых превалировали случаи назначения 2 НПВС одновременно – в 58,7%, НПВС в комбинации с колхицином – 26,1%, а с ГКС – 15,2% случаев.

Монотерапия ПВЛС. ГТ, возникающая при применении ПВЛС при монотерапии ПА, была связана исключительно с НПВС. Колхицин, назначаемый в дозах от 1 мг до 4 мг в сутки, не вызывал синдрома цитолиза ни у одного пациента, так же как и ГКС

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

Параметры	ЛИПП n=74	Контроль n=356	Достоверность различий
Мужчины, % (n)	93,2 (69)	86,0 (306)	Ns
Возраст (годы), Me	52 (42–60)	58 (52–65)	p<0,001
Возраст начала подагры (годы), Me	43,5 (34–54)	50 (45–57)	p<0,001
Длительность подагры (дни), Me	7 (2–12)	7 (3–13)	Ns
Затяжное течение артрита, % (n)	37,8 (28)	48,6 (173)	Ns
Полиартрит, % (n)	36,5 (27)	39,9 (142)	Ns
Тофусы, % (n)	45,9 (34)	42,4 (151)	Ns
Мочекаменная болезнь, % (n)	23,0 (17)	24,4 (87)	Ns
Концентрация МК >360 мкмоль/л, % (n)	93,2 (69)	98,3 (350)	Ns
Постоянный прием ГУТ, % (n)	20,3 (15)	18,3 (65)	Ns
Алкоголь накануне атаки, % (n)	62,2 (46)	46,1 (164)	p=0,012
НПВС, ↑ дозы, % (n)	96,0 (71)	68,5 (244)	p<0,001
Длительность приема НПВС (дни), Me	13 (8–17)	10 (6–13)	p<0,001
АГ, % (n)	83,8 (62)	89,3 (318)	Ns
Дислипидемия, % (n)	89,2 (66)	80,3 (286)	Ns
СД, % (n)	10,8 (8)	16,9 (60)	Ns
ССК, % (n)	6,8 (5)	16,3 (58)	p=0,035
ИМТ ≥30 кг/м ² , % (n)	52,7 (39)	57,0 (203)	Ns
Концентрация креатинина крови ↑ нормы, % (n)	39,2 (29)	53,9 (192)	p=0,021

Примечания: Me – медиана (25%–75%), ГУТ – гипоурикемическая терапия, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ССК – сердечно-сосудистые катастрофы, ↑ – превышение нормы.

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от применяемых ЛС, % (n)
Table 2
Distribution of patients depending on the medications used, % (n)

Лекарственные средства	Все пациенты n=532	Пациенты с ГТ n=74
Монотерапия ЛС	74,6 (394)	81,1 (60)
НПВС	93,4 (368)	100 (60)
Колхицин	4,8 (19)	0 (0)
ГКС	1,8 (7)	0 (0)
Комбинирование ЛС	25,4 (138)	18,9 (14)
2 НПВС	58,7 (81)	78,6 (11)
НПВС + колхицин	26,1 (36)	21,4 (3)
НПВС + ГКС	15,2 (21)	0 (0)

Примечание: ГТ – гепатотоксичность.

в качестве монотерапии, которые назначались по-разному: дипроспан внутримышечно (в/м) – 2 пациентам, или внутрисуставно (в/с) – 1, преднизолон 15 мг, метилпреднизолон 8 мг и 24 мг в сутки per os – 3 пациентам, дексаметазон 8 мг в/м в течение 3 дней – 1 пациенту.

Среди 368 случаев назначения НПВС пациентам с подагрой лидирующие позиции заняли: диклофенак (47,0%), нимесил (22,8%), мелоксикам (10,6%), составив вместе 80,4%. При анализе ГТ наибольший процент ее дал эторикоксиб – 27,3%, диклофенак чуть меньше – 20,9%, у нимесулида – 14,3%, а наименьший процент поражения печени наблюдался при приеме мелоксикама – всего 2,6% (табл. 3). При сравнении процента случаев ГТ между наиболее часто применяемыми НПВС реже она встречалась при назначении мелоксикама в сравнении с диклофенаком ($F=0,035$, $p=0,004$) и эторикоксибом ($F=0,139$, $p=0,007$), в остальных случаях разницы не наблюдалось. Кеторол, этодин, ксефокам, декскетопрофен и дексальгин явились причиной ГТ по 1 случаю каждый из незначительного количества пациентов. Повышение АЛТ более 3 ВПН наблюдалось в 17 случаях: 12 случаев – при приеме диклофенака, по 2 случая дали нимесулид и эторикоксиб, и 1 случай при приеме дексальгина. Из них подъем АЛТ крови более 5 ВПН наблюдали у 4 пациентов при приеме диклофенака и у 2 при приеме нимесулида. Во всех остальных случаях значения АЛТ повышались менее значительно – более 2 ВПН. Кроме 4 случаев применения средних суточных доз НПВС среди пациентов с ГТ, во всех других случаях дозы НПВС превышали средние суточные, в некоторых из них значительно: диклофенак 100–400 мг, нимесулид 300–400 мг, в одном случае 600 мг, эторикоксиб 120 мг, этодолак 800 мг, ксефокам 16 мг.

Если рассматривать весь синдром цитолиза, то он проявился в меньшей степени при приеме мелоксикама – 23,1%, а в наибольшей – при применении эторикоксиба – 36,4% случаев. Среди редко применяемых НПВС обращают на себя внимание высокие проценты цитолиза при приеме кеторолака – 45,5%, а у 3 пациентов из 5 при приеме ксефокама.

Комбинация ПВЛС. При одновременном назначении 2 ПВЛС из 138 случаев ГТ наблюдалась в 14 случаях (10,1%), что не отличалось от процента случаев ГТ при монотерапии НПВС ($p>0,05$). ГТ развилась в 11 случаях из 81 (13,6%) при назначении 2 НПВС в средних терапевтических дозах – один per os, другой в/м от 3 до 5 дней, в одном случае 7 дней. Повышение концентрации АЛТ крови более 3 ВПН зарегистрировано у 4 человек, более 5 ВПН наблюдалось в одном случае при комбинации диклофенака в/м в дозе 75 мг и мелоксикама 15 мг в сутки в течение 7 дней.

Таблица 3
Распределение пациентов с цитолизом при приеме НПВС, % (n)
Table 3
Distribution of patients with cytolysis by NSAIDs, % (n)

НПВС N=368	АЛТ >1 ВПН	АЛТ >2 ВПН	АЛТ >3 ВПН	АЛТ >5 ВПН	Всего
Диклофенак, n=173	12,1 (21)	11,6 (20)	6,9 (12)	2,3 (4)	32,9 (57)
Нимесулид, n=84	14,3 (12)	9,5 (8)	2,4 (2)	2,4 (2)	28,6 (24)
Мелоксикам, n=39	20,5 (8)	2,6 (1)	0 (0)	0 (0)	23,1 (9)
Эторикоксиб, n=22	9,1 (2)	18,2 (4)	9,1 (2)	0 (0)	36,4 (8)
Кеторолак, n=11	36,4 (4)	9,1 (1)	0 (0)	0 (0)	45,5 (5)
Этодин, n=9	22,2 (2)	11,1 (1)	0 (0)	0 (0)	33,3 (3)
Ксефокам, n=5	40,0 (2)	20,0 (1)	0 (0)	0 (0)	60,0 (3)
Дексальгин, n=2	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)	0 (0)	50,0 (1)
Декскетопрофен, n=2	0 (0)	50,0 (1)	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)

Примечание: ВПН – верхний предел нормы.

При одновременном применении НПВС и колхицина в дозе 1 мг в сутки у 3 из 36 пациентов развилась ГТ с уровнем АЛТ более 2 ВПН, при этом диклофенак принимался в дозах от 100 до 200 мг в сутки. При комбинации НПВС и ГКС из 21 случая не выявлено ни одного случая цитолиза, последние применялись пролонгированно либо в/с, либо в/м. Разницы в пропорциях доли ГТ при монотерапии и комбинации НПВС найдено не было ($p>0,05$).

Средняя длительность приема НПВС до развития ГТ составила 13 (8–17) дней. При выписке из клиники синдром цитолиза купирован полностью у более чем половины пациентов – 52,7% ($n=39$), у остальных наметилась тенденция к его нормализации – показатель АЛТ менее 2 ВПН, в случаях, когда уровень АЛТ крови достигал ≥ 3 –5 ВПН.

Гипербилирубинемия наблюдалась у 8 пациентов в группе ГТ, превышала 2 ВПН только в 3 случаях. К выписке у двух пациентов концентрация билирубина крови нормализовалась, у третьего – приблизилась к норме. Клинически значимых проявлений ГТ не отмечалось, кроме желтушности склер, наблюдаемой врачом.

В соответствии с рекомендациями ГТ была оценена как ЛИПП в 7 случаях (5 – диклофенак, 2 – нимесулид), 6 из которых определялись как гепатоцеллюлярный паттерн, 1 – как смешанный. По степени тяжести поражения печени у 3 пациентов была вторая степень, у 4 – первая.

Таблица 4
Характеристика пациентов при монотерапии НПВС, % (n)
Table 4

Characteristics of patients used NSAIDs, % (n)

Параметры	ГТ n=60	Контроль n=168	P
Мужчины	95,0 (57)	93,5 (157)	Ns
Уролитиаз	21,7 (13)	30,4 (51)	Ns
Полиартрит	36,5 (27)	39,9 (142)	Ns
Мочевая кислота $>360 \mu\text{mol/l}$	98,3 (59)	94,6 (159)	Ns
Алкоголь до атаки	56,7 (34)	48,2 (81)	Ns
СРБ \uparrow	63,3 (38)	66,7 (112)	Ns
АГ	83,3 (50)	80,4 (135)	Ns
СД	8,3 (5)	13,7 (23)	Ns
ФП	6,7 (4)	11,9 (20)	Ns
СС	6,7 (4)	13,1 (22)	Ns
Дислипидемия	83,3 (50)	81,5 (137)	Ns
ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	51,7 (31)	60,1 (101)	Ns
Креатинин крови \uparrow	31,7 (19)	32,7 (55)	Ns
СКФ $<60 \text{ ml/min}$	23,3 (14)	35,7 (60)	Ns
НПВС, \uparrow doses	93,3 (56)	59,5 (100)	$p<0,001$
ГУТ	15,0 (9)	10,1 (17)	Ns
Регулярное употребление алкоголя	93,3 (56)	83,8 (141)	Ns

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ГУТ – гипоурикемическая терапия, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, СС – сердечно-сосудистые катастрофы, \uparrow – превышение нормы.

При сравнении пациентов с ГТ и без нее различий по полу не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 1). В то же время пациенты с ГТ были моложе ($p < 0,001$) и характеризовались более ранним началом подагры, чем группа контроля ($p < 0,001$). Разницы не оказалось в длительности применения ПВЛС, по признакам тяжести подагры ($p > 0,05$). В то же время в период атаки повышение концентрации креатинина крови выше нормы чаще встречалось в группе сравнения ($p = 0,021$). Что касается коморбидности, то в группе сравнения также наблюдалось статистически больше пациентов с ССК (32 ИМ и 26 ОНМК) ($p = 0,035$). В то же время развитие ГТ значительно чаще наблюдалось при приеме НПВС в дозах, превышающих средние суточные ($p < 0,001$), и при употреблении алкоголя накануне атаки ($p = 0,012$). Обращает на себя внимание высокий процент неконтролируемой гиперурикемии и низкий – применения гипоурикемической терапии среди пациентов обеих групп. После приведения показателей пола и возраста к сравнимым показателям в группах при монотерапии НПВС риск развития ГТ остался связан лишь с дозами НПВС, превышающими средние суточные ($p < 0,001$; ОШ – 13,1, 95% ДИ 3,59–25,2) (табл. 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование показало, что НПВС традиционно остаются группой ПВЛС, наиболее часто назначаемой врачами амбулаторного звена для купирования ПА, тогда как колхицин и ГКС предлагались в незначительном проценте (4,8% и 1,8%), что, по-видимому, связано с большим опытом применения НПВС и знанием их высокой эффективности при подагре врачами поликлиник, а также относительно невысокой стоимостью. Более 80% назначений НПВС составили диклофенак, нимесулид и мелоксикам, что объяснимо с точки зрения высокой противовоспалительной эффективности двух первых при подагре и относительной безопасностью мелоксикама.

Все случаи ГТ были обусловлены приемом НПВС как в монотерапии, так и их комбинации с другими ПВЛС несмотря на короткий период применения. Среди НПВС мелоксикам показал меньшую ГТ в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом. Общий синдром цитолиза достигал высоких процентов: от одной четверти при применении мелоксикама до 36,4% пациентов при приеме эторикоксиба. Поскольку в предыдущем исследовании пациенты с минимальной гипертрансаминаземией (>1 ВПН АЛТ <2 ВПН) при приеме НПВС нами рассматривалась как группа риска развития ГТ, можно предположить, что при дальнейшем их приеме в тех же дозах более 11 дней имеется высокий риск развития ГТ [12].

Разницы в пропорции ГТ при монотерапии НПВС и одновременном применении 2 НПВС не выявлено, что позволяет врачу в случае сильной боли и воспаления прибегнуть на короткий период (до 3–5 дней) к назначению одного НПВС парентерально, а другого per os, не превышая средних терапевтических доз, хотя целесообразность такого комбинированного назначения НПВС критикуется и предпочтение отдается монотерапии НПВС [1, 2].

В табл. 5 представлены данные LiverTox за январь 2026 г., где собраны все сообщения о гепатотоксичности ЛС, включая лечение ПА [13]. Как видно, диклофенак и нимесулид дают наибольший процент цитолиза, при этом токсичность диклофенака и нимесулида варьирует от повышения трансаминаз до гепатита с желтухой, острой печеночной недостаточности и даже смерти. Полное восстановление функции

Таблица 5
Гепатотоксичность НПВС, по данным LiverTox
Table 5
NSAIDs hepatotoxicity by LiverTox

НПВС	Цитолиз	АЛТ >3 ВПН
Диклофенак	15%	2–4%
Нимесулид	15%	1%
Мелоксикам	7%	1%
Кеторолак	1%	1%
Этодолак	2%	1%

печени занимает от 1 до 3 месяцев после прекращения их приема. При приеме нимесулида описано более 100 случаев гепатитов с желтухой с развитием от 3–5 дней до 6 месяцев от начала приема, латентный период в среднем составил 4 недели. При этом смертность при этих гепатитах достигала 20%. Как и в нашем случае, применение мелоксикама оказалось наиболее безопасным для печени: не зарегистрировано ни одного фатального исхода или острой печеночной недостаточности.

Назначение колхицина в качестве монотерапии среди наших пациентов было безопасным для печени, а при сочетании с диклофенаком ГТ может развиваться при назначении его в суточной дозе свыше 100 мг. Комбинация НПВС и колхицина является наиболее рекомендуемой и рациональной при купировании ПА, если не превышать средние терапевтические дозы НПВС. По данным LiverTox, при применении колхицина, в том числе длительном, синдрома цитолиза не наблюдается, более того, препарат применяется off-label (вне инструкции по применению) для лечения некоторых заболеваний печени (алкогольный гепатит, первичный билиарный цирроз). Высоких доз колхицина рекомендовано избегать, так как они ассоциируются с высокой токсичностью, вовлекая и печень, проявляясь рвотой, диареей, слабостью и метаболическим ацидозом, с последующим развитием рабдомиолиза и полиорганной недостаточностью. Полагают, что синдром цитолиза в этой ситуации связан с рабдомиолизом. Современные схемы применения колхицина при ПА позволяют как добиться клинического эффекта, так и избежать нежелательных реакций [1, 2]. При назначении колхицина у людей преклонного возраста рекомендуется следить за функцией почек и печени, а также помнить об усилении токсических эффектов колхицина при одновременном назначении макролидов, циклоспорина, блокаторов кальциевых каналов и липидоснижающих препаратов.

Как монотерапия ГКС, так и добавление пролонгированных ГКС в/с или в/м к НПВС не дали случаев гепатотоксичности, что свидетельствует о безопасности и вероятном протективном эффекте ГКС в отношении печени. Применение ГКС для лечения ПА, как правило, рассматривается при противопоказаниях к применению НПВП и колхицина или при их неэффективности. При системном назначении ГКС коротким курсом в малых и средних дозах поражений печени и синдрома цитолиза не отмечают, хотя при длительном применении может наблюдаться активация вирусных гепатитов и развитие стеатоза печени, последний быстро проходит после отмены ГКС. Опасность для печени может представлять только пульс-терапия метилпреднизолоном, после которой через 1–6 недель может появиться желтуха с синдромом цитолиза.

В нашем исследовании главным риском развития ГТ у пациентов с ПА стали дозы НПВС выше средних терапевтических, что согласуется с другими исследованиями [3, 6]. Как правило, при ПА назначаются высокие дозы ПВЛС, более того, пациенты самостоятельно превышают их: суточные дозы диклофенака достигали 400 мг в сутки, а нимесулида – 600 мг. При снижении доз НПВС до средних терапевтических или отмене НПВС показатели цитолиза быстро приходили к нормализации, что свидетельствует в пользу дозозависимости среди наблюдаемых нами пациентов с ГТ.

В крупномасштабном исследовании, в котором 17 289 пациентов принимали диклофенак по разным причинам, повышение активности аминотрансфераз более 3 ВПН наблюдалось у 3,1% из них в первые 6 месяцев лечения [14]. Чаще всего диклофенак-индуцированная ГТ развивалась при применении доз от 150 мг в сутки и выше. Нимесулид, так же как и диклофенак, назначался достаточно часто пациентам с подагрой в связи с его высокой эффективностью и хорошей биодоступностью. Исследование, проведенное Traversa G. и коллегами, включившее 400 000 участников, показало, что частота серьезных осложнений со стороны печени при приеме нимесулида достигала 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет, при приеме диклофенака – 39,2, при приеме кеторола – 66,8 и ибупрофена – 44,6. В связи с чем был сделан вывод, что прием нимесулида был ассоциирован с небольшим повышением риска ГТ [15].

Как предполагалось, более высокий процент развития ГТ при применении НПВС среди пациентов с подагрой может объясняться неблагоприятным фоном, обусловленным как коморбидностью (АГ, дислипидемия, ожирение, СД) и гиперурикемией, способствующими развитию МАЖБП, с одной стороны, так и регулярным типом употребления алкоголя, что в целом делает пациентов с подагрой группой высокого риска развития ГТ при назначении им гепатотоксичных ЛС [16]. Что касается гиперурикемии, исследования показывают ее токсическое влияние на гепатоциты и повышение печеночных ферментов крови [17].

В связи с этим при назначении пациентам с подагрой ПВЛС, в особенности НПВС, целесообразно мониторировать показатели функционального состояния печени, особенно при наличии нескольких факторов риска развития ГТ. Интерес представляет возможность оценки риска развития гепатотоксичности в соответствии с химической структурой вещества и предсказанной белковой мишенью в организме пациента. Такая механистическая модель построена Anika Liu и соавторами [18].

При наличии в анамнезе эпизодов ГТ, связанных с приемом НПВС, более рациональный подход должен рассматриваться с назначением альтернативных ПВЛС. В этих случаях колхицин в монотерапии или в комбинациях со средними или минимальными дозами НПВС и ГКС будет наиболее оптимальной опцией как при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, так и в профилактике лекарственных поражений печени. Важным фактором борьбы с обострениями подагры и хроническим системным воспалением при ней, вызванным гиперурикемией, остается рациональная гипоурикемическая терапия.

■ ВЫВОДЫ

1. При купировании ПА колхицин и ГКС в монотерапии не вызывали ГТ.
2. Мелоксикам показал статистически меньшую ГТ в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом при назначении пациентам с ПА.

3. Комбинации НПВС с пролонгированными ГКС внутрисуставно и внутримышечно не дали случаев ГТ, в то время как комбинации диклофенака с колхицином привели к развитию ГТ за счет превышения средних суточных доз диклофенака.
 4. Комбинации 2 НПВС в средних терапевтических дозах длительностью 3–5 дней сопровождались развитием ГТ в сравнимой пропорции при монотерапии НПВС.
 5. Случаи ГТ отличались асимптоматичностью, транзиторностью, чаще минимальной, чем умеренной, тяжестью. Семь случаев ЛИПП (5 при приеме диклофенака, 2 – нимесулида) имели благоприятную динамику.
 6. Риск развития ГТ при лечении ПА ассоциировался с превышением средних терапевтических доз НПВС.
 7. Пациентов с подагрой можно рассматривать как группу высокого риска по ГТ при назначении им гепатотоксичных ЛС.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
2. Fitzgerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):879–895. doi: 10.1002/art.41247
3. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42:481–9. doi: 10.1002/hep.20800
4. Schmeltzer P.A., Kosinski A.S., Kleiner D.E., et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver International.* 2016;36(4):603–609. doi: 10.1111/liv.13032
5. Kuo C.F., Yu K.H., Luo S.F. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):466–71. doi: 10.3109/03009741003742797
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury. *J of Hepatology.* 2019;30:1–40. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259
7. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., et al. AGA Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):878–898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259
8. *Clinical Guide «Diagnostic and treatment of patients (adult population) with liver diseases» (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2025 № 185).* Minzdrav.gov.by
9. Wallace S., Robinson H., Masi A., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20:895–900. doi: 10.1002/art.1780200320
10. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Med. Sci.* 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
11. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Reserch.* 2012;64(10):1447–1461. doi: 10.1002/acr.21773
12. Mikhnevich E., Pavlovich T., Rayeuneva T., et al. Risk of Drug Induced Liver Injury to NSAIDs in patients with gout. *Ann Rheum. Dis.* 2018; (suppl.2) AB1024. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3130>
13. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Livertox.nih.gov
14. Laine L., Goldkind L., Curtis S.P., et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *AJG.* 2009;104:356–62. doi: 10.1038/ajg.2008.149
15. Traversa G., Bianchi C., da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003;327(7405):18–22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18
16. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A. et al. Drug-induced Liver Injury in the Context of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;48(9):892–913. doi: 10.1111/apt.14952
17. Deb S., Sakharkar P. A Population Based Study of Liver Function amongst Adults with Hyperuricemia and Gout in the United States. *Diseases.* 9:61. doi: org/10.3390/diseases9030061
18. Liu A., Walter M., Wright P. et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. *Biol Direct.* 2021;16(1):6. doi: 10.1186/s13062-020-00285-0

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.006>
УДК 616.34-006.6-036.22:616-092(476.2)



Гринкевич М.В.✉, Чернякова Ю.В., Кутенко Я.А.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Клинико-патофизиологический анализ заболеваемости раком ободочной кишки (С18) в Гомельской области: роль эндогенных и экзогенных факторов в патогенезе

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 – Чернякова Ю.В.; сбор и анализ литературных источников, оформление работы – Кутенко Я.А. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Подана: 25.03.2026

Принята: 12.05.2026

Контакты: msanina17@mail.ru

Резюме

Введение. Рак ободочной кишки является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности в мире, что определяет необходимость углубленного изучения его патогенетических механизмов и региональных особенностей.

Цель. Провести клинико-патофизиологический анализ заболеваемости раком ободочной кишки у жителей Гомельской области за период 2020–2025 гг., оценив роль эндогенных и экзогенных факторов в патогенезе.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 755 случаев рака ободочной кишки (С18) в Гомельской области за период с 2020 по 2025 год. Изучены данные о возрасте и поле пациентов, локализации первичной опухоли, стадии (TNM), морфологической структуре и методах лечения. Статистический анализ проведен с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. Установлено, что медиана возраста пациентов составила 63,2 года. Женщины (52,8%) преобладали над мужчинами (47,2%). Наиболее частой локализацией была сигмовидная кишка (С187, 27,4%), за ней следовали слепая кишка (С180, 24,1%) и восходящая ободочная кишка (С182, 17,5%). В 62,3% случаев опухоль диагностирована на поздних стадиях (III–IV). Доля пациентов с муцинозным типом аденокарциномы (С8480/3) составила 12,7%. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с I стадией составил 87,3%, тогда как при IV стадии – 22,5%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высоком удельном весе поздних стадий заболевания, что указывает на недостаточную эффективность ранней диагностики. Выявленная возрастная и локализационная структура заболеваемости отражает роль как эндогенных (генетических, возрастных, ассоциированных с хроническим воспалением), так и экзогенных (диетических, экологических) факторов в патогенезе рака ободочной кишки в Гомельской области, что диктует необходимость совершенствования программ скрининга и профилактики.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, патогенез, факторы риска, стадия заболевания, морфология, Гомельская область

Grinkevich M.✉, Chernyakova Yu., Kutenko Ya.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Clinical and Pathophysiological Analysis of Colon Cancer (C18) Incidence in the Gomel Region: the Role of Endogenous and Exogenous Factors in Pathogenesis

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 – Chernyakova Yu.; literature search and analysis, manuscript preparation – Kutenko Ya. All authors approved the final version of the manuscript prior to submission.

Submitted: 25.03.2026

Accepted: 12.05.2026

Contacts: msanina17@mail.ru

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide, which determines the need for in-depth study of its pathogenetic mechanisms and regional characteristics.

Purpose. To conduct a clinical and pathophysiological analysis of colon cancer incidence in the Gomel region for the period 2020–2025, assessing the role of endogenous and exogenous factors in pathogenesis.

Materials and methods. A retrospective analysis of 755 cases of colon cancer (C18) in the Gomel region for the period from 2020 to 2025 was performed. Data on patient age and gender, primary tumor localization, stage (TNM), morphological structure, and treatment methods were studied. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26.0.

Results. The median age of patients was 63.2 years. Women (52.8%) predominated over men (47.2%). The most common localization was the sigmoid colon (C187, 27.4%), followed by the cecum (C180, 24.1%) and the ascending colon (C182, 17.5%). In 62.3% of cases, the tumor was diagnosed at a late stage (III–IV). The proportion of patients with the mucinous type of adenocarcinoma (C8480/3) was 12.7%. The 5-year survival rate for patients with stage I was 87.3%, while for stage IV it was 22.5%.

Conclusion. The obtained data indicate a high proportion of late-stage disease, which points to the insufficient effectiveness of early diagnosis. The identified age and localization structure of morbidity reflects the role of both endogenous (genetic, age, chronic inflammation-associated) and exogenous (dietary, environmental) factors in the pathogenesis of CRC in the Gomel region, dictating the need to improve screening and prevention programs.

Keywords: colon cancer, pathogenesis, risk factors, disease stage, morphology, Gomel region

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак ободочной кишки остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь [1, 2]. С позиций

патофизиологии рак ободочной кишки является классической моделью мультифакториального заболевания, в основе которого лежит сложное взаимодействие эндогенных (генетическая предрасположенность, возраст, пол, хроническое воспаление) и экзогенных (диетические привычки, курение, физическая активность, экологическая обстановка) факторов, приводящее к каскаду мутаций в генах-онкосупрессорах и протоонкогенах [3, 13].

Особое место среди эндогенных факторов риска занимают хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит и болезнь Крона, течение которых сопровождается персистирующим воспалением слизистой оболочки и достоверно повышает риск развития колоректального рака [1, 14]. Патоморфоз ВЗК, наблюдаемый в последние десятилетия, а также увеличение распространенности этих заболеваний в странах с переходной экономикой [3, 22] делают актуальным изучение их роли в канцерогенезе на региональном уровне. Гомельская область как регион, подвергшийся значительному антропогенному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС, представляет особый интерес для изучения региональных особенностей канцерогенеза [3, 11]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении рака ободочной кишки, сохраняется высокий удельный вес пациентов, у которых заболевание выявляется на поздних стадиях, что резко ухудшает прогноз и требует детального анализа причин этого явления [4, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести клиничко-патофизиологический анализ заболеваемости раком ободочной кишки у жителей Гомельской области за период 2020–2025 гг., оценив роль эндогенных и экзогенных факторов в патогенезе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

Проведено ретроспективное поперечное исследование с включением 755 пациентов, находившихся на диспансерном учете в учреждениях здравоохранения Гомельской области с диагнозом злокачественного новообразования ободочной кишки (коды по МКБ-10: C18.0 – C18.9). Временной период исследования составил 5 лет (2020–2025 гг.). Критерии включения: верифицированный диагноз рака ободочной кишки (C18), наличие полной клинической информации в базе данных. Критерии исключения: отсутствие первичной локализации в ободочной кишке, отказ пациента от предоставления данных.

Методы исследования

Анализировались следующие данные: возраст и пол пациентов, локализация первичной опухоли (по кодам МКБ-10), стадия заболевания (TNM) на момент первичной диагностики, морфологическая форма рака (в соответствии с классификацией ВОЗ), характер проведенного лечения (оперативное, комбинированное, паллиативное) [17, 18, 25]. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана – Мейера [4].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0. Применялись методы описательной

статистики ($M \pm \sigma$, медиана), χ^2 -критерий Пирсона для анализа качественных признаков, t-критерий Стьюдента для количественных. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$ [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и локализационные характеристики

Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 63,2 года (IQR: 55–71). Женщины преобладали в структуре заболевших: 52,8% (399 случаев) против 47,2% (356 случаев) мужчин [11]. Наиболее частой локализацией рака ободочной кишки была сигмовидная кишка (C187) – 27,4% случаев, за ней следовали слепая кишка (C180, 24,1%) и восходящая ободочная кишка (C182, 17,5%) [5, 6]. Реже всего поражалась ободочная кишка неуточненной локализации (C189, 2,1%) (табл. 1).

Стадия и морфология заболевания

Анализ стадийности выявил, что в 62,3% случаев (471 пациент) рак ободочной кишки диагностирован на III–IV стадиях. Доля пациентов с I стадией составила лишь 13,2% (100 случаев) [4]. Гистологическая структура опухолей была представлена преимущественно аденокарциномой различной степени дифференцировки (92,1% случаев). Обращало на себя внимание наличие муцинозного типа аденокарциномы (C8480/3) [9], доля которого составила 12,7% (96 пациентов), а также низкодифференцированных форм (G3, G4) – 15,8% (табл. 2).

Показатели выживаемости

Пятилетняя выживаемость (по методу Каплана – Мейера) для пациентов с I стадией заболевания составила 87,3% (95% ДИ: 81,2–92,1%). Наблюдалось прогрессивное снижение этого показателя с увеличением стадии: для II стадии – 74,5% (95% ДИ: 67,4–80,2%), III стадии – 49,8% (95% ДИ: 43,7–55,5%), IV стадии – 22,5% (95% ДИ: 16,3–28,9%) [4].

Таблица 1
Распределение пациентов по локализации первичной опухоли (C18)

Table 1
Distribution of patients by primary tumor localization (C18)

Локализация (код по МКБ-10)	Количество пациентов (n=755)	Процент от общего числа
Слепая кишка (C180)	182	24,1
Аппендикс (C181)	12	1,6
Восходящая ободочная кишка (C182)	132	17,5
Печеночный изгиб (C183)	52	6,9
Поперечная ободочная кишка (C184)	89	11,8
Селезеночный изгиб (C185)	49	6,5
Нисходящая ободочная кишка (C186)	41	5,4
Сигмовидная кишка (C187)	207	27,4
Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C188)	15	2,0
Ободочная кишка, неуточненная локализация (C189)	16	2,1

Таблица 2
Распределение пациентов по стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли
Table 2

Distribution of patients by disease stage and tumor differentiation grade

Параметр	Категория	Количество пациентов (n=755)	Процент от общего числа
Стадия (TNM)	I стадия	100	13,2
	II стадия	184	24,4
	III стадия	267	35,4
	IV стадия	204	27,0
Степень дифференцировки	G1 (высокая)	112	14,8
	G2 (умеренная)	444	58,8
	G3–G4 (низкая/недифференцированная)	119	15,8
	Не указана	80	10,6

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют ряд важных клинико-патофизиологических закономерностей, характерных для рака ободочной кишки в Гомельской области. Выявленное преобладание женщин (52,8%) согласуется с мировыми тенденциями, отражая, возможно, влияние половых гормонов на процессы пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки [1, 11]. Медиана возраста 63,2 года подтверждает общеизвестный факт о том, что рак ободочной кишки является заболеванием преимущественно пожилых людей, что связано с накоплением соматических мутаций в эпителии с возрастом [2, 3].

Особого внимания заслуживает роль хронического воспаления как важнейшего эндогенного фактора риска. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что пациенты с длительно существующими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) имеют значительно более высокий риск развития колоректального рака [1, 14]. При этом патоморфоз ВЗК, выражающийся в изменении структуры воспалительного процесса и нарастании числа агрессивных форм, может дополнительно влиять на канцерогенез [13, 14]. В Гомельской области, как и в целом по республике, отмечается рост распространенности ВЗК [2, 4], что требует активного скрининга данной когорты пациентов [3, 22].

Преимущественная локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (сигмовидная кишка – 27,4%) и в слепой кишке (24,1%) может отражать различные механизмы канцерогенеза [5, 6]. Левые локализации чаще ассоциированы с диетическими факторами и процессом формирования каловых масс, тогда как правые – с мутациями в генах репарации ДНК и развитием муцинозных форм, что подтверждается выявленной долей муцинозного рака (12,7%) [9, 16].

Крайне тревожным фактом является выявление 62,3% случаев на III–IV стадиях. С патофизиологической точки зрения, это свидетельствует о недостаточной эффективности программ скрининга и онконастороженности, что приводит к пропуску ранних, потенциально излечимых стадий (аденома, карцинома *in situ*) и реализации классического аденома-карциномного каскада [12, 13]. Низкая 5-летняя выживаемость при IV стадии (22,5%) по сравнению с I стадией (87,3%) является прямым следствием запущенности процесса и развития метастазов, что лишним раз подчеркивает критическую важность ранней диагностики [4].

Выявленная доля низкодифференцированных (G3–G4) и муцинозных аденокарцином (12,7%) указывает на наличие форм с высоким злокачественным потенциалом, требующих особых терапевтических подходов и являющихся дополнительным фактором неблагоприятного прогноза [9, 19]. Учитывая наличие в регионе экологических факторов, способных модулировать течение воспалительных процессов и влиять на частоту мутаций [3, 10], необходим дальнейший углубленный анализ взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов в канцерогенезе рака ободочной кишки.

■ ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с раком ободочной кишки в Гомельской области преобладают лица старше 60 лет (медиана возраста 63,2 года) и женщины (52,8%) [1, 11]. Наиболее частой локализацией является сигмовидная (27,4%) и слепая кишка (24,1%) [5, 6].
2. Выявлен высокий удельный вес поздних стадий заболевания: 62,3% пациентов диагностированы на III–IV стадиях, что указывает на недостаточную эффективность ранней диагностики и является ключевым фактором, снижающим выживаемость (с 87,3% при I стадии до 22,5% при IV стадии) [4].
3. Структура локализации и морфологии опухолей (доля муцинозного рака – 12,7%, низкодифференцированных форм – 15,8%) отражает роль как эндогенных (генетических, возрастных, ассоциированных с хроническим воспалением), так и экзогенных (диетических, экологических) факторов в патогенезе заболевания [1, 9, 13].
4. Полученные данные обосновывают необходимость совершенствования скрининговых программ (включая иммунохимический тест на скрытую кровь и колоноскопию) в группах риска, в том числе среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, а также разработки региональных программ профилактики рака ободочной кишки в Гомельской области [12–14].

■ ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers*. 2024;16(8):1530. doi: 10.3390/cancers16081530
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72:338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today> [Accessed 24 April 2026].
4. Jiang Y, Yuan H, Li Z, et al. Global pattern and trends of colorectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data. *Cancer Biol Med*. 2021;19(2):175–186. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0634
5. Bourakkadi Idrissi M, El Bouhaddouti H, Mouagit O, et al. Left-Sided Colon Cancer and Right-Sided Colon Cancer: Are They the Same Cancer or Two Different Entities? *Cureus*. 2023;15(4):e37563. doi: 10.7759/cureus.37563
6. Yanova M, Maltseva D, Tonevitsky A. Sidedness matters: single-cell perspectives on left-and right-sided colorectal cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1720996. doi: 10.3389/fcell.2025.1720996
7. Kim Y, Kim MK, Lee S. A comparative genomic analysis of left-and right-sided colon cancer using real-world data from the AACR project GENIE BPC dataset. *Am J Cancer Res*. 2025;15(9):4182.
8. Waldstein S, Spengler M, Pinchuk IV, Yee NS. Impact of Colorectal Cancer Sidedness and Location on Therapy and Clinical Outcomes: Role of Blood-Based Biopsy for Personalized Treatment. *J Pers Med*. 2023;13(7):1114. doi: 10.3390/jpm13071114
9. Molina-Cerrillo J, San Román M, Pozas J, et al. BRAF mutated colorectal cancer: New treatment approaches. *Cancers*. 2020;12(6):1571. doi: 10.3390/cancers12061571
10. Roberto M, Arrivi G, Lo Bianco F, et al. Evaluation of prognostic factors for survival in transverse colon cancer. *Cancers*. 2020;12(9):2457. doi: 10.3390/cancers12092457
11. Abe S, Kawai K, Nozawa H, et al. Clinical impact of primary tumor sidedness and sex on unresectable post-recurrence survival in resected pathological stage II–III colorectal cancers: a nationwide multicenter retrospective study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):486. doi: 10.1186/s12885-022-09615-z

12. Seretis F, Panagaki A, Seretis C, et al. Complete Mesocolic Excision for Colon Cancer: Insight into Potential Mechanisms of Oncologic Benefit. *Cancers*. 2025;17(16):2719. doi: 10.3390/cancers17162719
13. Kowalska MK, El-Mallul A, Lubojańska JE, et al. Molecular Basis, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies in Colorectal Cancer- Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(19):9520. doi: 10.3390/ijms26199520
14. Ismaili N. The New Horizon for Non-Metastatic dMMR Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Adjuvant Chemoimmunotherapy and Neoadjuvant Immunotherapy Revolution. *Gastroenterology Insights*. 2025;16(4):43. doi: 10.3390/gastroent16040043
15. Mangone L, Pinto C, Mancuso P, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health*. 2021;21(1):906. doi: 10.1186/s12889-021-10746-4
16. Song S, Wang J, Zhou H, et al. Poorer Survival in Patients with Cecum Cancer Compared with Sigmoid Colon Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2022;59(1):45. doi: 10.3390/medicina59010045
17. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Karachun A.M., et al. D2 and D3 lymph node dissection for colon cancer. *Journal: Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2024;7(7):25–35. doi: 10.17116/hirurgia202407125
18. Balaban V.V., Mutyk M.G., Bondarenko N.V., et al. Comparison of short-term outcomes OF D2 and D3 lymph nodes dissection for colon cancer. *Surgery and Oncology*. 2024;14(1):51–61. doi: 10.17650/2949-5857-2024-14-1-51-61
19. Ivanova A.K., Orlova R.V., Raskin G.A., Kutukova S.I. Optimization of the tactics of adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer taking into account clinical and morphological characteristics. *Pharmateca*. 2021;28(7). doi: 10.18565/pharmateca.2021.7.87-94
20. Kulushev V.M., Bagatelia Z.A., Grekov D.N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. *Oncology. P.A. Gertzen journal*. 2025;14(5):19–25. doi: 10.17116/onkolog20251405119
21. Ognerubov N.A., Antipova T.S., Ognerubova M.A. Isolated splenic metastases from colon cancer: clinical observations. *Modern oncology*. 2021;23(1):162–166. doi: 10.26442/18151434.2021.1.200750
22. Zeynalova N.H. Incidence and mortality of colon cancer in the Republic of Azerbaijan in 2022. *Volga region oncology bulletin*. 2023;14(3):71–75. doi: 10.32000/2078-1466-2023-3-71-75
23. Zavrazhnov A.A., Solovyov I.A., Pavelec K.V., et al. A case of successful multi-stage surgical treatment of sigmoid colon cancer complicated by supragenetic ruptures of the colon wall away from the tumor. *Bulletin of the N.I. Pirogov national medical and surgical center*. 2022;17(3):148–149. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_148
24. Kulushev V.M., Ryabov A.B., Bagatelia Z.A., et al. The impact of comorbidity on the risk of postoperative complications in patients with colon cancer. *Moscow surgical journal*. 2025(4):94–101. doi: 10.17238/2072-3180-2025-4-94-101
25. Korolev P.A., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., et al. Multivisceral resections in the treatment of colon cancer. *Oncology. P.A. Gertzen journal*. 2018;7(4):46–51. doi: 10.17116/onkolog20187446



Беридзе Р.М.^{1,2}✉, Романова И.С.³, Гунич С.В.⁴, Кулешов Н.В.⁴, Версоцкий А.Г.⁴

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная клиническая психиатрическая больница, Гомель, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

⁴ 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Мониторинг синдрома отмены алкоголя в условиях ОАРИТ: критический обзор классических шкал

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Беридзе Р.М.; концепция и дизайн исследования – Романова И.С.; анализ полученных данных, редактирование – Гунич С.В., Кулешов Н.В., Версоцкий А.Г.

Подана: 30.03.2026

Принята: 12.05.2026

Контакты: renat.beridze@mail.ru

Резюме

В данной статье представлен системный сравнительный анализ наиболее распространенных в мировой клинической практике шкал, применяемых для диагностики и оценки тяжести алкогольного делирия и синдрома отмены алкоголя в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. В работе суммированы ключевые противоречия между потребностью в объективном мониторинге и реальными возможностями существующих шкал в условиях седации и респираторной поддержки. Сделан вывод о том, что на текущем этапе в мировой практике отсутствует универсальный инструмент, который бы одновременно обеспечивал высокую скорость оценки, учитывал вегетативный резонанс и был бы валидирован для пациентов с различным уровнем сознания. Проведенный анализ закладывает методологическую базу для дальнейшей адаптации и оптимизации протоколов ведения пациентов с алкогольным делирием в отечественной системе здравоохранения.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, алкогольный делирий, шкала CIWA-Ar, шкала AWS

Beridze R.^{1,2}✉, Romanova I.³, Gunich S.⁴, Kuleshov N.⁴, Versotsky A.⁴

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital, Gomel, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

Monitoring Alcohol Withdrawal Syndrome in the Intensive Care Unit (ICU): a Critical Review of Classical Scales

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: material collection, processing, writing, and editing – Beridze R.; study concept and design – Romanova I.; data analysis, and editing – Gunich S., Kuleshov N., Versotsky A.

Submitted: 30.03.2026

Accepted: 12.05.2026

Contacts: renat.beridze@mail.ru

Abstract

This article presents a systematic comparative analysis of the most widely used scales in clinical practice worldwide for the diagnosis and assessment of delirium tremens and alcohol withdrawal syndrome (AWS) in intensive care units (ICUs). The paper summarizes the key contradictions between the need for objective monitoring and the actual capabilities of existing scales under sedation and respiratory support. It concludes that, at the current stage, global practice lacks a universal tool that simultaneously ensures rapid assessment, takes autonomic resonance into account, and is validated for patients with varying levels of consciousness. This analysis provides a methodological basis for the further adaptation and optimization of protocols for managing patients with delirium tremens in the Russian healthcare system.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, delirium tremens, CIWA-Ar scale, AWS scale

Синдром отмены алкоголя (COA) и его наиболее тяжелое проявление – алкогольный делирий (АлД, delirium tremens) остаются одной из наиболее сложных и прогностически неблагоприятных проблем в практике интенсивной терапии. Согласно современным эпидемиологическим данным, от 8% до 40% пациентов, госпитализированных в отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) по общим профилям, имеют сопутствующий риск развития COA, что ассоциировано с увеличением длительности пребывания в стационаре, ростом частоты инфекционных осложнений и повышением летальности до 5–15% при отсутствии адекватного мониторинга [1, 2]. Данные факторы ведут к увеличению экономического бремени заболевания посредством более длительного количества койко-дней, стоимости лекарственных препаратов, лабораторных и диагностических инструментов, работы медицинского персонала, утраты работоспособности пациентов. В 2024 году в США распространенность расстройств, связанных с употреблением алкоголя, составила

11,2%; было установлено, что среди стационарных пациентов этот показатель составил от 11% до 32% [3]. По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами за последние 5 лет (2020–2024 годы) распределялась следующим образом [4]: общее число выявленных случаев в год находится в пределах 12–14 тысяч, однако по сравнению с показателями за предыдущие 10 лет актуальная цифра снизилась на 32,15% (в 2014 году – 20 463 случая, в 2024 году – 13 885). Лидирующие области по наибольшему выявлению случаев алкоголизма и алкогольных психозов – Гомельская (2486 случаев за 2024 год) и Брестская (2178 случаев за 2024 год).

Патофизиологический каскад алкогольного делирия базируется на классической модели нарушения нейромедиаторного гомеостаза: хроническая супрессия рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и компенсаторная гиперрегуляция NMDA-рецепторов глутамата. Внезапное прекращение поступления этанола приводит к «глутаматному шторму» и симпатoadреналовой гиперактивации, что клинически проявляется вегетативной бурей, психомоторным возбуждением и когнитивной дезорганизацией [5, 6].

Центральным звеном терапии СОА в ОАРИТ является концепция «терапия, инициируемая симптомами» (Symptom-Triggered Therapy, STT), которая, согласно рекомендациям American Society of Addiction Medicine (ASAM) и актуальным протоколам PADIS (Pain, Agitation, Delirium, Immobility, and Sleep disruption), обладает доказанным преимуществом перед фиксированными схемами введения бензодиазепинов [7, 8]. Однако эффективность STT-протоколов напрямую детерминирована точностью и валидностью используемого инструмента оценки.

На сегодняшний день «золотым стандартом» оценки тяжести СОА признана шкала CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised) [9]. Несмотря на высокую чувствительность, CIWA-Ar обладает критическим ограничением в условиях ОАРИТ: она в значительной степени опирается на субъективные жалобы пациента (тошнота, головная боль, галлюцинации), что делает ее неприменимой у пациентов, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при нарушении вербального контакта или на фоне седации [10]. Альтернативные инструменты, такие как AWS (Alcohol Withdrawal Scale), делают упор на объективные вегетативные признаки (ЧСС, АД, температура), однако часто демонстрируют низкую специфичность у пациентов с сепсисом или политравмой, где гемодинамическая нестабильность может быть ложно интерпретирована как прогрессия абстиненции [11].

Дополнительную сложность вносит необходимость дифференциальной диагностики между алкогольным делирием и «общим» делирием в ОАРИТ, для чего традиционно применяются шкалы CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) и DRS-R-98 (Delirium Rating Scale-Revised-98) [12, 13]. Однако ни один из вышеупомянутых инструментов по отдельности не позволяет одновременно решать три задачи: 1) точную диагностику алкогольного генеза психоза; 2) количественную оценку тяжести для титрования доз бензодиазепинов; 3) обеспечение безопасности пациента через контроль глубины седации.

Несмотря на многообразие существующих диагностических подходов, в современной реаниматологии по-прежнему отсутствует универсальный и оптимальный инструмент, позволяющий проводить оперативную и критическую оценку тяжести

алкогольного делирия у пациентов в критических состояниях. Дефицит стандартизированного алгоритма, адаптированного к специфике ОАРИТ (наличие седации, ИВЛ, когнитивного дефицита), диктует необходимость комплексного анализа мирового опыта и последующей системной адаптации наиболее валидных международных инструментов к условиям отечественного здравоохранения и действующим клиническим протоколам.

Международные шкалы для оценки тяжести алкогольного делирия в основном ориентированы на мониторинг симптомов делирия в целом, включая случаи, связанные с абстиненцией алкоголя. Наиболее признанными являются шкалы, разработанные для психиатрической практики и интенсивной терапии:

- Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R-98): шкала состоит из 16 пунктов (3 диагностических и 13 для оценки тяжести), баллы от 0 до 3 по каждому. Сумма по 13 пунктам определяет тяжесть; используется для мониторинга алкогольного делирия;
- Confusion Assessment Method (CAM): стандарт для скрининга делирия, включает 4 ключевых критерия; дополняется шкалами тяжести для количественной оценки. Отдельно выделяются шкалы для алкогольной абстиненции, которые оценивают риск и тяжесть синдрома отмены, предшествующего делирию:
- CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised): 10 пунктов (тремор, тревога, потливость и др.), баллы >15–20 указывают на высокий риск делирия;
- AWS (Alcohol Withdrawal Scale): альтернатива CIWA-Ar для несотрудничающих пациентов.

Относительно новая шкала для оценки тяжести делирия – DEL-S (Delirium Severity Scale): краткая (0–13 баллов) и полная (0–21 балл) версии для оценки тяжести, показавшие высокую надежность.

Сравнительная таблица международных шкал оценки тяжести СОА
Comparative table of international scales for assessing the severity of AWS

Шкала	Преимущества	Недостатки
Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R-98)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокая феноменологическая чувствительность (признана одним из наиболее чувствительных инструментов для выявления различных клинических фенотипов делирия, включая гипоактивную форму) [14]. 2. Возможность количественного мониторинга (наличие суммарного балла тяжести (Severity Score), что позволяет объективизировать эффективность проводимой фармакотерапии) [15]. 3. Дифференциально-диагностический потенциал (позволяет с высокой точностью отличить делирий от деменции, что актуально для пациентов пожилого возраста в ОАРИТ, имеющих исходный когнитивный дефицит) [16]. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокие временные затраты и трудоемкость (полная оценка занимает от 10 до 20 минут и требует сбора информации из нескольких источников (наблюдение, медицинская документация, интервью с родственниками)) [14]. 2. Необходимость специальной подготовки персонала. 3. Зависимость от вербального контакта (оценка ряда пунктов (например, особенности мышления, галлюцинации, ориентация) значительно затруднена у пациентов на аппарате ИВЛ). 4. Snapshot effect (однократная оценка по DRS-R-98 может не отражать реальной тяжести состояния в течение суток, если она проводится в «светлый промежуток») [14].

Окончание таблицы

Шкала	Преимущества	Недостатки
Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Валидация для невербальных пациентов (возможность проведения оценки у пациентов, находящихся на ИВЛ) [12]. 2. Высокая диагностическая точность (высокая чувствительность (около 80%) и специфичность (около 96%) метода при его применении как врачами, так и средним медицинским персоналом) [17, 18]. 3. Лаконичность и скорость (процедура оценки занимает от 2 до 5 минут, что позволяет интегрировать ее в рутинный чек-лист) [19] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Бинарный результат (отсутствие оценки тяжести, результат «делирий есть» или «делирия нет») [20]. 2. Зависимость от уровня седации (не может быть применена у пациентов, находящихся в состоянии глубокой седации или комы (RASS-4/-5)) [21]. 3. Риск ложноотрицательных результатов при гипоактивном делирии [22]. 4. Сложность дифференциации при алкогольном генезе (CAM-ICU не учитывает специфические вегетативные проявления, характерные для синдрома отмены алкоголя)
Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised (CIWA-Ar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение медикаментозной нагрузки (позволяет титровать дозы бензодиазепинов в соответствии с реальными потребностями пациента) [10]. 2. Профилактика тяжелых форм СОА (позволяет клиницистам выявлять прогрессию абстиненции на ранних стадиях, своевременно интенсифицируя терапию и предотвращая переход в полноценный алкогольный делирий или эпилептический статус) [7] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Критическая зависимость от вербального контакта. 2. Низкая специфичность у пациентов в критических состояниях (многие параметры шкалы (тахикардия, потливость, тошнота, тревога) не являются специфичными для СОА и могут быть вызваны сепсисом, болевым синдромом, гиповолемией или дыхательной недостаточностью) [24]. 3. Трудоемкость и риск субъективизма. 4. Отсутствие вегетативных параметров в оценке
Alcohol Withdrawal Scale (AWS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Объективность и независимость от вербального статуса (шкала применима у пациентов с нарушением сознания, находящихся на аппарате ИВЛ или имеющих когнитивный дефицит, так как большинство параметров оценивается врачом визуально или на основе данных мониторинга) [26]. 2. Фокус на вегетативной гиперактивности (позволяет клиницисту точно фиксировать начало вегетативной декомпенсации и своевременно иницировать седативную терапию для предотвращения делирия) [25]. 3. Простота и высокая скорость оценки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Низкая специфичность в критических состояниях (тахикардия, гипертензия, лихорадка и тахипноз в ОАРПТ могут быть вызваны сепсисом, болевым синдромом, гиповолемией или синдромом полиорганной недостаточности. AWS не позволяет дифференцировать эти состояния от СОА) [23, 27]. 2. Игнорирование когнитивных и аффективных аспектов (может упускать ранние признаки психотической дезорганизации, тревоги и когнитивной спутанности, которые не всегда коррелируют с тяжестью физических симптомов) [28]. 3. Зависимость от сопутствующей терапии (использование бета-блокаторов, антагонистов кальция или предшествующая седация (пропофол, дексметомидин) маскируют основные физиологические параметры шкалы AWS, делая итоговый балл нерелевантным) [27]
Delirium Severity Scale (DEL-S)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокая чувствительность к изменениям (позволяет фиксировать даже незначительные улучшения или ухудшения в психическом статусе пациента, которые не меняют его диагностический статус, но имеют клиническое значение для коррекции доз седатиков или антипсихотиков) [29]. 2. Дифференциация подтипов делирия (эффективно помогает в разделении гиперактивного, гипоактивного и смешанного подтипов делирия, что определяет различную тактику ведения пациентов в критических состояниях) [30]. 3. Корреляция с прогнозом (высокий балл по DEL-S в первые сутки пребывания в ОАРПТ является независимым предиктором длительной вентиляции легких и повышенной 30-дневной летальности) [31] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вербальная зависимость и ограничения ИВЛ (у интубированных пациентов в ОАРПТ оценка таких доменов, как «бессвязность речи» или «дезориентация», становится крайне затруднительной или невозможной, что снижает валидность итогового балла) [32]. 2. Трудоемкость и время оценки (требует больше времени, чем скрининг по CAM-ICU, что создает барьеры для внедрения шкалы в качестве рутинного инструмента «у постели больного») [33]. 3. Субъективность и межоператорская вариабельность (оценка степени выраженности галлюцинаций или мышления требует определенного уровня психиатрической подготовки) [30]. 4. Отсутствие фокуса на специфике СОА (DEL-S оценивает общую тяжесть делирия, но не учитывает вегетативные маркеры (тахикардия, тремор), специфичные для алкогольного генеза, что делает ее недостаточной для управления терапией при алкогольном делирии)

Сравнительная характеристика каждой шкалы с оценкой преимуществ и недостатков при использовании в ОАРИТ представлена в таблице.

На основании сравнительного анализа шкала CIWA-Ar представляется наиболее целесообразной для оценки тяжести алкогольного делирия и определения тактики симптоматически-иницированной терапии бензодиазепинами, так как ее применение позволяет минимизировать дозы седатиков и сократить сроки пребывания пациента в ОАРИТ. Тем не менее, применение CIWA-Ar в условиях интенсивной терапии сопряжено с двумя существенными ограничениями: во-первых, шкала не интегрирует оценку объективных вегетативных параметров (в отличие от AWS), а во-вторых, неприменима у пациентов с нарушенным вербальным контактом. Для мониторинга динамики заболевания и оценки его общего течения более адекватной представляется шкала DRS-R-98.

В соответствии с действующим клиническим протоколом Республики Беларусь № 99 от 23.08.2021 «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях», диазепам выступает в качестве препарата первой линии терапии. Проведенный критический анализ существующих инструментов для оценки синдрома отмены алкоголя и делирия (CIWA-Ar, AWS, DRS-R-98, CAM-ICU, DEL-S) в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии выявил значительные ограничения, касающиеся как объективизации симптомов у неконтактных пациентов, так и безопасности фармакотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marc A. Schuckit. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med*. 2014;371(22):2109–13. doi: 10.1056/NEJMr1407298
2. Kyle J. Schmidt, Mitesh R. Doshi, et al. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(5):389–401. doi: 10.1177/1060028016629161
3. *Alcohol withdrawal: Epidemiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/alcohol-withdrawal-epidemiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>
4. *The National Statistical Committee of the Republic of Belarus*. Available at: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravoohraneniye_2/godovye-dannye/?special_version=Y
5. Boris Tabakoff, Paula L. Hoffman. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;113:20–37. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.009
6. Antonio Mirijello, Cristina D'Angelo, et al. Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Drugs*. 2015;75:353–365. doi: 10.1007/s40265-015-0358-1
7. Michael F. Mayo-Smith, Lee H. Beecher, et al. Management of Alcohol Withdrawal Delirium. An Evidence-Based Practice Guideline. *Arch Intern Med*. 2004;164:1405–1412. doi: 10.1001/archinte.164.13.1405
8. Devlin John W., Skrobik Yoanna, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018;46(9):825–873. doi: 10.1097/CMM.00000000000003299
9. John T. Sullivan, Kathy Sykora, et al. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction*. 1989;84(11):1353–1357. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x
10. Jean-Bernard Daeppen, Pascal Gache, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepines for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1117–21. doi: 10.1001/archinte.162.10.1117
11. Thomas R. Kosten, Patrick G. O'Connor. Management of Drug and Alcohol Withdrawal. *The New England Journal of Medicine*. 2003;378(18):1786–1795. doi: 10.1056/NEJMr020617
12. E. Wesley Ely, Sharon K. Inouye, et al. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703–2710. doi: 10.1001/jama.286.21.2703
13. Trzepacz P.T., Mittal D., et al. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):229–42. doi: 10.1176/jnp.13.2.229
14. David J. Meagher, Maeve Leonard, et al. A comparison of neuropsychiatric and cognitive profiles in delirium, dementia, comorbid delirium-dementia and cognitively intact controls. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;81(8):876–81. doi: 10.1136/jnp.2009.200956
15. Maeve Leonard, Sinead Donnelly, et al. Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in a palliative-care unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(2):180–8. doi: 10.1176/jnp.23.2.jnp180
16. Tamara G. Fong, Samir. Tulebaev, et al. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5:210–220. doi: 10.1038/nrneurol.2009.24.
17. Sharon K. Inouye, Christopher H. van Dyck, et al. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. A New Method for Detection of Delirium. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113(12):941–948. doi: 10.7326/0003-4819-113-12-941

18. Dimitri Gusmao-Flores, Jorge Ibraim Figueira Salluh, et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16:1–10. doi: 10.1186/cc11407
19. Fabian Miranda, Francisco Gonzalez, et al. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):013126. doi: 10.1002/14651858.CD013126.pub2
20. Shi Q, Warren L., et al. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:1359–1370. doi: 10.2147/NDT.S49520
21. Nelson Wong, Gallane Abraham. Managing Delirium In The Emergency Department: Tools For Targeting Underlying Etiology. *Emerg Med Pract*. 2015;17(10):1–20.
22. Maarten M. van Eijk, Mark van den Boogaard, et al. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):340–4. doi: 10.1164/rccm.201101-0065OC
23. Saitz R, Mayo-Smith M.F., et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA*. 1994;272(7):519–23.
24. Reoux J.P, Miller K. Routine hospital alcohol detoxification practice compared to symptom triggered management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). *Am J Addict*. 2000;9(2):135–44. doi: 10.1080/10550490050173208
25. Metcalfe P, Sobes M., et al. The Windsor Clinic Alcohol Withdrawal Assessment Scale (WCAWAS): investigation of factors associated with complicated withdrawals. *Alcohol Alcohol*. 1995;30(3):367–72.
26. P. Cushman Jr, Forbes R., et al. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(2):103–8. doi: 10.1111/j.1530-0277.1985.tb05527.x
27. Douglas D. DeCarolis, Kathryn L. Rice, et al. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):510–8. doi: 10.1592/phco.27.4.510
28. Foy A. The management of alcohol withdrawal. *Med J Aust*. 1986;145(1):24–7.
29. O'Keeffe S. Rating the severity of delirium: The delirium assessment scale. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1994;9(7):551–556. doi: 10.1002/gps.930090708
30. David J. Meager, Maria Moram, et al. Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br J Psychiatry*. 2007;190:135–41. doi: 10.1192/bjp.bp.106.023911
31. Najma Siddiqi, Allan O. House, et al. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006;35(4):350–64. doi: 10.1093/ageing/af1005
32. O'Keeffe S.T., Lavan J.N. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. 1999;28(2):115–9. doi: 10.1093/ageing/28.2.115
33. Alessandro Morandi, Jessica Mccurley, et al. Tools to Detect Delirium Superimposed on Dementia: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(11):2005–13. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04199.x

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.007>



Суркова Л.К., Давидовская Е.И.✉, Будник О.А., Протько Е.Д., Богуш Л.С.,
Карпелёва О.Г., Тарасов О.В.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Патогенетические аспекты, современные подходы в диагностике интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фиброзом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, анализ материала – Суркова Л.К.; сбор информации и обработка материала – Будник О.А., Протько Е.Д., Карпелёва О.Г., Тарасов О.В.; написание текста – Суркова Л.К.; редактирование текста – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 08.05.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: elena-davidovskaya@yandex.by

Резюме

В статье освещено современное состояние проблемы и последние достижения в изучении патогенетических механизмов интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим легочным фиброзом (ИЗЛ-ПЛФ). Показано, что патогенез ИЗЛ-ПЛФ представляет собой сложное взаимодействие различных клеточных и молекулярных механизмов, включающих иммунный и воспалительный ответ ткани альвеол, альвеолярную регенерацию и фиброз. Представлены сывороточные биомаркеры при ИЗЛ-ПЛФ, ассоциированные с тяжестью течения и прогрессированием фиброза. В настоящее время продолжается активное изучение молекулярных путей прогрессирующего легочного фиброза и поиск комплексных биомаркерных панелей для диагностики и пациент-ориентированных терапевтических стратегий. Подчеркивается, что это направление является актуальным и перспективным в современной респираторной медицине.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, патогенез, прогрессирующий легочный фиброз, диагностика, прогноз, сывороточные биомаркеры

Surkova L., Davidovskaya E.✉, Budnik O., Protko E., Bogush L., Karpeleva O., Tarasov O.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Interstitial Lung Diseases: Pathogenetic Aspects, Modern Approaches in the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases with Progressive Fibrosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept, design of the study, analysis of the material – Surkova L.; information collection and processing of the material – Budnik O., Protko E., Karpeleva O., Tarasov O.; writing of the text – Surkova L.; text editing – Davidovskaya E., Bogush L.

Submitted: 08.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: elena-davidovskaya@yandex.by

Abstract

The article presents the current state of the problem and recent advances in the study of the pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis (ILDs-PPF). It is shown that the pathogenesis of ILDs-PPF represents a complex interaction of various cellular and molecular mechanisms, encompassing the immune and inflammatory response of the alveolar tissue, alveolar regeneration, and fibrosis. Serum biomarkers for ILDs-PPF are presented, which are associated with the severity of the disease course and the progression of fibrosis. Currently, active research continues into the molecular pathways of progressive pulmonary fibrosis and the search for comprehensive biomarker panels for diagnosis and patient-oriented therapeutic strategies. It is emphasized that this direction is highly relevant and promising in modern respiratory medicine.

Keywords: interstitial lung diseases, pathogenesis, progressive pulmonary fibrosis, diagnosis, prognosis, serum biomarkers

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу, насчитывающую более 200 заболеваний с известной и неизвестной этиологией, которые включают генетические факторы, воздействие окружающей среды и характеризуются двусторонним поражением респираторных отделов легких, что приводит к интерстициальному фиброзу, уменьшению жизненной емкости легких и неблагоприятному прогнозу [1–6].

Многие ИЗЛ, несмотря на адекватное лечение, характеризуются развитием прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), основным следствием которого является снижение функции легких, плохой ответ на иммуномодулирующую терапию и ранняя смертность [3, 5–7], что стало основанием для разработки концепции объединения ИЗЛ, не связанных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), в группу ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом (ИЗЛ-ПЛФ).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном различии в заболеваемости ИЗЛ в зависимости от возрастных характеристик, этнической принадлежности и географических регионов [2].

Пациенты с ИЗЛ составляют 10–15% пациентов пульмонологических стационаров, и заболеваемость постоянно растет. По данным официального статистического сборника, заболеваемость ИЗЛ в Республике Беларусь за последние 10 лет выросла до 14,6 случая на 100 тыс. населения.

Интерстициальные заболевания легких в настоящее время составляют одну из важных проблем пульмонологии. В последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза ИЗЛ, появились данные о генетических факторах, патогенетических механизмах развития и прогрессирования заболевания, о новых подходах к лечению ИЗЛ, однако многие вопросы этиологии, патогенеза, классификации остаются дискуссионными.

Целью данной работы стало рассмотрение современных представлений о патогенезе ИЗЛ и перспектив в диагностике ИЗЛ-ПЛФ.

Современная классификация ИЗЛ (ATS/ERS 2013) включает основные группы: I – ИЗЛ с известными причинами; II – интерстициальные пневмонии: а) фиброзирующие (ИЛФ и НСИП); б) острые/подострые (острая интерстициальная криптогенная организирующаяся пневмония); в) связанные с курением (десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит с ИЗЛ); III – гранулематозы; IV – редкие ИЗЛ; V – неклассифицируемые ИЗЛ.

В 2025 году экспертами ATS/ERS было предложено обновление классификации интерстициальных пневмоний [8] с учетом последних научных данных в области этиологии, патогенеза и лечения. Обновленная схема классификации интерстициальных пневмоний (ИП) представлена на рис. 1.

В обновленной классификации нет разделения ИП на идиопатические и неидиопатические. Описаны новые морфологические паттерны: бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония (БИП), альвеолярно-макрофагальная пневмония (АМП) вместо десквамативной интерстициальной пневмонии, диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) вместо острой интерстициальной пневмонии. Выделены 3 основных паттерна фиброзных ИП: обычная ИП, неспецифическая ИП и бронхиолоцентрическая ИП. Выделение ПЛФ является обоснованием для современной стратегии лечения многих ИЗЛ с применением антифибротических препаратов.

В обновленной классификации выделены интерстициальный паттерн ИП и паттерны с преобладанием нарушения альвеолярного заполнения.

Современная теория патогенеза ИЗЛ основана на повторяющихся микроповреждениях генетически предрасположенного альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток. Данные микроповреждения в дальнейшем приводят к включению схожих патофизиологических механизмов [4, 5, 9].

С помощью полногеномного секвенирования получены данные о распространенности и генетической предрасположенности к ИЗЛ, связанных с мутацией в генах, которые участвуют в гомеостазе теломер и сурфактанта [8].

В многочисленных исследованиях установлено, что генетическая предрасположенность может влиять на развитие ИЗЛ, реакцию на лечение и прогноз [10–14]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что длина теломер уменьшается с возрастом и при достижении критической точки является признаком старения [15].

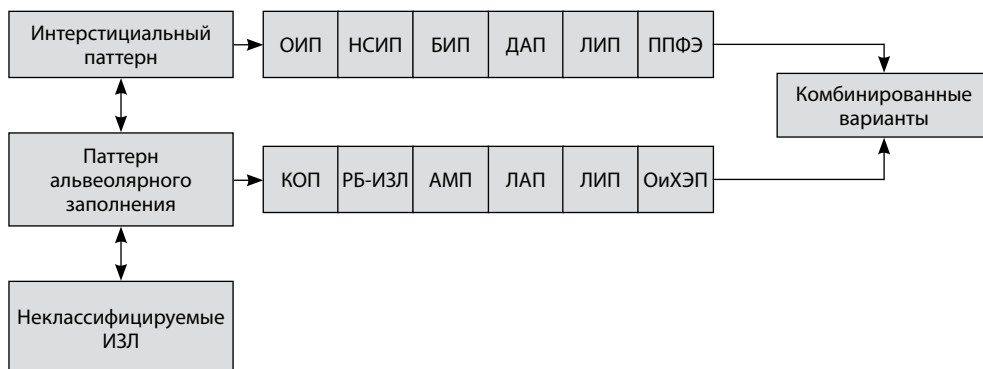


Рис. 1. Схема обновленной международной междисциплинарной классификации интерстициальных пневмоний (заявление экспертов ATS/ERS, 2025) (адаптировано по: C.J. Ryeson et al., 2025)

Примечания: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; БИП – бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз; КОП – криптогенная организующая пневмония; РБ-ИЗЛ – респираторный бронхит с интерстициальным заболеванием легких; АМП – альвеолярно-макрофагальная пневмония; ЛАП – легочно-альвеолярный протеиноз; ЛИП – липоидная интерстициальная пневмония; ОиХЭП – острая и хроническая эозинофильная пневмония.

Fig. 1. Scheme of the updated international interdisciplinary classification of interstitial pneumonia (statement of ATS/ERS experts, 2025) (adapted from: C.J. Ryeson et al., 2025)

Половина всех пациентов с ИЗЛ старше 60 лет имеют более короткую длину теломер [16, 17]. Более короткая длина теломер обнаружена в лейкоцитах крови, альвеолярных эпителиальных клетках и фибробластах в случаях как семейного, так и спорадического ИЗЛ [13, 16]. Короткая длина теломер была связана с худшим клиническим исходом при фиброзных ИЗЛ [18], усилением фиброза [19] и плохой переносимостью иммуносупрессивной терапии [20].

По данным К.А. Johansson [21], длина теломер лейкоцитов периферической крови критически была укорочена у значительной части пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, фиброзным гиперчувствительным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией и интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками, а также с различными ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, и неклассифицируемыми ИЗЛ.

Генетическая предрасположенность к ИЗЛ также связана с однонуклеотидным полиморфизмом гена MUC5B и Толл-подобных рецепторов [22, 23]. С полиморфизмом в промоторе гена, кодирующего муцин 5B (MUC5B) и белок, взаимодействующий с Толл-подобными рецепторами, связывают повышенный риск идиопатического легочного фиброза [24]. Постоянно широкая распространенность полиморфизма промотора MUC5B при спорадическом идиопатическом легочном фиброзе, гиперчувствительном пневмоните и ИЗЛ, ассоциированных с ревматоидным артритом, предполагает потенциальную общую генетическую основу этих заболеваний [10, 23, 25].

Полиморфизм MUC5B связан как со спорадическим, так и с семейным легочным фиброзом и характеризуется широкой распространенностью и низкой пенетрантностью [23].

Окружающая среда влияет на развитие ИЗЛ, включая загрязнение воздуха, сигаретный дым, пыль, воздействие аллергена, профессиональные заболевания (диоксид кремния, асбест) и вирусную инфекцию, лекарственные препараты, аллергические реакции, связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом [26].

Лица с высоким показателем полигенного риска при высоком уровне загрязнения окружающей воздушной среды имеют высокий риск развития идиопатического легочного фиброза по сравнению с лицами с низким уровнем полигенного риска [27]. Было высказано предположение, что воздействие окружающей среды проявляется через эпигенетические изменения [28], через подавляющие цилиарный и макрофагальный клиренс механизмы, приводящие к окислительному стрессу [29].

На рис. 2 представлены основные факторы, вовлеченные в патогенез ИЗЛ.

Процесс фиброгенеза в ответ на повреждение альвеолярного эпителия реализуется путем сложных клеточных взаимодействий. Постоянное воздействие на легкие приводит к повреждению альвеолярного эпителия и секреции провоспалительных и профибротических медиаторов и активации фибробластов [4].

Регенерация поврежденного альвеолярного эпителия осуществляется при участии стволовых клеток дистальных дыхательных путей и альвеолоцитов 2-го типа с последующей дифференциацией в альвеолоциты 1-го типа [30].

Основными клетками, управляющими развитием фиброза, являются фибробласты и миофибробласты, взаимодействующие с иммунными [31]. Фибробласты влияют на тканевую микросреду, продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, в частности коллаген, который накапливается в интерстициальном пространстве легких с образованием очагов фиброза. Фиброз является не однородным процессом, а реакциями, обусловленными определенными клеточными популяциями.

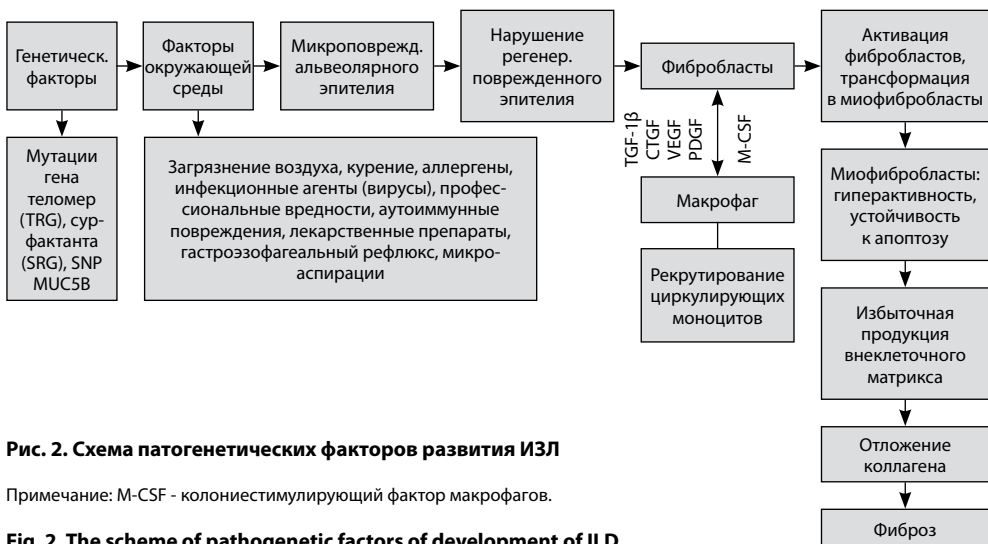


Рис. 2. Схема патогенетических факторов развития ИЗЛ

Примечание: M-CSF - колониестимулирующий фактор макрофагов.

Fig. 2. The scheme of pathogenetic factors of development of ILD

В легких обнаружена гетерогенность субпопуляции фибробластов, продуцирующих внеклеточный матрикс с отчетливой пространственной локализацией, которые различаются по своему вкладу в фиброз [32].

Популяции фибробластов являются более активными в зависимости от области легких (альвеолярной, перибронхиальной, адвентициальной) [33].

Различные фенотипы фибробластов, продуцирующих внеклеточный матрикс [34], а также метаболизм в фибробластах глутамина, коммуникация фибробластов, опосредованная внеклеточными пузырьками, оказывают влияние на развитие и поддержание фиброза [4, 34].

Для запуска фиброза имеет значение взаимодействие эпителиальных клеток, фибробластов, клеток иммунной системы и эндотелия [35, 36]. Реакции иммунитета 2-го типа, управляемые цитокинами IL-4, IL-5, IL-13, участвуют в развитии фиброза [37].

Двунаправленная коммуникация между макрофагами и фибробластами посредством высвобождения хемокинов и профиброзных медиаторов (TGF-1 β , CTGF, VEGF, PDGF, Fx α) приводит к активации фибробластов, которые дифференцируются в миофибробласты с избыточной продукцией внеклеточного матрикса. Устойчивые к апоптозу миофибробласты накапливаются и сохраняются в поврежденном легком, что ведет к усилению фиброза [4].

При ИЛФ существует дисбаланс между медиаторами, способствующими увеличению внеклеточного матрикса, и антифиброblastическими медиаторами, которые регулируют процессы фибринолиза и ремоделирования тканей [38].

В патогенезе ИЗЛ макрофаги играют центральную роль в иммунном ответе, способствуя инициации и поддержанию фиброза, ремоделированию тканей. Легкие содержат различные подтипы макрофагов: альвеолярные макрофаги (МА), интерстициальные макрофаги (МИ) и макрофаги, происходящие из моноцитов (ММ). Последние стимулируют ремоделирование фиброзной ткани и подразделяются на: М1-подобные макрофаги, которые управляются Th-1-клетками (INF γ , TNF α , IL-2), и М2-подобные фенотипы, управляемые Th-2-клеточными цитокинами (IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF) (рис. 3). Существует предположение, что лиганд хемокинов (мотив CX3CL1) может привлекать макрофаги, происходящие из моноцитов, в легкие [39].

Пространственное распределение функционально различных подтипов макрофагов в смешанных популяциях имеет решающее значение в развитии ИЗЛ [4].

Механизмы, лежащие в основе пролиферации миофибробластов, опосредуются с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы, протеины коагуляции, оксиданты, регуляторы апоптоза [40–42].

Сложный патогенез ИЗЛ обуславливает формирование различных фенотипов ИЗЛ. В настоящее время выделен фенотип ИЗЛ, при котором, несмотря на адекватное лечение, развивается прогрессирующий легочный фиброз, связанный с ухудшением качества жизни, снижением функционального статуса и ранней смертью (ИЗЛ-ПЛФ) [3]. Критерии диагностики ИЗЛ-ПЛФ основаны на динамике клинических, рентгенологических и функциональных показателей в течение 1 года наблюдения [3].

Критериями ПЛФ являются усугубление респираторных симптомов (абсолютное уменьшение форсированной жизненной емкости легких, равное 5% от должного, и абсолютное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco), равное 10% от должного, в течение 1 года наблюдения).

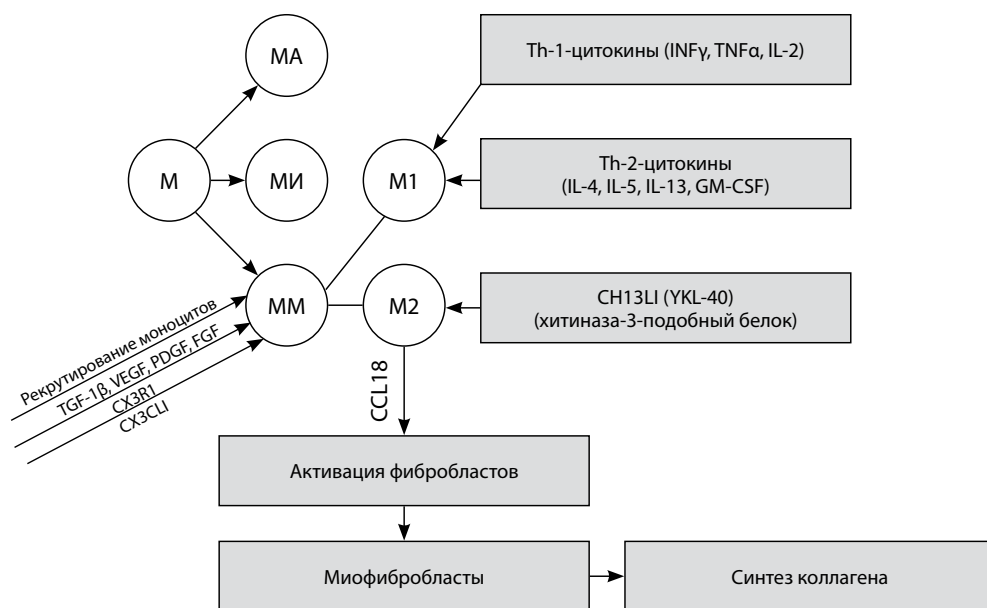


Рис. 3. Схема участия различных подтипов макрофагов в иммунном ответе и инициации легочного фиброза

Примечания: INF γ – интерферон γ ; TGF-1 β – трансформирующий фактор роста-1 β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PDGF – фактор роста тромбоцитов; FGF – фактор роста фибробластов.

Fig. 3. Scheme of participation of various subtypes of macrophages in the immune response and initiation of pulmonary fibrosis

Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания включают: увеличение объема распространенности фиброзных изменений при выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов, появление новых участков уплотнения по типу матового стекла с тракционными бронхоэктазами, появление новых участков ретикулярных изменений, увеличение объема распространенности и выраженности грубых ретикулярных изменений, увеличение потери объема доли легкого и появление новых участков или увеличение выраженности «сотового» легкого и уменьшение объема доли легкого.

ПЛФ диагностируется при наличии минимум 2 из 3 критериев в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин, в частности ИЛФ [3].

Абсолютное снижение DLco при отсутствии других возможных причин может указывать на ПЛФ при одновременном уменьшении ФЖЕЛ и увеличении выраженности фиброзных изменений по данным КТ ОГК.

Единого показателя, который бы отражал прогрессирование фиброза при всех типах ИЗЛ, в настоящее время не существует. Предложенные в 2022 году критерии ПЛФ сформированы на основании мнения экспертов и не были валидированы в реальной клинической практике, поэтому при появлении результатов дополнительных исследований в будущем вероятен их пересмотр.

Морфологическая характеристика фиброзирующих паттернов интерстициальных болезней легких включает избыточные отложения коллагена, замещение альвеолярных тканей рубцовой, деформацию структуры легкого, образование «сотовых» легких и воспаление интерстиция [43].

Выделены предикторы прогрессирования фиброза легких: паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов и воспалительных изменений с позитивностью экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF) и трансформирующего фактора роста-1 β (TGF-1 β).

ПЛФ не является самостоятельной формой и осложняет течение широкого спектра ИЗЛ (исключая ИЛФ). По мнению H. Collard et al. [44], всем пациентам рекомендуется проводить контрольное обследование для оценки прогрессирования ИЗЛ и исключения ПЛФ. Точная распространенность ИЗЛ-ПЛФ до конца не установлена. По данным A. Olson et al. [45], в Европе и США удельный вес ПЛФ в структуре ИЗЛ составляет от 13 до 40% пациентов. Аналогичные цифры приводит E.B. Болотова с соавт. [46] – 32,6%. По оценкам других специалистов, у 18–32% пациентов диагностируют ИЗЛ, связанные с развитием фиброза [2]. По данным A.A. Лукашевич [43], ИЗЛ с фенотипом прогрессирующего фиброза наблюдались у 52,5%, без прогрессирующего легочного фиброза – у 47,5% пациентов.

Наличие фиброзирующих ИЗЛ и развитие ПЛФ является независимым фактором риска смерти пациентов [47]. По данным Chen et al. [48], 3-летняя выживаемость среди пациентов с фиброзирующими и нефиброзирующими ИЗЛ составляет 58,8% и 96,4% соответственно.

Особенности диагностики ИЗЛ-ПЛФ, основанные на оценке динамики клинических, рентгенологических и функциональных показателей в течение одного года наблюдения, не позволяют обеспечить раннюю диагностику ИЗЛ-ПЛФ, обуславливают ее сложность и не дают возможности назначить раннюю антифибротическую терапию, что определяет необходимость поиска биомаркеров ПЛФ. В последнее десятилетие большое внимание уделяется выявлению биомаркеров в сыворотке крови, которые могли бы использоваться в реальной клинической практике (см. таблицу).

Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких

Biological markers of the progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases

Тип биомаркера	Основные биомаркеры
Повреждение и регенерация альвеолярного эпителия	<ul style="list-style-type: none">■ Krebs von den Lungen-6 (KL-6)■ Поверхностно-активный белок (SP-A)■ Сурфактантный белок D (SP-D)■ Лиганд хемокина CC18 – CCL18■ Хитиназа-3-подобный белок (YKL-40)
Моделирование, восстановление внеклеточного матрикса	<ul style="list-style-type: none">■ Моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1)■ Металлопротеиназы 1, 7, 9 (MMP-1, MMP-7, MMP-9)■ Лизилоксидазоподобный белок (LOXL-1, LOXL-2, LOXL-3, LOXL-4)■ Периостин – POSTN■ Инсулиноподобный фактор роста – IGF
Биомаркеры иммунологической дисфункции	IL-1, IL-4, IL-10, IL-8, IL-6, IL-13, IL-17 α , TNF α , VEGF, MCP-1, CC16, TGF-1 β , PDGF

Наиболее изученными являются матриксные металлопротеиназы, хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), маркеры иммунологической дисфункции (TNF α), VEGF, профибротические цитокины (TGF-1 β , PDGF). Для оценки активности альвеолита и прогрессирования фиброза при ИЗЛ наиболее информативными являются сурфактантные протеины SP-A, SP-D, а также KL-6 [49]. Ни один биомаркер в отдельности не обладает достаточной эффективностью [6].

Междисциплинарным советом экспертов [5], посвященным ведению пациентов с ИЗЛ-ПЛФ, разработан клинический алгоритм диагностики и ведения пациентов с ИЗЛ-ПЛФ, критерии отбора пациентов для назначения антифибротической терапии. Во всех случаях, когда при стандартной терапии ИЗЛ клиническое состояние, легочная функция и/или фибротические изменения по данным КТ ОГК не стабилизируются, показана антифибротическая терапия нинтеданибом в как можно более ранние сроки. Создание крупных регистров пациентов с ИЗЛ-ПЛФ рассматривается как ключевой инструмент для валидации биомаркеров и оценки долгосрочной эффективности лечения [6].

В настоящее время у пациентов с различными типами ИЗЛ изучена диагностическая и прогностическая роль индикатора повреждения альвеолярного эпителия – Krebs von den Lungen-6 (KL-6). KL-6 представляет собой муциноподобный высокомолекулярный гликопротеин, который синтезируется бронхиолярными и альвеолярными эпителиальными клетками [50].

В многочисленных исследованиях KL-6 рассматривается как перспективный биомаркер тяжести процессов фиброобразования и прогрессирования ИЗЛ [51–56].

Сывороточные биомаркеры, такие как KL-6, сурфактантный белок D (SP-D), матричная металлопротеиназа (MMP-7), хемокиновый лиганд CC-мотивов (CCL18), являются наиболее эффективными маркерами диагностики и прогнозирования прогрессирования ИЗЛ [4].

Хотя некоторые исследования подтверждают связь уровня KL-6 с предикторами прогрессирования ИЗЛ, этих данных недостаточно для широкого применения KL-6 в клинической практике.

Сурфактантные белки (SP-A и SP-D), секретируемые пневмоцитами II типа, могут играть значительную роль в оценке ИЗЛ. Среди пациентов с ИЛФ наблюдалось повышение уровня SP-A и SP-D по сравнению с лицами без фиброза [57].

Уровни KL-6 в сыворотке крови пациентов с ИЛФ, ранее не получавших лечения, положительно коррелировали со степенью фиброзных изменений по данным КТВР грудной клетки и отрицательно коррелировали с параметрами функции легких (ФЖЕЛ и DLco) [58], что указывает на потенциальное использование сывороточного KL-6 для мониторинга фиброза при ИЛФ.

Показано, что исследование бронхоальвеолярной жидкости при ИЗЛ-ПЛФ представляет собой перспективное направление для раннего выявления пациентов с ПЛФ [46]. Повышение уровня MMP-1, MMP-2, MMP-9, MCP-1, VEGF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) может свидетельствовать о развитии ПЛФ на раннем этапе гиперчувствительного пневмонита и ИЛФ [46]. Выявлено более выраженное различие в уровнях KL-6 между сывороткой и ЖБАЛ: уровень KL-6 был значительно выше в сыворотке, чем в ЖБАЛ [55].

Другая группа биомаркеров включает молекулы, отражающие фиброгенез и ремоделирование матрикса. Металлопротеиназа-7 (ММР-7) была повышена у пациентов с ИЛФ по сравнению с когортами без ИЗЛ. ММР-7 может быть полезна для прогнозирования течения ИЗЛ [59] и ранней стратификации пациентов, требующих более активного мониторинга и раннего начала антифибротической терапии [60]. Появились работы, в которых представлены результаты изучения уровня онкомаркеров Ca-125 и Ca-19-9 при ИЗЛ как предикторов ПЛФ [3, 54, 61]. Онкомаркер CYFRA 21-1 является предиктором 2-летней общей выживаемости пациентов с легочным фиброзом [62].

В настоящее время продолжается активный поиск новых сывороточных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких у пациентов с ИЗЛ. Показано, что панель сывороточных биомаркеров KL-6 и ферритина с клиническими данными (возраст, пол) повышает точность дифференциальной диагностики подтипов ИЗЛ [63].

Сравнительные исследования сывороточных биомаркеров (периостин, KL-6, SP-A, SP-D) у пациентов с ИЛФ показали, что периостин обладает наивысшей диагностической точностью для ИЛФ с чувствительностью 94,5%, специфичностью 93,3%, превосходя традиционные маркеры [64].

В ретроспективном когортном исследовании показана полезность комбинированного исследования сурфактантного белка D с маркерами коагуляции/фибринолиза (с комплексом тромбин – антитромбин III, D-димерами и комплексом ингибитора плазмина-α2) при остром обострении ИЗЛ. При остром обострении ИЗЛ уровень сурфактантного белка D (SP-D) статистически значимо коррелировал с указанными маркерами коагуляции/фибринолиза [65].

Tzang C.C. et al. [56] оценивали прогностическую точность биомаркеров KL-6, сурфактантных белков A и D для дифференциации фиброзных ИЗЛ от здоровых людей или нефиброзных респираторных заболеваний. Показано, что KL-6 и SP-A являются высокоспецифическими биомаркерами для диагностики фиброгенеза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы свидетельствуют о многофакторных механизмах патогенеза ИЗЛ.

Генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунный ответ ткани легких, регенерация альвеолоцитов обуславливают развитие фиброза и прогрессирование ИЗЛ.

Центральную роль в патогенезе ИЗЛ играют фибробласты и миофибробласты, активация которых опосредуется с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы. Модель развития легочного фиброза предполагает новые стратегии диагностики и лечения ИЗЛ.

Выделенные подтипы ИЗЛ с ПЛФ и неблагоприятным прогнозом, критерии диагностики которых основаны в настоящее время на отрицательной динамике клинических, рентгенологических и функциональных показателей легких в течение одного года наблюдения, требуют уточнения с валидацией в клинической практике.

В настоящее время активно ведется поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать ПЛФ, что является одной из наиболее актуальных проблем современной респираторной медицины. В приведенных исследованиях представлены подтверждающие данные о биомаркерах KL-6, MMP-7, SP-A, SP-D, CCL18, TGF-1β, которые являются предикторами прогрессирования и тяжести фиброза при ИЗЛ.

Необходимы дальнейшие исследования по валидации комбинированных панелей биомаркеров, интегрирующих показатели повреждения альвеолярного эпителия, ремоделирования матрикса и иммунного ответа.

Очевидна также необходимость в дальнейших исследованиях патогенеза ИЗЛ для выявления терапевтических мишеней, воздействие на которые может привести к усовершенствованию подходов для уменьшения развития фиброза.

Для перехода к прецизионной медицине при ИЗЛ необходимы исследования по поиску комбинированных биомаркерных панелей, способных обеспечить раннюю диагностику, прогноз и персонализированный подбор терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230
2. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769–786. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01052–2
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Vasarmidi E, Worrell JC, Mahmutovic Persson I, et al. Insights into interstitial lung disease pathogenesis. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(2):240261. doi: 10.1183/20734735.0261–2024
5. Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, et al. Chronic fibrosing interstitial lung diseases with progressive fibrotic phenotype: resolution of the Interdisciplinary Expert Council. *Pulmonology*. 2021;31(4):505–510. (In Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
6. Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *MS*. 2023;4. (In Russian)
7. Bolotova EV, Yurkova YuG. Biological markers of the progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;4(32):126–133. (In Russian) doi: 10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133
8. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Picucchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158. doi: 10.1183/13993003.00158-2025
9. Katzen J, Beers MF. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5088–5099. doi: 10.1172/JCI139519
10. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1154–1163. doi: 10.1164/rccm.201902-0360OC
11. Adegunsoye A, Morriset J, Newton CA, et al. Leukocyte telomere length and mycophenolate therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2002872. doi: 10.1183/13993003.02872-2020
12. Moss BJ, Ryter SW, Sadosky IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:515–546. doi: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240
13. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201383. doi: 10.1183/13993003.01383-2022
14. Zhang D, Newton CA, Wang B, et al. Utility of whole genome sequencing in assessing risk and clinically relevant outcomes for pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2022;60(6):2200577. doi: 10.1183/13993003.00577-2022
15. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13(10):693–704. doi: 10.1038/nrg3246
16. Alder JK, Hanumanth VS, Strong MA, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(18):E2358–E2365. doi: 10.1073/pnas.1805407115
17. Alder JK, Armanios M. Telomere-mediated lung disease. *Physiol Rev*. 2022;102(4):1703–1720. doi: 10.1152/physrev.00046.2021
18. Adegunsoye A, Newton CA, Oldham JM, et al. Telomere length associates with chronological age and mortality across racially diverse pulmonary fibrosis cohorts. *Nat Commun*. 2023;14(1):1489. doi: 10.1038/s41467-023-37193-6
19. Organ LA, Duggan AR, Oballa E, et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort. *Respir Res*. 2019 Jul 12;20(1):148. doi: 10.1186/s12931-019-1118-7
20. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):336–347. doi: 10.1164/rccm.201809-1646OC
21. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1124–1131. doi: 10.1183/09031936.00122213
22. Kim J, Manichaikul A, Hoffman E, et al. MUC5B, telomere length and longitudinal quantitative interstitial lung changes: the MESA Lung Study. *Thorax*. 2023;78(6):566–573. doi: 10.1136/thorax-2021-218139
23. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503–1512. doi: 10.1056/NEJMoa1013660
24. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613–620. doi: 10.1038/ng.2609
25. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016
26. Naderi N, Rahimzadeh M. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2022 Jan;566:106–113. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.006
27. Gui XJ, Li H, Ma R, et al. Authenticity and species identification of *Fritillariae cirrhosae*: a data fusion method combining electronic nose, electronic tongue, electronic eye and near infrared spectroscopy. *Front Chem*. 2023;11:1179039. doi: 10.3389/fchem.2023.1179039
28. Goobie GC, Nourai M, Zhang Y, et al. Air Pollution and Interstitial Lung Diseases: Defining Epigenomic Effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1217–1224. doi: 10.1164/rccm.202003-0836PP
29. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air Pollution and Non-communicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409–416. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.042

30. Zacharias WJ, Frank DB, Zepp JA, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature*. 2018;555(7695):251–255. doi: 10.1038/nature25786
31. Unterman A, Zhao AY, Neumark N, et al. Single-Cell Profiling Reveals Immune Aberrations in Progressive Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(4):484–496. doi: 10.1164/rccm.202306-0979OC
32. Tsukui T, Wolters PJ, Sheppard D. Alveolar fibroblast lineage orchestrates lung inflammation and fibrosis. *Nature*. 2024 Jul;631(8021):627–634. doi: 10.1038/s41586-024-07660-1
33. Tsukui T, Sun KH, Wetter JB, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1920. doi: 10.1038/s41467-020-15647-5
34. Contento G, Wilson JA, Selvarajah B, et al. Pyruvate metabolism dictates fibroblast sensitivity to GLS1 inhibition during fibrogenesis. *JCI Insight*. 2024;9(18):e178453.
35. Wang S, Zhang X, Zhang Y, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced endothelial injury. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1569346. doi: 10.3389/fcell.2025.1569346
36. Wang J, Li K, Hao D, et al. Pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic strategies. *MedComm (2020)*. 2024 Sep 23;5(10):e744. doi: 10.1002/mco2.744
37. Pellicano C, Vantaggio L, Colalillo A, et al. Type 2 cytokines and scleroderma interstitial lung disease. *Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.1007/s10238-023-01125-x
38. Shostak NA, Klimentko AA, Kondrashov AA. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. *Clinician*. 2017;11(3–4):10–6. (In Russian)
39. Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, et al. Essential involvement of the CX3CL1–CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration. *Sci Rep*. 2017;7:16833. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17007-8>
40. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600–612. (In Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>
41. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1558–67. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.016
42. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1484–94. doi: 10.1183/09031936.00200212
43. Lukashevich A.A, Yudina O.A, Bogush L.S, and others. Assessment of the probability of progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases to determine further treatment tactics. *Tuberculosis and lung diseases*. 2024;102(3):34–40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>
44. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265–75. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
45. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. 2021 Feb;38(2):854–867. doi: 10.1007/s12325-020-01578-6
46. Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Gilevich I.V., and others. The possibilities of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Medical Council*. 2025;19(9):111–116. doi: 10.21518/ms2025-064
47. Jang JH, Choe EJ, Jung SY, et al. A study on the prevalence and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 17;103(20):e38226. doi: 10.1097/MD.00000000000038226
48. Chen X, Guo J, Yu D, et al. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 12;12:754851. doi: 10.3389/fphar.2021.754851
49. Beketov V, Mukhin N. Clinical significance of determination of surfactant proteins A and D and other biological markers in diagnostics of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. pharmacol. ter*. 2017;26(4):73–78. (In Russian)
50. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68–73. doi: 10.1378/chest.96.1.68
51. Jiang Y, Luo Q, Han Q, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4705–4714. doi: 10.21037/jtd.2018.07.76
52. He Q, Tang Y, Huang J, et al. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9216–9223.
53. Xing H, Liang H. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment. *Peer J*. 2024;12:e17792. doi: 10.7717/peerj.17792
54. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, et al. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. doi: 10.3390/jcm10173864
55. Soccio P, Moriondo G, d'Alessandro M, et al. Role of BAL and Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Biomedicines*. 2024;12(2):269. doi: 10.3390/biomedicines12020269
56. Tzang CC, Lin WC, Huang ES, et al. Interstitial lung disease biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2025;577:120473. doi: 10.1016/j.cca.2025.120473
57. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;19(3):439–446. doi: 10.1183/09031936.02.00081102
58. Sanjan G, Sharma P, Banerjee S, et al. Correlation of serum Krebs von den Lungen-6 levels with fibrosis score on high resolution chest tomography and pulmonary function parameters in treatment naïve Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2024;41(3):e2024044. doi: 10.36141/svld.v41i3.15689
59. Tzouvelekas A, Herazo-Maya JD, Slade M, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22(3):486–493. doi: 10.1111/resp.12920
60. Araújo M, Beltrão M, Sokhatska O, et al. Serum metalloproteinase-7 as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2024;10(6):00553–2024. doi: 10.1183/23120541.00553-2024
61. Shchepikhin E.I., Shmelev E.I., Ergeshov A.E. The promising role of cancer markers CA-19-9 and CA-125 in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):37–45. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45>
62. Liu C, Xiang Z, Wang X, et al. Serum biomarker changes in pulmonary fibrosis with lung cancer and their correlation with patient survival prognosis. *Am J Cancer Res*. 2025;15(10):4371–4393. doi: 10.62347/LBAZ6355
63. d'Alessandro M, Cameli P, Cotton CV, et al. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One*. 2024;19(10):e0311357. doi: 10.1371/journal.pone.0311357
64. Wu S, Liu H, Yin S, et al. The significance of periostin in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and prediction of acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2025;17(3):1364–1376. doi: 10.21037/jtd-24-1882
65. Takeshita Y, To M, Kurosawa Y, et al. Usefulness of Combined Measurement of Surfactant Protein D, Thrombin-Antithrombin III Complex, D-Dimer, and Plasmin-α2 Plasmin Inhibitor Complex in Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2024;13(8):2427. doi: 10.3390/jcm13082427

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.001>



Романова И.С., Кожанова И.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин в лечении пациентов старше 18 лет с сахарным диабетом 2-го типа

Конфликт интересов: статья подготовлена по заказу «Гедеон Рихтер ОАО» Представительство в Республике Беларусь. Компания не оказывала влияния на ход исследования и его результаты.

Вклад авторов: концепция, фармакоэкономический анализ, обработка, написание текста, редактирование – Кожанова И.Н.; анализ стоимости лекарственных препаратов и медицинских услуг, расчет прямых медицинских затрат, расчет непрямых медицинских затрат, редактирование – Романова И.С.

Подана: 06.05.2026

Принята: 08.06.2026

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

Цель. Оценить фармакоэкономическую позицию фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (Агарт[®] Мет) в лечении взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Фармакоэкономический анализ включал методы «стоимость болезни», «затраты – эффективность» и «затраты – полезность». Учитывались прямые и непрямые медицинские затраты. Дисконтирование затрат не выполнялось. Анализ чувствительности включал вариацию стоимостных характеристик лекарственных препаратов и медицинских услуг. На основе клинического протокола № 85 (постановление Минздрава Республики Беларусь от 21.06.2021) определены технологии сравнения. Выполнен анализ «затраты – эффективность»: для временного горизонта 1 год при сопоставлении фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин и фиксированной комбинации метформин/глибенкламид (критерий эффективности – доля пациентов, у которых не возникло осложнений); для временного горизонта 24 недели при сравнении фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин с комбинацией нефиксированных (свободных) препаратов вилдаглиптина и метформина (критерий эффективности – приверженность к терапии). Выполнен анализ «затраты – полезность» для фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин и фиксированной комбинации метформин/глибенкламид с расчетом коэффициента «затраты – полезность» (CUR) для каждой из сравниваемых технологий, а также инкрементального показателя «затраты – полезность» (ICUR).

Результаты. Годовая стоимость терапии Агарт[®] Мет 50/850 мг составила 727,17 бел. руб., Агарт[®] Мет 50/1000 мг – 767,57 бел. руб., что ниже стоимости большинства альтернативных схем (экономия достигала 70–92% по сравнению с комбинациями, содержащими лираглутид, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, гликвидон и импортный глибенкламид). На 24-недельном горизонте CER Агарт[®] Мет 50/850 мг (338,42 бел. руб.) практически идентичен CER свободной комбинации вилдаглиптина и метформина (338,12 бел. руб.), превышение составило 0,09%, что свидетельствует

о полной сопоставимости. CER Агарты® Мет 50/1000 мг (357,22 бел. руб.) превысил CER свободной комбинации на 5,65% (незначимое превышение). На годовом горизонте CER Агарты® Мет 50/850 мг составил 1225,69 бел. руб., CER Агарты® Мет 50/1000 мг – 1268,67 бел. руб., что ниже CER всех сравниваемых технологий, за исключением отечественной комбинации метформин/глибенкламид (превышение на 4,9% и 8,6% соответственно). Показатель QALY для Агарты® Мет (0,884662) превысил показатель для комбинации метформин/глибенкламид (0,876856). Рассчитанные ICUR не превысили порог готовности платить (32 528,4 долл. США), что подтверждает экономическую целесообразность применения Агарты® Мет.

Заключение. Агарты® Мет (фиксированная комбинация вилдаглиптина и метформина 50/850 мг и 50/1000 мг) является экономически целесообразной в лечении пациентов старше 18 лет с сахарным диабетом 2-го типа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, вилдаглиптин, метформин, фармакоэкономика

Romanova I., Kozhanova I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Evaluation of the Fixed Combination of Vildagliptin/Metformin (Agarta® Met) in the Treatment of Patients Aged 18 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: The article was compiled on behalf of Gedeon Richter OJSC Representative Office in the Republic of Belarus. The company did not influence the course of the study, nor its results.

Authors' contribution: concept, pharmacoeconomic analysis, processing, writing, editing – Kozhanova I.; analysis of drugs and medical services costs, calculation of direct medical costs, calculation of indirect medical costs, editing – Romanova I.

Submitted: 06.05.2026

Accepted: 08.06.2026

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

Purpose. To evaluate the pharmacoeconomic position of the fixed-dose combination of vildagliptin and metformin (Agarta® Met) in the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus in the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The pharmacoeconomic analysis included cost-of-illness, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. Direct and indirect medical costs were taken into account. Cost discounting was not performed. A sensitivity analysis included variations in the cost characteristics of drugs and medical services. Based on the Clinical Protocol No. 85 (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 21, 2021), comparison techniques were identified. A cost-effectiveness analysis was performed: for a 1-year time horizon, comparing the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin with the fixed-dose combination of metformin/glibenclamide (as effectiveness criterion a share of patients who did not experience complications was taken); for a 24-week

time horizon, comparing the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin with the combination of non-fixed (free) drugs vildagliptin and metformin (the effectiveness criterion was adherence to therapy). A cost-utility analysis was performed for the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin and the fixed-dose combination of metformin/glibenclamide with calculation of the cost-utility ratio (CUR) for each of the compared technologies and the incremental cost-utility ratio (ICUR).

Results. The annual cost of therapy with Agarta® Met 50/850 mg was 727.17 Belarusian rubles, while with Agarta® Met 50/1000 mg it was 767.57 Belarusian rubles, which was lower than the cost of most alternative regimens (savings reached 70–92% compared to combinations containing liraglutide, empagliflozin, dapagliflozin, gliquidone, and imported glibenclamide). Over the 24-week horizon, the CER of Agarta® Met 50/850 mg (338.42 Belarusian rubles) was almost identical to the CER of the free combination of vildagliptin and metformin (338.12 Belarusian rubles), with an excess of only 0.09%, indicating complete comparability. The CER of Agarta® Met 50/1000 mg (357.22 Belarusian rubles) exceeded the CER of the free combination by 5.65% (a non-significant excess). Over the 1-year horizon, the CER of Agarta® Met 50/850 mg was 1225.69 Belarusian rubles, and the CER of Agarta® Met 50/1000 mg was 1268.67 Belarusian rubles, which was lower than the CER of all comparator technologies, except for the domestic combination of metformin/glibenclamide (excess of 4.9% and 8.6%, respectively). The QALY value for Agarta® Met (0.884662) exceeded that for the metformin/glibenclamide combination (0.876856). The calculated ICURs did not exceed the willingness-to-pay threshold (32,528.4 US dollars), confirming Agarta® Met economic feasibility.

Conclusion. Agarta® Met (fixed-dose combination of vildagliptin and metformin 50/850 mg and 50/1000 mg) is economically feasible in the treatment of patients over 18 years of age with type 2 diabetes mellitus in the healthcare system of the Republic of Belarus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, vildagliptin, metformin, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, вызванной преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью [1]. Несмотря на то что практически все пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в целом эффективно снижают уровень глюкозы крови, ни один из них не способен поддерживать адекватный гликемический контроль в пожизненной перспективе [2]. Метформин, который является одним из самых распространенных и широко применяемых препаратов первой линии терапии во всем мире при лечении СД2, не обеспечивает достижения целей гликемии у значительной части пациентов [3]. Причиной прогрессирующего течения СД2 является прежде всего усугубление нарушений секреторной функции β -клеток поджелудочной железы. Соответственно, большинству пациентов к терапии метформином на определенном этапе заболевания необходимо подключение препаратов других групп. Идеальными лекарственными препаратами (ЛП), комбинируемыми с метформином, могут считаться препараты, обладающие комплементарным механизмом действия и обеспечивающие должный контроль показателей углеводного обмена при минимальном риске дополнительных нежелательных эффектов (НЭ). Одной

из таких групп можно считать ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Препараты обратимо блокируют фермент дипептидилпептидазу-4, который в норме расщепляет инкретины (ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид-1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид) – это основные гормоны-инкретины, вырабатываемые кишечником в ответ на пищу). Препараты, ингибирующие активность ДПП-4, – глиптины – увеличивают продолжительность жизни эндогенного ГПП-1. Необходимо отметить, что повышенный уровень ГПП-1 усиливает выработку инсулина только при высоком уровне глюкозы (это минимизирует риск гипогликемии). Таким образом, иДПП-4 блокируют фермент ДПП-4, предотвращая разрушение ГПП-1 и ГИП, что приводит к глюкозозависимому увеличению секреции инсулина, снижению уровня глюкагона и, как следствие, снижению глюкозы в крови без высокого риска гипогликемии.

К иДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. На момент проведения фармакоэкономического исследования в Республике Беларусь доступны вилдаглиптин и линаглиптин.

Зарегистрированная в Республике Беларусь фиксированная комбинация вилдаглиптин/метформин (Агарта® Мет) применяется при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов; в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с СД2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии [9].

Вилдаглиптин является мощным высокоселективным иДПП-4, в течение суток он подавляет активность ДПП-4 на 97% [4]. Комбинация вилдаглиптина с метформином оказывает синергическое воздействие на усиление секреции ГПП-1. Вилдаглиптин повышает уровень интактного ГПП-1, а метформин уменьшает почечную экскрецию инкретина и стимулирует его выделение кишечными L-клетками [5]. Метформин активирует экспрессию ГПП-1-рецепторов на поверхности β -клеток поджелудочной железы [6]. Было выявлено, что стимулирование метформином выделения ГПП-1 происходит только при пищевом стимуле, при отделении желчных кислот, т. е. максимально физиологично [7]. В свою очередь, вилдаглиптин напрямую не подавляет базальный глюконеогенез в печени, но усиливает тормозное воздействие инсулина после приема пищи на данный процесс, что нормализует обмен триглицеридов. Влияние на липидный обмен опосредовано как увеличением активного ГПП-1, так и прямой способностью вилдаглиптина подавлять липопероксидацию и синтез пальмитата [8].

Фиксированные комбинации (ФК) ПССП имеют ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, спектр действия комбинированных препаратов охватывает различные патофизиологические механизмы СД2, таким образом происходит взаимное потенцирование разнонаправленных эффектов составляющих. Во-вторых, использование каждого компонента ФК в более низких суточных дозах по сравнению с монотерапией

обуславливает уменьшение частоты НЭ и закономерное улучшение переносимости лечения пациентом [10]. Стоит добавить, что применение ФК обеспечивает значимое снижение HbA1c не только в меньших дозировках препаратов, но и за более короткие сроки. Еще одно заметное преимущество ФК – это простота назначения и процесса титрования дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность пациентов к фармакотерапии, а в долгосрочной перспективе создает условия для повышения эффективности.

Комбинированная сахароснижающая терапия отражена в регламентирующем фармакотерапию СД2 в Республике Беларусь клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 85 от 21 июня 2021 г. (далее КП № 85)). Комбинация двух или трех ПССП с разным механизмом действия рекомендуется при исходном HbA1c 7,6–10,0%. Кроме того, комбинация вилдаглиптина и метформина, наряду с комбинацией метформин / агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (арГПП-1) или метформин / ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), является предпочтительной у пациентов с риском гипогликемии или манифестными атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями.

Для определения экономической целесообразности применения ЛП Агарта® Мет (фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин 50/850 мг и 50/1000 мг) [9] в лечении пациентов старше 18 лет с СД2 в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь выполнено фармакоэкономическое исследование.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения позиции фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин в лечении пациентов с СД2 в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь выполнен анализ ограничительных перечней лекарственных средств, действующих на момент проведения фармакоэкономического исследования (Республиканский формуляр лекарственных средств 2025 г. (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 90 от 22 августа 2025 г.), Перечень основных лекарственных средств 2024 г. (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 65 от 16 июля 2007 г.) и клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 85 от 21 июня 2021 г.)).

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин в терапии пациентов с СД2 в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь, а также для оценки качества жизни пациентов с СД2 на фоне фармакотерапии проводился библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием необходимых ключевых слов (вилдаглиптин, метформин, вилдаглиптин/метформин, сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин, качество жизни пациентов, приверженность к лечению). Проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалов конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, которые были отобраны при первоначальном поиске. Также осуществлялся

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

Использованы основные методы фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «затраты – эффективность», «затраты – польза».

Анализ «стоимость болезни». Учитывались прямые медицинские затраты на ЛП и медицинские услуги, а также не прямые медицинские затраты на период госпитализации и реабилитации пациентов при развитии клинического неблагоприятного исхода.

При проведении анализа «стоимость болезни» используется формула:

$$COI = DC + IC,$$

где COI – показатель стоимости болезни;

DC – прямые затраты;

IC – не прямые затраты.

Для пациентов трудоспособного возраста рассчитывались не прямые медицинские затраты для клинических исходов, при которых требовалась госпитализация пациентов в стационар (диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярное событие на примере геморрагического инсульта, эпизод гипогликемии). Не прямые медицинские затраты не учитывались: для событий «инфаркт миокарда» и «ампутация конечности» (поскольку частота событий была сопоставима в сравниваемых группах); для событий «атеросклероз» и «диабетическая катаракта» (поскольку в данных случаях госпитализация пациентов не требовалась).

Не прямые медицинские затраты рассчитывались по формуле:

$$IC = (ВУТ + ВВПд) \times N,$$

где IC – не прямые затраты;

ВУТ – выплаты пособий по временной нетрудоспособности;

ВВПд – среднедушевой ВВП в день;

N – количество дней нетрудоспособности.

Анализ «затраты – эффективность». Выполняется сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты;

Ef – эффективность лечения.

Анализ «затраты – эффективность» проведен для технологий сравнения ФК вилдаглиптин/метформин и свободных комбинаций препаратов вилдаглиптина и метформина, где в качестве критерия эффективности была взята доля пациентов, приведенных к терапии. Временной горизонт – 24 недели.

Анализ «затраты – эффективность» проведен для технологий сравнения ФК вилдаглиптин/метформин и ФК метформин/ПСМ (глибенкламид), где в качестве критерия эффективности была взята доля пациентов, у которых не возникло осложнений в виде поражения глаз, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболеваний нижних конечностей. Временной горизонт – 1 год. При проведении анализа «затраты – эффективность» определялась чувствительность: в качестве альтернатив глибенкламиду в комбинации метформин/ПСМ учитывалась стоимость гликлазида и гликвидона.

Анализ «затраты – полезность». При проведении анализа «затраты – полезность» [25] используется формула:

$$CUR = DC/U_t,$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности, например одного года качественной жизни);

DC – прямые затраты;

U_t – утилитарность (полезность) метода лечения.

В качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество QALYs. В ходе расчетов исходное значение показателя QALY у пациентов с СД2 без инвалидизирующих осложнений заболевания предполагалось равным 0,885 (на основании данных исследования Health Survey for England с учетом параметров регресса EuroQol-5) [19, 20]. Дальнейшее снижение показателя QALY обусловлено осложнениями и НЭ на фоне фармакотерапии СД2: гипогликемическими состояниями и увеличением массы тела. В исследовании, проведенном С. J. Currie и соавт., 1 эпизод репортируемой гипогликемии вызывал снижение QALY на 0,047, а повышение массы тела на 1% – уменьшение на 0,014 от исходного [21, 22]. Таким образом, для расчета показателя QALY использована формула:

$$QALY = QALY_{исх.} - (0,047 \times V_{гипо}) - (0,014 \times \Delta M),$$

где $V_{гипо}$ – вероятность наступления любого репортируемого гипогликемического эпизода для 1 пациента в каждой из групп;

ΔM – прирост массы тела в % от исходного значения.

В анализ «затраты – полезность» включены ФК вилдаглиптин/метформин (50/850 мг и 50/1000 мг) и ФК метформин/глибенкламид 500/5 мг. Временной горизонт – 1 год.

При сопоставлении двух вариантов фармакотерапии, в случае если затраты на один из них и его полезность больше, рассчитывается инкрементальный показатель приращения затрат (ICUR), который отражает дополнительные денежные средства, которые необходимо затратить для достижения единицы добавочной полезности:

$$ICUR = (DC_1 - DC_2)/(U_{t_1} - U_{t_2}),$$

где ICUR – инкрементальный показатель приращения полезности затрат;

DC_1 – прямые затраты при применении технологии 1;

DC_2 – прямые затраты при применении технологии 2;
 Ut_1 и Ut_2 – утилитарность (полезность) лечения при использовании технологии 1 и 2 соответственно.

Расчитанный инкрементальный показатель сравнивают с порогом готовности платить (ПГП). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве ПГП рассматривает трехкратный ВВП на человека в год [23, 24]. В Республике Беларусь в 2025 г. трехкратный ВВП на человека в год составил 32 528,4 долл. США.

Анализ чувствительности включал стоимостные характеристики ЛП.

Курсы валют на 13.04.2026: доллар США – 2,8414 бел. руб., евро – 3,3204 бел. руб. (<https://myfin.by/>).

Объектом исследования является фиксированная комбинация Агарта® Мет [9], стоимость которой представлена заявителем:

- вилдаглиптин/метформин 50/850 мг – 18 евро (59,77 бел. руб.);
- вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг – 19 евро (63,09 бел. руб.).

Для сопоставления максимальных доз ЛП в схемах терапии:

- метформин включен в форме модифицированного высвобождения, таблетки 500 мг, 1000 мг (в дозе 2000 мг) [11];
- вилдаглиптин, таблетки 50 мг [12], в максимальной дозе 100 мг;
- лираглутид, раствор для подкожного введения 6 мг/мл 3 мл [13], в дозе 0,6 мг; 1,2 мг; 1,8 мг в сутки;
- эмпаглифлозин, таблетки 10 мг, 25 мг, в максимальной суточной дозе 10 мг и 25 мг в сутки [14];
- дапаглифлозин, таблетки 10 мг, в максимальной суточной дозе 10 мг [15];
- ФК метформин/ПСМ (глибенкламид) 500/5 мг, в максимальной суточной дозе 1500/15 мг [16];
- гликлазид, таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг, в максимальной суточной дозе 120 мг [17];
- гликвидон, таблетки 30 мг, в максимальной суточной дозе 120 мг [18].

Стоимость ЛП, включенных в схемы терапии пациентов с СД2, определена на основании открытого интернет-источника www.tabletka.by по состоянию на 13.04.2026, данных РФЛС, 2025 г., данных РУП «Белфармация» для организаций, оказывающих стационарную медицинскую помощь, по состоянию на 11.04.2026. Стоимость медицинских услуг определена на основании открытых интернет-источников (прейскуранты платных медицинских услуг для граждан Республики Беларусь) по состоянию на апрель 2026 г.

Частота развития осложнений СД2 из расчета на 1 год терапии для ФК иДПП-4/метформин по сравнению с ПСМ/метформином определена на основании исследований Бухарова К.Г. и др. (2020) [26]; частота эпизодов гипогликемии – на основании исследования Е.Е. Ариной (2013) [27]; приверженность пациентов, получающих либо ФК, либо свободную комбинацию вилдаглиптин/метформин, – на основании исследования G. Rombopoulos (2015) [10].

Все расчеты выполнены для одного пациента с СД2. Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008. Дисконтирование затрат не проводилось.

Дизайн исследования. На первом этапе проведено сравнение годовой стоимости комбинаций ЛП, включенных в исследование: ФК вилдаглиптин/метформин 50/850 мг; ФК вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг; метформин + иДПП-4 (вилдаглиптин); метформин + арГПП-1 (лираглутид); метформин + иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин); метформин + иНГЛТ-2 (дапаглифлозин); ФК метформин/ПСМ (глибенкламид); метформин + ПСМ (гликлазид); метформин + ПСМ (гликвидон). Все затраты оценивались из расчета на одного пациента с учетом прямых медицинских затрат на ЛП.

На втором этапе проведен анализ «затраты – эффективность»:

- для технологий сравнения ФК вилдаглиптин/метформин и комбинаций свободных препаратов вилдаглиптина и метформина, где в качестве критерия эффективности была взята доля пациентов, приверженных к терапии (в группе пациентов на фоне фиксированной комбинации ЛП приверженность составила 98,9%, в группе комбинации свободных препаратов вилдаглиптина и метформина – 84,6%) [10]. Временной горизонт – 24 недели. Учитывались только прямые медицинские затраты;
- для технологий сравнения ФК вилдаглиптин/метформин и ФК метформин/ПСМ (глибенкламид), где в качестве критерия эффективности была взята доля пациентов, у которых не возникло осложнений в виде поражения глаз, ССЗ и заболеваний нижних конечностей [27]. Временной горизонт – 1 год. В качестве альтернатив глибенкламиду в комбинации метформин/ПСМ при проведении анализа «затраты – эффективность» учитывалась стоимость гликлазида и гликвидона. Принимали во внимание прямые и непрямые медицинские затраты.

На третьем этапе выполнен анализ «затраты – полезность» для ФК вилдаглиптин/метформин 50/850 мг и 50/1000 мг и ФК метформин/глибенкламид 500/5 мг с расчетом коэффициента «затраты – полезность» CUR для каждой из сравниваемых технологий. Временной горизонт – 1 год. Учитывались только прямые медицинские затраты. В качестве показателя «полезность» определено значение QALYs – годы качественной сохраненной жизни. Рассчитан инкрементальный показатель «затраты – полезность» (ICUR), который сравнивали с ППП (трехкратный ВВП на человека в год).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Результаты анализа «стоимость болезни» (все расчеты выполнены для одного пациента). Годовая (365 дней) стоимость схем терапии пациентов с СД2, которая определена КП № 85, представлена в табл. 1 (стоимость ЛП по данным открытого интернет-источника www.tabletka.by по состоянию на 13.04.2026).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, заявленная годовая стоимость Агарты® Мет 50/850 мг (727,17 бел. руб.) и Агарты® Мет 50/1000 мг (767,57 бел. руб.) ниже средних показателей годовой стоимости следующих лекарственных средств:

- метформин модифицированного высвобождения / гликвидон отечественного производства (854,04 бел. руб.) – снижение на 14,9%;
- метформин модифицированного высвобождения / гликвидон импортного производства (1508,97 бел. руб.) – снижение на 49,1%;
- метформин модифицированного высвобождения / вилдаглиптин импортного производства (1816,61 бел. руб.) – снижение на 57,7%;

Таблица 1

Годовая (365 дней) стоимость схем терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которая определена КП № 85 (стоимость по данным открытого интернет-источника www.tabletka.by по состоянию на 13.04.2026)

Table 1

Annual (365-day) cost of treatment regimens for patients with type 2 diabetes mellitus, as determined by the Clinical Protocol No. 85 (cost based on publicly available data from the website www.tabletka.by as of April 13, 2026)

Наименование	Стоимость, бел. руб.		
	мин.	макс.	сред.
Агартя® Мет 50/850 мг (заявитель)			727,17
Агартя® Мет 50/1000 мг (заявитель)			767,57
Метформин/глибенкламид (500/5 мг) отечественного производства	220,02	302,66	261,34
Метформин/глибенкламид (500/5 мг) импортного производства	482,17	900,09	691,13
Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг отечественного производства	762,49	938,60	938,60
Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг импортного производства	2012,49	3169,05	2590,77
Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг отечественного производства	701,47	853,61	777,54
Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг импортного производства	1277,50	3195,33	2236,42
Метформин модифицированного высвобождения / дапаглифлозин 10 мг импортного производства	2543,27	3483,23	3013,25
Метформин модифицированного высвобождения / вилдаглиптин 50 мг отечественного производства	462,17	652,66	557,42
Метформин модифицированного высвобождения / вилдаглиптин 50 мг импортного производства	1408,12	2225,11	1816,61
Метформин модифицированного высвобождения / гликлазид модифицированного высвобождения отечественного производства	474,76	631,29	553,03
Метформин модифицированного высвобождения / гликвидон отечественного производства	632,91	844,25	854,04
Метформин модифицированного высвобождения / гликвидон импортного производства	1161,80	1856,15	1508,97

- метформин модифицированного высвобождения / дапаглифлозин 10 мг импортного производства (3013,25 бел. руб.) – снижение на 74,5%;
- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг отечественного производства (777,54 бел. руб.) – снижение на 6,5%;
- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг импортного производства (2236,42 бел. руб.) – снижение на 65,7%;
- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг отечественного производства (938,60 бел. руб.) – снижение на 18,2%;
- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг импортного производства (2590,77 бел. руб.) – снижение на 70,4%.

Минимальная и максимальная стоимость препаратов в ряде технологий не повлияла на полученный результат.

Годовая (365 дней) стоимость схем терапии пациентов с СД2, которая определена КП № 85 с учетом стоимости ЛП по данным РФЛС, 2025, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Годовая (365 дней) стоимость схем терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с учетом стоимости ЛП, представленных в РФЛС, 2025, бел. руб.

Table 2

Annual (365-day) cost of treatment regimens for patients with type 2 diabetes mellitus, including the cost of medications listed in the Russian Federal List of Essential Medicines, 2025, in Belarusian rubles

Наименование	Стоимость
Агарт [®] Мет 50/850 мг (заявитель)	727,17
Агарт [®] Мет 50/1000 мг (заявитель)	767,57
*Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг	2243,57
*Метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг	2243,57
*Метформин модифицированного высвобождения / дапаглифлозин 10 мг	2384,62
*Метформин модифицированного высвобождения / *вилдаглиптин 50 мг	621,47
*Метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 0,6 мг	3607,96
*Метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 1,2 мг	6935,60
*Метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 1,8 мг	10 263,24

Примечание: *стоимость РУП «Белфармация» для учреждений здравоохранения, оказывающих стационарную медицинскую помощь.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, заявленная годовая стоимость Агарт[®] Мет 50/850 мг (727,17 бел. руб.) и Агарт[®] Мет 50/1000 мг (767,57 бел. руб.) ниже годовой стоимости следующих препаратов:

- метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 0,6 мг (3607,96 бел. руб.) – снижение на 79,8%;
- метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 1,2 мг (6935,60 бел. руб.) – снижение на 89,5%;
- метформин модифицированного высвобождения / лираглутид 1,8 мг (10 263,24 бел. руб.) – снижение на 92,8%;
- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 10 мг (2243,57 бел. руб.) – снижение на 67,6%;

Таблица 3

Результаты анализа «затраты – эффективность» для 24 недель фармакотерапии при сравнении фиксированной комбинации ЛП и комбинации нефиксированных (свободных) препаратов вилдаглиптина и метформина

Table 3

Results of the cost-effectiveness analysis for 24 weeks of pharmacotherapy comparing the fixed-dose combination of medications with a combination of free (unfixed-dose) preparations of vildagliptin and metformin

Лекарственный препарат	Дни	Общая стоимость, бел. руб.	Приверженность [10]	CER, бел. руб.
Агарт [®] Мет 50/850 мг*	168	334,70	0,989	338,42
Агарт [®] Мет 50/1000 мг*		353,29	0,989	357,22
Метформин модифицированного высвобождения 2000 мг** / вилдаглиптин 100 мг (макс. сут. доза)**		338,12	0,846	338,12

Примечание: *стоимость заявителя; **стоимость РУП «Белфармация» для учреждений здравоохранения, оказывающих стационарную медицинскую помощь.

- метформин модифицированного высвобождения / эмпаглифлозин 25 мг (2243,57 бел. руб.) – снижение на 67,6%;
- метформин модифицированного высвобождения / дапаглифлозин 10 мг (2384,62 бел. руб.) – снижение на 69,5%.

Результаты анализа «затраты – эффективность» (все расчеты выполнены на одного пациента). Результаты анализа «затраты – эффективность» для 24 недель фармакотерапии при сравнении фиксированной комбинации ЛП и комбинации свободных препаратов (в качестве показателя эффективности определена приверженность пациентов к лечению) представлены в табл. 3.

Были получены следующие данные:

- коэффициент «затраты – эффективность» (CER = 338,42 бел. руб.) при применении фиксированной комбинации Агарта® Мет 50/850 мг на протяжении 24 недель сопоставим с коэффициентом «затраты – эффективность» (CER = 338,12 бел. руб.) при применении нефиксированных (свободных) комбинаций препаратов метформина модифицированного высвобождения 2000 мг / вилдаглиптина 100 мг;
- коэффициент «затраты – эффективность» (CER = 357,22 бел. руб.) при применении фиксированной комбинации Агарта® Мет 50/1000 мг на протяжении 24 недель незначительно (5,65%) превышает коэффициент «затраты – эффективность» (CER = 338,12 бел. руб.) при применении нефиксированных (свободных) комбинаций препаратов метформина модифицированного высвобождения 2000 мг / вилдаглиптина 100 мг.

Таблица 4

Результаты анализа «затраты – эффективность» для года фармакотерапии при сравнении фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин и фиксированной комбинации метформин / производные сульфонилмочевины с учетом риска развития осложнений для временного горизонта 1 год [26]

Table 4

Results of the cost-effectiveness analysis for one year of pharmacotherapy comparing the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin and fixed-dose combinations of metformin/sulfonylurea derivatives, taking into account the risk of complications over a one-year time horizon [26]

Лекарственные препараты	CER, бел. руб.		
	мин.	макс.	сред.
Агарта® Мет (50/850 мг)	1157,24	1312,39	1225,69
Агарта® Мет (50/1000 мг)	1200,22	1355,37	1268,67
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид отечественного производства	981,80	1387,59	1167,99
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид импортного производства	1276,34	2058,87	1650,89
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид среднее значение	1129,07	1723,23	1409,44
Метформин модифицированного высвобождения / гликлазид модифицированного высвобождения отечественного производства	1268,03	1756,85	1495,72
Метформин модифицированного высвобождения / гликвидон отечественного производства	1445,72	1996,12	1833,94
Метформин модифицированного высвобождения / гликвидон импортного производства	2039,97	3133,09	2569,82
Метформин модифицированного высвобождения / гликвидон среднее значение	1742,85	2564,60	2201,88

Результаты анализа «затраты – эффективность» для года фармакотерапии при сравнении фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин и фиксированной комбинации метформин/ПСМ с учетом риска развития осложнений для временного горизонта 1 год [26] представлены в табл. 4.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, рассчитанный коэффициент «затраты – эффективность» (CER) для Агарта® Мет (50/850 мг) в среднем составил 1225,69 бел. руб. (диапазон 1157,24–1312,39), а для Агарта® Мет (50/1000 мг) – 1268,67 бел. руб. (диапазон 1200,22–1355,37), что ниже рассчитанных CER всех сравниваемых технологий, за исключением метформина модифицированного высвобождения / глибенкламида отечественного производства.

По сравнению с метформин/глибенкламидом импортного производства CER Агарта® Мет 50/850 мг ниже на 25,8%, 50/1000 мг – на 23,2%; относительно метформина/гликлазида отечественного производства – ниже на 18,1% и 15,2% соответственно; относительно метформина/гликвидона отечественного производства – ниже на 33,2% и 30,8%; относительно метформина/гликвидона импортного производства – ниже на 52,3% и 50,6%.

Единственным исключением является сравнение с метформин/глибенкламидом отечественного производства (CER = 1167,99 бел. руб.), относительно которого CER Агарта® Мет 50/850 мг выше на 4,9%, а Агарта® Мет 50/1000 мг – на 8,6%.

Таблица 5
Коэффициенты «затраты – полезность» для фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин и для комбинации метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид
Table 5

Cost-utility ratios for the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin and for combinations of modified-release metformin/glibenclamide

Лекарственный препарат	CUR, бел. руб.		
	мин.	макс.	сред.
Агарта® Мет 50/850 мг	–	–	821,97
Агарта® Мет 50/1000 мг	–	–	867,64
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид отечественного производства	250,92	345,16	298,04
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид импортного производства	549,88	1026,50	788,19
Метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид среднее значение	400,40	685,83	543,12
ICUR, долл. США			
Агарта® Мет 50/850 мг vs метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид отечественного производства – 21 002,18 (22 865,03–19 139,32)			
ICUR, долл. США			
Агарта® Мет 50/850 мг vs метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид импортного производства – 1624,89 (–7796,33... 11 046,12)			
ICUR, долл. США			
Агарта® Мет 50/1000 мг vs метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид отечественного производства – 22 823,56 (24 686,41–20 960,71)			
ICUR, долл. США			
Агарта® Мет 50/1000 мг vs метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид импортного производства – 3446,28 (–5974,95... 12 867,50)			

Результаты анализа «затраты – полезность» (все расчеты выполнены на одного пациента)

Принимая во внимание годовую стоимость сравниваемых фиксированных комбинаций препаратов Агарт[®] Мет (50/850 мг) и Агарт[®] Мет (50/1000 мг) и ФК метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид 500/5 мг отечественного производства (табл. 1), рассчитанные показатели QALY для сравниваемых технологий (0,884662 для ФК вилдаглиптин/метформин и 0,876856 для комбинации метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид), определены коэффициенты «затраты – полезность» и инкрементальный коэффициент «затраты – полезность» (табл. 5).

Как видно из табл. 5, ни один из рассчитанных инкрементальных коэффициентов «затраты – полезность» не превысил ППП (трехкратный ВВП) – 32 528,4 долл. США [24].

Следовательно, на основании результатов анализа «затраты – полезность» фиксированная комбинация Агарт[®] Мет в различных дозировках является экономически предпочтительной в сравнении с фиксированной комбинацией метформин модифицированного высвобождения / глибенкламид вне зависимости от производителя (отечественного, импортного).

■ ВЫВОДЫ

Проведенное фармакоэкономическое исследование, включавшее анализ «стоимость болезни», «затраты – эффективность» и «затраты – полезность», позволило оценить экономическую целесообразность применения фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (Агарт[®] Мет) в дозировках 50/850 мг и 50/1000 мг у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Годовая стоимость терапии Агарт[®] Мет 50/850 мг составила 727,17 бел. руб., Агарт[®] Мет 50/1000 мг – 767,57 бел. руб., что ниже по сравнению с большинством альтернативных фиксированных комбинаций, включая препараты на основе эмпаглифлозина, дапаглифлозина, лираглутида, а также импортных и ряда отечественных комбинаций метформина с производными сульфонилмочевины (гликвидон, гликлазид). Экономия достигает:

- 70–78% относительно наиболее дорогих технологий (лираглутид, дапаглифлозин);
- 30–50% относительно комбинаций с гликвидоном;
- 67,6–92,8% относительно комбинаций с эмпаглифлозином, дапаглифлозином и лираглутидом по данным РФЛС.

По сравнению с отечественной комбинацией метформин/глибенкламид годовая стоимость Агарт[®] Мет незначительно выше (на 4,9–8,6%), однако данное превышение компенсируется более благоприятным профилем безопасности (отсутствие риска тяжелых гипогликемий, характерного для производных сульфонилмочевины).

При проведении анализа «затраты – эффективность» при горизонте 24 недель CER Агарт[®] Мет 50/850 мг (338,42 бел. руб.) практически идентичен CER свободной комбинации метформина и вилдаглиптина (338,12 бел. руб.) с превышением всего на 0,09%, что свидетельствует о полной сопоставимости показателей. Для дозировки 50/1000 мг CER выше на 5,65%, что рассматривается как незначительное превышение, допустимое в рамках фармакоэкономического анализа.

При горизонте 1 года (с учетом риска развития осложнений) CER Агарта® Мет 50/850 мг составил 1225,69 бел. руб., 50/1000 мг – 1268,67 бел. руб., что ниже, чем у всех сравниваемых технологий, за исключением отечественного метформина/глибенкламида. Снижение CER составляет:

- 13–26% относительно комбинаций с глибенкламидом (импортного производства и среднего значения);
- 18% относительно комбинации с гликлазидом;
- 30–52% относительно комбинаций с гликвидоном.

При проведении анализа «затраты – польза» показатель QALY для Агарта® Мет (0,884662) превышает таковой для комбинации метформин/глибенкламид (0,876856). Рассчитанные инкрементальные коэффициенты ICUR не превысили порог готовности платить (32 528,4 долл. США), а в ряде сравнений имели отрицательные значения, что указывает на доминирование фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин.

При выполнении исследования было установлено, что приверженность к терапии на фоне фиксированной комбинации составила 98,9% против 84,6% для свободной комбинации (разница +14,3%), что обусловлено снижением таблеточной нагрузки и упрощением режима дозирования [10].

В отличие от производных сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, гликвидон), вилдаглиптин не ассоциирован с риском развития тяжелых гипогликемий (снижение частоты с 17 до 2%) и не способствует увеличению массы тела, что является значимым клиническим преимуществом [27].

По сравнению с ингибиторами SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) и агонистами рецепторов ГПП-1 (лираглутид) Агарта® Мет обеспечивает сопоставимый метаболический контроль при значительно более низкой стоимости, что делает ее предпочтительным выбором в условиях ограниченных бюджетных ресурсов.

Таким образом, применение фиксированной комбинации Агарта® Мет (вилдаглиптин/метформин) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа является клинически и экономически целесообразным с точки зрения соотношения «затраты – эффективность». Препарат демонстрирует:

- CER, сопоставимый или более низкий по сравнению с большинством альтернативных фиксированных комбинаций;
- значительную экономию бюджетных средств (до 50–90% относительно импортных аналогов и более дорогих классов сахароснижающих препаратов);
- благоприятный профиль безопасности (низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела);
- высокую приверженность к терапии благодаря фиксированной комбинации в одной таблетке (98,9%).

Лекарственный препарат Агарта® Мет (фиксированная комбинация вилдаглиптина и метформина 50/850 мг и 50/1000 мг) является экономически целесообразным в лечении пациентов старше 18 лет с сахарным диабетом 2-го типа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

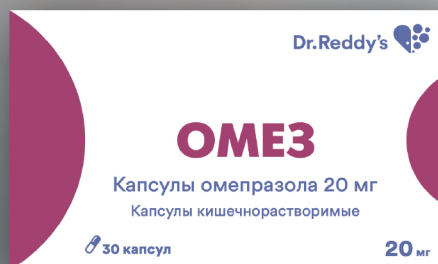
■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical Protocol "Diagnosis and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus (Adult Population)": Approved by the Resolution No. 85 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 21, 2021. Minsk, 2021. (In Russ.)
2. Cook M.N., Girman C.J., Stein P.P., et al. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet. Med.* 2007;24(4):350–358.
3. Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care.* 2010;33(3):501–506. doi: 10.2337/dc09-1749
4. Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A., et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:2078–2084.
5. Sorokina Yu.A., Lovcova L.V., Bogdarina A.V., et al. Synergism in the combined use of oral hypoglycemic agents. *Modern Technologies in Medicine.* 2014;6(3):85–90. (In Russ.)
6. Thondam S.K., Cross A., Cuthbertson D.J., et al. Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2012;29(8):e205–e210.
7. Bronden A., Alber A., Rohde U., et al. Single-Dose Metformin Enhances Bile Acid-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(11):4153–4162.
8. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E., et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):1578–1585.
9. General description of the medicinal product Agarta® Met: LP No. (002219)-(RG-RU). (In Russ.)
10. Rombopoulos G. Treatment Compliance with Fixed-Dose Combination of Vildagliptin/Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 24-Week Observational Study. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:Article ID 251485. doi: 10.1155/2015/251485
11. General description of the medicinal product Glyukofazh: 500 mg and 1000 mg extended-release tablets: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on October 4, 2022, No. 1334. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11104_22_s.pdf (accessed April 13, 2026)
12. Summary of Product Characteristics for Vildagliptin-AM: 50 mg tablets: approved by Ministry of Health of the Republic of Belarus, August 1, 2023, No. 1133. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_08_3297_s.pdf (accessed April 13, 2026)
13. General characteristics of the medicinal product Viktoza: solution for subcutaneous injection 6 mg/ml 3 ml: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on January 23, 2024, No. 107. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10803_20_s.pdf (accessed April 13, 2026)
14. Summary of Product Characteristics for the medicinal product Jardins: tablets 10 mg, 25 mg: approved Ministry of Health of the Republic of Belarus, February 27, 2024, No. 251. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10475_16_18_19_20_21_22_s.pdf (accessed April 13, 2026)
15. General characteristics of the medicinal product Dapagliflozin: 10 mg tablets: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on September 25, 2025, No. 1168. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11430_25_s.pdf (accessed April 13, 2026)
16. Leaflet / patient information for Metformin-plus: film-coated tablets, 500 mg / 5 mg: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 4, 2025, No. 661. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_01_3293_p.pdf (accessed April 13, 2026)
17. Instructions (Information for specialists) for Glizlazide: modified-release tablets 30 mg, 60 mg: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 12, 2016, No. 437. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/16_05_1964_s.pdf (accessed April 13, 2026)
18. General characteristics of the medicinal product Glinor: tablets 30 mg: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on August 8, 2024, No. 1142. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/24_08_3239_s.pdf (accessed April 13, 2026)
19. United Kingdom Department of Health. Health Survey for England 2003. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/PublicationsAndStatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland/HealthSurveyResults/DH_4098913 (accessed 13.04.2026)
20. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47:1747–1759.
21. Currie C.J., Morgan C.L., Poole C.D., et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;22(8):1523–1534.
22. Caro J.J., Stillman I.P., Danel A., et al. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *J. Med. Econ.* 2007;10(3):239–254.
23. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T. Determining the "Willingness-to-Pay Threshold" in Russia, European Countries, and CIS Countries. *Pharmacoeconomics. Contemporary Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2011;4(1):7–12. (In Russ.)
24. Kozhanova I.N., Sachek M. Willingness-to-pay threshold as a basis for managerial decision-making in the selection of medical technology. *Issues of Organization and Informatization of Healthcare.* 2015;1:17–23. (In Russ.)
25. Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Methodology for conducting cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics.* 2012;5(2): 9–12. (In Russ.)
26. Bukharov K.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., et al. Pharmacoeconomic aspects of therapy with fixed combinations of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin compared with sulphonylurea derivatives and metformin in patients with type 2 diabetes: a retrospective analysis of data from the Federal Diabetes Registry for the period 2010–2017. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):18–26. (In Russ.)
27. Arinina E.E., Rashid M.A., Antsiferov M.B. Pharmacoeconomic analysis of the benefits of combined incretin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus using vildagliptin as an example. *Urology.* 2013;5. Available at: <https://urologyjournal.ru/articles/> (accessed 04/13/2026) (In Russ.)



Бренд омепразола №1 в мире!

среди брендированных генериков¹



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Есть ограничения в продолжительности приема. Использование во время беременности и в период кормления грудью возможно только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. На правах рекламы
Производитель: Д-р Редди'с Лаботорис Лтд, Хайдерабад-500034, Индия. РУ МЗ РБ Омез 20 №10546/17/22 от 09.02.2022, бессрочно 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. М1006735

1. Среди брендированных генериков омепразола по продажам в упаковках на мировом рынке (анализ включал 75 стран из Европы, Северной Америки, Африки, Австралии, Азии, Южной Америки). По данным базы данных IQVIA.MIDAS Quarterly sales data for the period MAT Sept'2025. Письмо подтверждение от 13 января 2026 г.



Мараховский Ю.Х.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Молчаливые стражи кислотности желудка: эволюция ингибиторов протонной помпы за последние 5 лет

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

Подана: 29.04.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: marakhouski@yahoo.co.uk

Резюме

Введение. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) долгое время считались золотым стандартом лечения кислотно-щелочных расстройств. Однако за последнее десятилетие произошел сдвиг от массового назначения препаратов с энтузиазмом к более осторожному и рациональному подходу. В данном исследовании оценивается эволюция терапии ИПП за последние 5 лет с акцентом на глобальные рыночные тенденции, долгосрочные риски для безопасности и появление персонализированных стратегий лечения.

Методы. Был проведен всесторонний анализ 25 728 публикаций (2020–2025 гг.) с использованием медицинских баз данных PubMed, EMBASE и ScienceDirect. В исследовании использовались модели генеративного искусственного интеллекта (GPT-4o, Claude 3.5 Sonnet) для агрегирования региональных рыночных данных и обобщения данных о лекарственных взаимодействиях (ЛВ).

Результаты. Глобальный спрос на ИПП остается высоким, наблюдается значительный сдвиг в сторону безрецептурной доступности и доминирования дженериков. Региональный анализ выявляет различные предпочтения: омепразол остается лидером в большинстве регионов мира, включая США, Европу, страны СНГ, благодаря своей доступности, в то время как рабепразол занимает прочные позиции в Японии. Результаты исследования подчеркивают наличие клинического риска взаимодействий между ингибиторами протонной помпы (ИПП) и клопидогрелом, акцентируя внимание на роли генетического полиморфизма CYP2C19. Появилась концепция «депрескрипции» (снижение дозы или отмена) для снижения рисков безопасности (дисбиоза, остеопороза, дефицита витамина B12 и др.), связанных с длительным применением ИПП. Кроме того, в клиническую практику активно внедряются новые калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (PCAB), обладающие рядом фармакологических и клинических преимуществ перед традиционными ИПП.

Заключение. Будущее кислотосупрессивной терапии заключается в персонализации. Клинические решения должны перейти от общих рекомендаций к индивидуальному выбору на основе фармакогенетики, профилей лекарственных взаимодействий и конкретных клинических задач (например, терапия «по требованию» против терапии «постепенного снижения дозы»). Внедрение в клиническую практику калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (P-CABs) представляет собой

привлекательную альтернативу для преодоления ограничений традиционной терапии ингибиторами протонной помпы и может стать важным шагом к более персонализированному, эффективному и безопасному ведению пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы (ИПП), клопидогрел, полиморфизм CYP2C19, лекарственно-генетические взаимодействия, калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы (P-CAB)

Marakhouski Y.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Silent Guardians of Stomach Acidity: the Evolution of Proton Pump Inhibitors Over the Past 5 Years

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

Submitted: 29.04.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: marakhouski@yahoo.co.uk

Abstract

Introduction. Proton pump inhibitors (PPIs) have long been considered the gold standard for the treatment of acid-related disorders. However, over the past decade there has been a shift from widespread, enthusiastic prescribing toward a more cautious and rational approach. This study evaluates the evolution of PPI therapy over the past five years, with a focus on global market trends, long-term safety risks, and the emergence of personalized treatment strategies.

Methods. A comprehensive analysis of 25,728 publications (2020–2025) was conducted using the medical databases PubMed, EMBASE, and ScienceDirect. Generative artificial intelligence models (GPT-4o, Claude 3.5 Sonnet) were applied to aggregate regional market data and summarize evidence on drug – drug interactions (DDIs).

Results. Global demand for PPIs remains high, with a marked shift toward over-the-counter availability and dominance of generic products. Regional analysis reveals differing preferences: omeprazole remains the market leader in most regions worldwide, including the United States, Europe, and the CIS countries, largely due to its affordability, while rabeprazole holds strong positions in Japan. The study highlights the clinical risk of interactions between PPIs and clopidogrel, emphasizing the role of CYP2C19 genetic polymorphism. The concept of "deprescribing" (dose reduction or discontinuation) has emerged as a strategy to mitigate safety risks (dysbiosis, osteoporosis, vitamin B12 deficiency, and others) associated with long-term PPI use. In addition, novel potassium-competitive acid blockers (PCABs) are being actively introduced into clinical practice, offering several pharmacological and clinical advantages over traditional PPIs.

Conclusion. The future of acid-suppressive therapy lies in personalization. Clinical decision-making should move away from generalized recommendations toward individualized choices based on pharmacogenetics, drug – drug interaction profiles,

and specific clinical objectives (e.g., on-demand therapy versus step-down therapy). The integration of potassium-competitive acid blockers (P-CABs) into clinical practice represents an attractive alternative for overcoming the limitations of traditional PPI therapy and may become an important step toward more personalized, effective, and safe management of patients with acid-related diseases.

Keywords: Proton Pump Inhibitors (PPI), Clopidogrel, CYP2C19 Polymorphism, Drug-Drug-Gene, potassium-competitive acid blockers (P-CAB)

■ ВВЕДЕНИЕ

Еще в Древней Греции обратили внимание на ощущение кислоты в желудочном соке, но потребовалось приблизительно 4 этапа исследований, чтобы прийти к общепринятому сегодня мнению о том, что желудок выделяет соляную кислоту и на нее можно воздействовать. Первым этапом стало осознание того, что содержимое желудка может быть кислым. Во-вторых, долгое время велись споры о том, выделяется ли эта кислота самим желудком или образуется в результате ферментации пищи. В-третьих, необходимо было качественно определить природу кислоты. На четвертом и заключительном этапе была проведена количественная оценка кислотности желудка, что позволило затем найти варианты воздействия на выработку кислоты в желудочном соке [1]. Конец XX в. был посвящен изучению подавления выработки кислоты с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). До появления ИПП лечение кислотозависимых заболеваний было малоэффективным. Главным лозунгом стал «Нет кислоты – нет язвы» (No acid, no ulcer), но не было известно, как эффективно остановить ее выработку. Использовались антациды и холинолитики, которые лишь ненадолго облегчали симптомы. В 1970-х гг. были открыты и описаны свойства фермента, отвечающего за финальный этап секреции соляной кислоты, – АТФазы (протонный насос) париетальной клетки, и стало ясно, что нужно блокировать именно его. Вскоре (1980-е – начало 1990-х) появился первый молекулярный «выключатель» кислоты – омепразол. Это произвело фурор: препарат оказался в разы эффективнее популярных тогда блокаторов H₂-рецепторов (ранитидина). В то время ИПП воспринимались как тяжелая артиллерия, их назначали с осторожностью, короткими курсами и только при язвах слизистой оболочки желудка, так как врачи опасались полной остановки выработки кислоты. Период середины 1990-х – 2010-е гг. можно назвать золотым периодом ИПП – время появления и массового распространения новых препаратов: лансопразола (1991 г.), пантопразола (1994 г.), рабепразола (1998 г.), эзомепразола (S-изомер омепразола, 2001 г.) и декслансопразола (R-изомер лансопразола, 2009 г.) [18]. ИПП начинают применять не только для лечения язв, но и для терапии ГЭРБ (изжоги), профилактики при приеме аспирина и НПВП. После подтверждения роли *Helicobacter pylori* в развитии язвы ИПП стали обязательным компонентом схем антихеликобактерной терапии. Препараты становятся безрецептурными (ОТС) во многих странах. Этот период фактически был этапом восторженности эффективностью ИПП. Врачи и пациенты чувствовали, что проблема решена окончательно. Это привело к массовому, бесконтрольному назначению препаратов: ИПП стали назначать при малейшем дискомфорте в желудке. После 2010-х гг. был

достигнут пик применения ИПП, например в США к 2011–2012 гг. число взрослых, принимавших ИПП, удвоилось, достигнув 7,8% населения [2]. В Британской Колумбии число пользователей ИПП увеличилось на 257% в период с 2000 по 2019 г. Ингибиторы протонной помпы являлись вторым по частоте назначения классом лекарственных препаратов среди пожилых людей в Канаде: их использование увеличилось с 26,7% в 2011 г. до 29,1% в 2016 г.; при этом преобладала длительная терапия: 73,5% пожилых людей, принимающих ИПП (даже исключая тех, кто постоянно принимал пероральные кортикостероиды или НПВП), использовали их в течение 8 недель и более [3]. Рост потребления ИПП во всем мире за 2 десятилетия также вызвал глобальную обеспокоенность. Отчеты из Европы и Азии, пытающиеся объяснить эту тенденцию, поднимают вопросы о потенциально нецелесообразном назначении препаратов по показаниям, не одобренным для применения [4, 5]. Таким образом, в последние 10 лет наступил этап скепсиса и настроенности о применении ИПП. Исследователи задались вопросами: «А всем ли, кто использует эти препараты, они действительно нужны? В каких случаях и как длительно нужно использовать ИПП? И чем можно заменить ИПП?» В данном исследовании мы представляем ответы на эти вопросы на основании оценки эволюции ингибиторов протонной помпы за последние 5 лет. В эти годы мы являемся свидетелями перехода к рациональному использованию ИПП. Научное знание очистилось от первичного восторга, появилась концепция «депрескрипции» (deprescribing, отмена приема) в современной медицине – это движение по осознанному снижению дозы или отмене препарата и уточнению границ его использования. Тем более что появилась возможная замена ИПП – калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (P-CAB), такие как вонопрозан и тегапрозан, которые действуют быстрее и стабильнее традиционных ИПП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора информации по ингибиторам протонной помпы использовали сочетания международных, межнациональных, региональных и институциональных данных с помощью поиска научных статей в PubMed, MEDLINE, Embase и Scencedirect.

Источники эпидемиологических и рыночных данных, включенные в анализ:

- Национальные и региональные базы данных по странам (National and Regional Databases): содержат показатели распространенности и заболеваемости.
- Данные из систем общественного здравоохранения и национальных регистров, таких как Система анализа и отчетности клинических данных (CDARS): обеспечивают крупномасштабное долгосрочное отслеживание тенденций и объемов назначения лекарственных препаратов.
- Электронные медицинские карты (ЭМК) и клинические данные (Electronic Health Records (EHR) & Clinical Data): больничные информационные системы, такие как проект TRANSFoRM, для мониторинга применения лекарственных средств в режиме реального времени по запросу.
- Данные о продажах и рецептах в аптеках (Pharmacy Sales and Prescription Databases): отчеты из аптек и больниц, которые раскрывают данные о продажах, в частности выявляют наиболее популярные типы ингибиторов протонной помпы и определяют тенденции в отношении безрецептурных и рецептурных лекарств.
- Опросы и анкеты для пациентов (Patient Surveys and Questionnaires): извлекались результаты опросов и анкет пациентов, позволяющие провести оценки тенденций

самолечения, соблюдения режима приема лекарств и осведомленности о них, особенно для выявления ненадлежащего длительного использования.

- Систематические обзоры и наблюдательные исследования (Systematic Reviews and Observational Studies): для сбора данных об использовании, дозировке и продолжительности приема препаратов с учетом демографических характеристик.

Для поиска и первичного анализа полученных данных применяли несколько вариантов искусственного интеллекта (ИИ): ChatGPT (OpenAI (2024) GPT-4o), языковую модель Claude 3.5 Sonnet (Anthropic) с высокой точностью в задачах логического вывода и расширенным контекстным окном, что позволило обрабатывать массивы целиком без потери связности, специализированный модуль Perplexity AI для поиска источников, персональный ассистент Copilot. Все варианты ИИ использовались в период 01.01–31.01.2026. Автор применял названные выше модели для предварительного анализа и ускорения процесса выбора наиболее релевантных результатов. После генерации текста автор тщательно пересмотрел, сопоставил результаты в разных моделях и отредактировал содержимое. Автор берет на себя полную ответственность за достоверность данных и содержание публикации.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за последние 5 лет (2020–2025 гг.) найдено 25 728 материалов с упоминанием ингибиторов протонной помпы. Распределение материалов по характеру представлено в табл. 1.

Анализ востребованности отдельных ИПП по регионам

Таблица 1
Распределение публикаций по результатам поиска
Table 1
Distribution of publications by search results

Характер публикации	Количество
Обзорные статьи	4657
Научные исследования	9273
Энциклопедические	132
Книги	1695
Тезисы конференций	5401
Рецензии	5
Отчеты о клинических случаях	1012
Переписка	554
Обсуждения	359
Редакционные статьи	418
Опечатки	10
Краткие обзоры	279
Новости	33
Практические рекомендации	247
Отзывы о продукте	5
Краткие сообщения	767
Видеостатьи	3
Прочие	878

Таблица 2
Рейтинг востребованности отдельных представителей ИПП по регионам
Table 2
Rating of the demand for individual representatives of PPI by region

Регион	1-е место	2-е место	3-е место	4-е место	Примечания
Европа	Омепразол	Пантопризол	Эзомепразол	Лансопризол	Омепразол – лидер по стоимости и доступности; пантопризол часто предпочитается при сопутствующей терапии клопидогрелом
Америка (США, Канада, Латинская Америка)	Омепразол	Эзомепразол	Деклансопризол	Пантопризол	В США омепразол и эзомепразол широко используются без рецепта (ОТС); деклансопризол востребован в специализированных нишах ГЭРБ
Азия	Омепразол	Рабепразол	Пантопризол	Эзомепразол	В Японии и Южной Корее высокую долю занимает рабепразол, а в Китае и Индии – омепразол

Примечание: данные обобщены из отраслевых наблюдений и рыночной практики; конкретные позиции разнятся по странам в зависимости от политики возмещения расходов, наличия безрецептурного отпуска и тендеров госпитальных закупок.

Таблица 3
Распределение ИПП по рыночному рейтингу в отдельных странах Европы, Америки и Азии
Table 3
Distribution of PPIs by market rating in selected countries of Europe, America and Asia

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпитального сегмента	Лидер в страховых программах	Примечание
Великобритания	Омепразол	Пантопризол	Омепразол/ Пантопризол	ОТС-наличие омепразола усиливает розницу; NHS формуляры тяготеют к дженерикам; спрос на в/в пантопризол
Германия	Пантопризол/ Омепразол	Пантопризол	Пантопризол	Предпочтение пантопризолу из-за профиля взаимодействий (клопидогрел); сильные позиции парентеральных форм; доминирование дженериков
Италия	Омепразол	Пантопризол	Омепразол/ Эзомепразол	Региональные тендеры, высокая чувствительность к цене
Франция	Эзомепразол/ Омепразол	Пантопризол	Эзомепразол	Исторически сильные брендовые позиции эзомепразола
США	Омепразол, эзомепразол (ОТС)	Пантопризол	Омепразол/ Эзомепразол	ОТС лидирует в рознице; нишевый деклансопризол в ГЭРБ; в/в пантопризол в профилактике стрессовых язв

Окончание таблицы 3

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпитального сегмента	Лидер в страховых программах	Примечание
Канада	Омепразол	Пантопризол	Пантопризол/ Омепразол	Провинциальные формуляры; парентеральный пантопризол в стационарах
Япония	Рабепразол	Пантопризол/ Эзомепразол	Рабепразол	Сильное влияние местных рекомендаций; растущая конкуренция с P-CAB (вонопризан)
Китай	Омепразол	Пантопризол/ Эзомепразол	Пантопризол/ Эзомепразол	Госпитальные тендеры, высокая доля парентеральных форм; широкая дженериковая база

Оценка полученных результатов показывает, что спрос на ИПП остается глобально высоким и смещен в сторону дженериков. Востребованность тех или иных ИПП зависит от доступности без рецепта, стоимости, системы возмещения затрат, этапа оказания медицинской помощи, профиля лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией (например, клопидогрел) и локальных клинических рекомендаций. Использование генеративного ИИ позволило агрегировать разрозненные

Таблица 4
Распределение ИПП по рыночному рейтингу в странах СНГ
Table 4
Distribution of PPIs by market rating in the CIS countries

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпитального сегмента	Лидер в страховых программах
Россия	Омепразол/ Эзомепразол	Пантопризол	60–80% рецептурных ИПП покрываются в гос/ОМС-сегменте; приоритет дженерикам; устойчивый спрос на пантопризол
Украина	Омепразол	Пантопризол	Ограниченное покрытие, варьирует по региональным/целевым программам
Казахстан	Омепразол	Пантопризол/ Эзомепразол	70–90% рецептурных ИПП с покрытием в госпрограммах; акцент на низкую цену
Беларусь	Омепразол	Пантопризол	Широкое госпокрытие рецептурных ИПП; приоритизация дженериков
Узбекистан	Омепразол	Пантопризол	Ограниченные точечные проекты, доминирует самофинансирование
Армения	Омепразол	Пантопризол	Ограничены; возмещение фрагментарно
Азербайджан	Омепразол	Пантопризол	Покрытие неоднородно, предпочтение недорогим дженерикам
Кыргызстан	Омепразол	Пантопризол	Ограниченные программы, локальные схемы, низкая доля организованного возмещения
Таджикистан	Омепразол	Пантопризол	Минимальные эпизодические покрытия

Примечание: источники данных для таблицы – отраслевые практики и типовые формулярные предпочтения. Для подтверждения объемов продаж в цифрах по каждой стране необходимы выгрузки IQVIA MIDAS/NPA, национальных формуляров и реестров возмещения, что весьма затруднительно в рамках данной работы.

рыночные отчеты и экспертные мнения, сформировать вероятностную модель распределения долей рынка в отсутствие открытых национальных реестров продаж. В табл. 2 показаны результаты по востребованности отдельных ИПП в мире.

Рыночный рейтинг отдельных ИПП в розничном, госпитальном сегменте и страховых программах Европы, Америки, Азии и СНГ за период 2020–2025 гг. представлен в табл. 3 и 4.

Детальный анализ данных позволил выделить ключевые факторы, влияющие на востребованность отдельных ИПП:

- Доступность ОТС: безрецептурный отпуск омепразола и эзомепразола увеличивает объемы в рознице (особенно США и ряд стран ЕС).
- Стоимость: омепразол, пантопразол широко представлены дженериками, что повышает их доли.
- Лекарственные взаимодействия: в кардиологии при сопутствующем применении клопидогрела предпочтение часто отдается пантопразолу, что снижает долю омепразола и эзомепразола в госпитальных схемах терапии.
- Тендерные закупки: формуляры и тендеры часто включают пантопразол/эзомепразол для госпитального сегмента.
- Клинические рекомендации: подчеркивают равнозначность ИПП по эффективности при стандартных показаниях, что ведет к выбору по стоимости и профилю лекарственных взаимодействий; в США деклансопразол имеет нишевые преимущества у пациентов с ГЭРБ при ночных кислотных прорывах.
- Эрадикация *H. pylori*: выбор ИПП в схемах терапии часто стандартизирован формуляром (в Японии и Южной Кореи стандартным выбором является рабепразол).

Следует обратить внимание, что из 6 вышеперечисленных факторов чисто клиническими являются только 2 последних. Это позволяет сделать вывод о том, что в выборе ИПП доминируют прежде всего организационные, фармацевтические и финансовые аргументы.

Персонализированный подход к выбору ИПП

На сегодняшний день актуальной является задача перейти от общих рекомендаций ИПП к их персонализированному выбору. Результаты проведенного анализа публикаций позволили в том числе сформулировать ключевые критерии индивидуализации выбора ИПП:

- Клиническая задача: купирование симптомов и заживление эрозий/язв или профилактика НПВП повреждений и поддерживающая терапия.
- Профиль лекарственных взаимодействий: сопутствующие препараты (особенно клопидогрел, антикоагулянты, антиретровирусные, противогрибковые, тиреоидные средства).
- Фармакогенетика: фенотип CYP2C19 (poor/rapid metabolizer) влияет на экспозицию омепразола/эзомепразола/лансопразола; меньше влияет на рабепразол/пантопразол.
- Коморбидности и безопасность: остеопороз / риск переломов, гипомагнемия, дефицит В12, хронические инфекции, почечная и печеночная недостаточность.
- Возраст: хрупкость, риск падений, полипрагмазия, предпочтение препаратам с меньшим лекарственным взаимодействием и удобными формами.

Таблица 5
Сравнительная таблица фармакокинетических и фармакодинамических характеристик ИПП для персонификации клинического выбора
Table 5
Comparative table of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of PPIs for personification of clinical choice

ИПП	Потенция кислотосупрессии	Влияние CYP2C19	Взаимодействие с клопидогрелом	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Особенности
Омепразол	Средне-высокая	Значимое	Нежелательно	Эффективен	Классический стандартный выбор; доступность форм; риск лекарственных взаимодействий
Эзомепразол	Высокая	Значимое, но более предсказуемое	Нежелательно	Эффективен	Удобен при тяжелой ГЭРБ/эрозиях; возможна лучшая ночная кислотосупрессия
Пантопризол	Средняя	Низкое	Предпочтительно	Эффективен	Меньше лекарственных взаимодействий
Рабепразол	Высокая, быстрый старт	Низкое, преимущественно внепеченочный метаболизм	Предпочтительно	Эффективен	Быстрый эффект; меньше зависимость от генотипа, меньше лекарственных взаимодействий
Лансопризол	Средне-высокая	Значимое	Нежелательно	Эффективен	Риск лекарственных взаимодействий

- Форма и режим: стандартные капсулы/таблетки, гранулы/саше, диспергируемые формы, суспензии; кратность приема; возможность step-down / on-demand режима терапии.
- Длительность: краткосрочно (4–8 недель) или длительно (месяцы/годы).
 В табл. 5 представлены фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИПП, которые следует учитывать для персонификации клинического выбора.
 При длительном применении ингибиторов протонной помпы важное значение имеет оценка безопасности терапии. Хотя ИПП в целом считаются хорошо переносимыми препаратами, их продолжительное использование требует более взвешенного и индивидуализированного подхода, а именно:
 - Лабораторный контроль: мониторинг уровня магния в сыворотке крови (особенно у пациентов, одновременно получающих диуретики или дигоксин, у которых риск гипомагниемии выше); контроль уровня витамина B12 каждые 1–2 года (особенно у пожилых и при наличии анемии); при развитии анемии рекомендуется также оценивать показатели ферритина и обмена железа.
 - Оценка минеральной плотности костей с помощью денситометрии, а также назначение кальция и витамина D: продолжительная терапия ассоциируется с повышенным риском остеопороза и переломов, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии других факторов риска.

- Мониторинг инфекционных осложнений: убедительные данные получены в отношении повышения риска инфекции *Clostridium difficile*, особенно у госпитализированных пациентов, а также риска внебольничной пневмонии у пожилых и лиц с хроническими заболеваниями легких.
- Анализ риска лекарственных взаимодействий: при необходимости сочетания ИПП с клопидогрелом предпочтение следует отдавать рабепразолу или пантопразолу; при одновременном применении с антикоагулянтами, антиретровирусными средствами или противогрибковыми препаратами требуется клинический контроль эффективности и безопасности терапии. В целом у пациентов, получающих несколько лекарственных средств одновременно, выбор ИПП с минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий является важной стратегией снижения рисков и повышения безопасности длительного лечения.

Вышеперечисленные данные позволяют предложить практический алгоритм мониторинга пациента, состоящий из следующих рекомендаций:

1. На старте терапии: задокументировать показания, выбрать минимальную эффективную дозу ИПП.
2. Через 2–4 недели: оценка симптомов и принятие решения о деэскалации (step-down) или продолжении лечения.
3. Каждые 6–12 месяцев: пересмотр показаний к кислотосупрессивной терапии, лабораторный контроль (уровень магния, витамина B12 и при необходимости железа в крови).
4. Каждые 1–2 года: оценка костного риска при наличии факторов риска.
5. При длительной терапии: обучение пациента признакам гипомagneмиемии, анемии, инфекционных осложнений.

Анализ взаимодействия ингибиторов протонной помпы и клопидогрела: клиническое значение и роль генетических факторов

Клопидогрел широко применяется в клинической практике как антиагрегантный препарат, прежде всего, у пациентов с ишемической болезнью сердца, после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования. Его эффективность напрямую связана с особенностями метаболизма: клопидогрел является пролекарством и должен быть активирован в печени с участием ферментной системы цитохрома P450, в первую очередь изофермента CYP2C19. Любые факторы, влияющие на активность этого фермента, потенциально могут снижать антиагрегантный эффект препарата и, как следствие, повышать риск тромботических осложнений.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто назначаются пациентам, получающим клопидогрел, для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений, особенно на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Однако именно в этом сочетании и возникает риск лекарственного взаимодействия. Наиболее изученными в этом контексте являются омепразол и эзомепразол – препараты, которые способны подавлять активность CYP2C19. При их одновременном применении с клопидогрелом уменьшается образование его активного метаболита, что теоретически может приводить к ослаблению антиагрегантного эффекта.

Однако на практике клиническое значение такого взаимодействия остается предметом дискуссий на протяжении многих лет. Ряд рандомизированных клинических

исследований и метаанализов продемонстрировали, что сочетание клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом ассоциируется со снижением антиагрегантной активности и потенциальным увеличением риска тромбоза стента и ишемических событий. В то же время другие исследования не выявили статистически значимого ухудшения клинических исходов. Эти противоречия частично объясняются различиями в дизайне исследований, характеристиках включенных пациентов и методах оценки эффективности клопидогрела.

Несмотря на неоднозначность доказательной базы, в клинической практике сформировался прагматичный консенсус. При необходимости гастропротекции у пациентов, принимающих клопидогрел, рекомендуется по возможности избегать назначения омепразола и эзомепразола и отдавать предпочтение пантопразолу и рабепразолу, которые значительно слабее ингибируют CYP2C19 и считаются более безопасными с точки зрения лекарственного взаимодействия. Такой подход позволяет снизить потенциальный риск ослабления антиагрегантного эффекта без отказа от защиты слизистой желудка.

Дополнительное измерение проблеме взаимодействия клопидогрела и ИПП придает генетический полиморфизм CYP2C19. Известно, что активность этого фермента значительно варьирует в популяции. У так называемых медленных метаболиторов (poor metabolizers – PM) способность активировать клопидогрел изначально снижена, что сопровождается более слабым антиагрегантным ответом и повышенным риском тромботических осложнений даже при отсутствии лекарственных взаимодействий. У «промежуточных метаболиторов» (intermediate metabolizers – IM), с умеренно ослабленным метаболизмом, эффект выражен в меньшей степени, тогда как пациенты с нормальной активностью фермента демонстрируют ожидаемый терапевтический ответ. Быстрые (rapid metabolizers – RM) и сверхбыстрые метаболитаторы (ultra-rapid metabolizers – UM), как правило, не имеют клинически значимых проблем, связанных с применением клопидогрела.

Особую настороженность вызывает сочетание генетически обусловленного снижения активности CYP2C19 с приемом омепразола или эзомепразола, так называемых лекарственно-генетических взаимодействий (DDGI). В такой ситуации риск угнетения активации клопидогрела может быть более высоким, а риск тромбозов – клинически значимым [6]. Этим объясняется растущий интерес к генотипированию CYP2C19 у пациентов высокого риска, например после коронарного стентирования. Полученная информация может помочь в выборе антиагрегантной терапии и сопутствующих препаратов, включая ИПП (табл. 6 и 7).

Таким образом, взаимодействие клопидогрела и ингибиторов протонной помпы является примером фармакокинетического взаимодействия, где на результат лечения влияют как лекарственные факторы, так и индивидуальные генетические особенности пациента. Рациональный выбор ИПП и при необходимости учет полиморфизма CYP2C19 позволяют повысить безопасность и эффективность антитромбоцитарной терапии в реальной клинической практике.

В тех клинических ситуациях, когда замена ингибитора протонной помпы невозможна (при необходимости продолжать терапию омепразолом или эзомепразолом), альтернативным решением может быть переход на другой антиагрегантный препарат. Прасургел и тикагрелор не являются пролекарствами, поэтому их антиагрегантный эффект не зависит от активности.

Таблица 6
Сравнительная характеристика лекарственно-генетических взаимодействий (DDGI) у отдельных ИПП

Table 6
Comparative characteristics of drug-genetic interactions (DDGI) in individual PPIs

ИПП	Зависимость от CYP2C19	Риск DDGI с ингибиторами CYP2C19	Риск DDGI с индуктором CYP2C19	Влияние на клопидогрел	Клиническая вариабельность по генотипу
Омепразол	Высокая	Высокий	Высокий	Значимое	Большая
Лансопразол	Высокая	Высокий	Высокий	Значимое	Большая
Декслансопразол	Средняя	Умеренный	Умеренный	Маловероятно/неясно	Средняя
Пантопразол	Средняя	Умеренный/низкий (клинически мало значим)	Умеренный	Низкое	Средняя
Эзомепразол	Ниже, чем омепразол	Умеренный	Умеренный	Значимое	Умеренная
Рабепразол	Низкая (в основном неэнзиматический клиренс)	Низкий	Низкий	Минимальное влияние	Низкая

Примечание: лекарственно-генетические взаимодействия (Drug Drug Gene Interactions – DDGI) – это сложные взаимодействия, при которых генетические особенности человека накладываются на эффекты от одновременного приема нескольких лекарств. Этот термин описывает ситуацию, когда генотип пациента (например, врожденно медленный обмен) и другой препарат (ингибитор или индуктор ферментов) вместе изменяют действие основного лекарства. Такая ситуация создает эффект «двойного удара», который может привести к опасным побочным эффектам или полному отсутствию терапевтического эффекта [6].

Таблица 7
Взаимодействие ИПП и клопидогрела с учетом степени активности CYP2C19

Table 7
The interaction of PPIs and clopidogrel, taking into account the degree of activity of CYP2C19

ИПП	Влияние на CYP2C19	Риск взаимодействия	Особенности при CYP2C19 PM/IM
Омепразол	Высокое	Значимое	Усиление риска
Эзомепразол	Высокое	Значимое	Усиление риска
Лансопразол	Среднее	Возможное	Усиление риска
Пантопразол	Низкое	Минимальное	Предпочтителен
Рабепразол	Низкое	Минимальное	Предпочтителен

Таблица 8
Клинические решения по выбору индивидуальных ИПП

Table 8
Clinical decisions on the choice of individual PPIs

Клиническая ситуация	Предпочтительный ИПП	Аргументы	Альтернативы	Уровень доказательности
ГЭРБ без эрозий	Омепразол/ Рабепразол	Эффективность, доступность	Пантопразол	A
Эрозивный эзофагит	Эзомепразол, рабепразол	Высокая кислотосупрессия	Омепразол, Лансопразол	A
Язвенная болезнь	Любой ИПП	Сравнимая эффективность	–	A

Окончание таблицы 8

Клиническая ситуация	Предпочтительный ИПП	Аргументы	Альтернативы	Уровень доказательности
Профилактика НПВП-гастропатии (кроме клопидогрела)	Омепразол	Минимум взаимодействий с НПВП через CYP2C9	Эзомепразол, рабепразол	B
Эрадикация <i>H. pylori</i>	Эзомепразол/ Рабепразол	Высокая кислотосупрессия	Пантопризол, омепразол	A
Пациенты на клопидогреле	Пантопризол/ Рабепразол	Нет значимого взаимодействия с CYP2C19	–	B
Пожилые с полипрагмазией	Рабепразол	Минимум любых CYP-взаимодействий	Пантопризол	B
CYP2C19 PM/IM генотип	Рабепразол/ Пантопризол	Независимость от генотипа	Эзомепразол	B
Длительная терапия	Любой ИПП в минимальной дозе	Снижение рисков	Step-down / On-demand	C

Примечание: уровни доказательности: А – систематические обзоры, метаанализы РКИ; В – отдельные РКИ, когортные исследования; С – наблюдательные исследования, экспертное мнение.

Все выше представленное позволяет предложить перечень клинических решений, который представлен в табл. 8.

Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции (P-CAB)

Еще одним выводом проведенного анализа стало наличие растущего интереса и активного внедрения в клиническую практику новой группы ингибиторов протонной помпы – калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (P-CAB).

Анализ публикационной активности за последние годы свидетельствует о четко выраженной и устойчивой динамике роста интереса к классу калий-конкурентных блокаторов секреции кислоты (табл. 9). В период с 2020 по 2024 г. общее число публикаций увеличилось более чем в 4 раза – с 41 до 180, что отражает примерно 339% рост. Наиболее высокий уровень активности зафиксирован в 2024 г. Наблюдаемое снижение показателей в 2025 г., по-видимому, связано не с реальным спадом научно-го интереса, а с тем, что анализ охватывает лишь часть календарного года.

Основным драйвером публикационного роста является вонопризан. Его вклад в суммарное число публикаций увеличивался наиболее интенсивно – с 20 работ в 2020 г. до 78 в 2024 г., что закономерно формирует доминирующую роль этого препарата в общей динамике. Тегопризан и фексупризан демонстрируют стабильное и поступательное нарастание числа публикаций, отражая расширение их клинических программ. Ревапризан остается на относительно низком, но устойчивом уровне представленности в литературе. В то же время кеверпризан и зестапризан относятся к молекулам «второй волны»: их публикационная активность пока невысока, но имеет тенденцию к росту, что характерно для препаратов на ранних этапах клинической и пострегистрационной оценки.

Выявленные тренды хорошо коррелируют с ключевыми этапами развития класса P-CAB. Уже в 2020 г. наметился отчетливый рост интереса, обусловленный публикацией данных ранних клинических исследований и работ по фармакологическим

Таблица 9
Число публикаций по основным P-CAB препаратам (публикации в PubMed)
Table 9
Number of publications on major P-CAB drugs (PubMed publications)

Год	Vonoprazan	Tegoprazan	Fexuprazan	Revaprazan	Keveprazan	Zestaprazan	Другие	Итого
2020	20	9	6	3	1	1	1	41
2021	28	13	9	3	3	1	2	59
2022	38	19	13	4	6	3	4	87
2023	55	27	20	6	10	7	5	130
2024	78	35	27	6	14	12	8	180
2025	33	15	9	2	6	4	3	72

характеристикам новых молекул. В 2021 г. произошло расширение клинических программ, включая исследования II–III фаз, что сопровождалось увеличением числа фармакокинетических и фармакодинамических публикаций. Существенный качественный скачок наблюдался в 2023 г., когда были опубликованы крупные рандомизированные контролируемые исследования, в том числе пивотальные испытания по заживлению эрозивного эзофагита и оптимизации схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Параллельно появились первые долгосрочные данные по безопасности и поддерживающей терапии, что стимулировало рост обзорных публикаций.

В 2024 г. структура публикаций сместилась в сторону метаанализов и сетевых сравнений, а также работ, посвященных регуляторным аспектам. Одобрения и расширение показаний для отдельных представителей P-CAB в ряде регионов сопровождалось активным обсуждением этих препаратов в контексте клинических рекомендаций, что дополнительно поддержало рост публикационной активности. В 2025 г. исследования и публикации продолжали появляться, однако корректная интерпретация годового тренда будет возможна только после учета всех работ, опубликованных в течение всего года.

Для всего направления P-CAB характерна выраженная региональная специфика: значительная часть первичных клинических данных по новым препаратам была получена в странах Азии, прежде всего в Японии и Южной Корее. В последующем фокус исследований постепенно сместился в сторону глобальных программ, международных метаанализов и сравнительных обзоров. Тематически публикации охватывают рандомизированные исследования эффективности при ГЭРБ и эрозивном эзофагите, схемы эрадикации *H. pylori*, вопросы фармакологии, а также долгосрочную безопасность. С практической точки зрения можно ожидать дальнейшего увеличения числа публикаций при условии продолжения постмаркетинговых исследований и накопления данных в западных популяциях.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 5 лет ингибиторы протонной помпы (ИПП) – препараты, которые когда-то казались универсальным решением для кислотозависимых заболеваний, –

оказались в центре научных дискуссий. Их эффективность не вызывает сомнений, но все чаще звучат вопросы о безопасности их длительного применения, оценке сопутствующих рисков и соответствия клиническим рекомендациям.

Применение ИПП глобально высоко, и спрос смещен в сторону дженериков. Профиль востребованности конкретных ИПП зависит от доступности препарата без рецепта, цены, системы возмещения затрат, взаимодействий с сопутствующей терапией, структуры оказания помощи и локальных клинических рекомендаций. В целом омега-3 является стандартным выбором и остается лидером по востребованности в большинстве регионов мира за счет цены, широкой дженериковой линейки, длительного опыта клинического применения и обширной доказательной базы. В то же время применение пантопразола выше в стационарах и у кардиологических пациентов из-за меньшего влияния на CYP2C19, что снижает опасения по поводу взаимодействий с клопидогрелом, хотя имеющиеся доказательства такого весьма противоречивы.

В оценке взаимодействия ИПП с клопидогрелом до 2018 г. включительно следует выделить метаанализ, опубликованный в 2012 г., включивший исследования общим числом 159 998 пациентов [7]. Авторы обнаружили увеличение риска при совместном назначении ИПП и клопидогрела для КВНП (OR=1,27; 95% ДИ 1,13–1,42) и ОК с (OR=1,42; 95% ДИ 1,08–1,87), но не выявили повышения риска общей смертности (OR=0,92; 95% ДИ 0,82–1,04), кардиоваскулярной смертности (ШНП=1,30; 95% ДИ 0,91–1,86) и тромбоза стентов (ШНП=1,52; 95% ДИ 0,87–2,65). В том же году авторы из Швейцарии опубликовали систематический обзор, в котором отметили, что связь кардиоваскулярных рисков комбинированной терапии ИПП с клопидогрелом установлена в исследованиях низкого качества, не учитывающих конфаундинг, и пришли к выводу об отсутствии убедительных доказательств такой ассоциации. Комбинированная медикаментозная терапия ИПП с антиагрегантами (прежде всего с клопидогрелом) и антикоагулянтами содержит теоретическую (потенциальную) возможность возникновения нежелательных кардиоваскулярных явлений, однако польза такой комбинации в профилактике гастроинтестинальных кровотечений превышает риск.

В ответ на имеющиеся противоречивые результаты Американская коллегия кардиологии (ACC) в 2020 г. выпустила обновленные рекомендации [8], в которых признается обеспокоенность по поводу снижения эффективности клопидогрела при одновременном применении ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эксперты ACC отметили: «Однако, поскольку эти опасения не коррелируют с увеличением числа неблагоприятных клинических исходов, ACC рекомендует начинать или продолжать прием ИПП, включая омега-3, и избегать других нестероидных противовоспалительных препаратов при применении двух или более антитромботических средств».

Европейское общество кардиологии (ESC) придерживается аналогичного, но более либерального подхода к применению ИПП, чем ACC [9]. В обновленных рекомендациях 2023 г. по лечению острых коронарных синдромов ESC признает, что ИПП ингибируют CYP2C19, особенно омега-3 и эзомепразол, и могут снижать фармакокинетический ответ на клопидогрел. Однако, как и ACC, они признают, что нет убедительных клинических доказательств повышенного риска неблагоприятных клинических исходов. Они также отмечают, что не наблюдалось взаимодействий между ИПП и аспирином, прасугрелом или тикагрелором.

Американская коллегия гастроэнтерологов и Канадская ассоциация гастроэнтерологов признают повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, связанный с антиагрегантными препаратами, в своих рекомендациях 2022 г. по ведению пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением и в периэндоскопический период, но не предлагают четкого и прямого указания на вариант индивидуального ИПП [11]. При этом в клиническом протоколе в Республике Беларусь указывается только пантопразол: «Защита ЖКТ ингибиторами протонного насоса (предпочтительно пантопразол) (стр. 58)» [12]. Аналогичная ситуация в Российской Федерации – Минздрав РФ, Клинические рекомендации: «При необходимости назначения ИПП пациентам, получающим клопидогрел, предпочтение следует отдавать пантопразолу» [13].

Потенциальный кардиоваскулярный риск, по научной обоснованности, одинаково вероятен у омепразола, пантопразола, лансопразола, эзомепразола, при этом с более высокой вероятностью у лиц, имеющих генетический полиморфизм метаболизма [14]. У РМ/ИМ клопидогрел менее эффективен: выше риск тромбоза стента / ИМ при стандартных дозах. ИПП-ингибиторы CYP2C19 (омепразол/эзомепразол) на фоне РМ/ИМ могут дополнительно уменьшать активацию клопидогрела: повышая клинический риск, особенно в популяциях с высокой долей РМ.

Практические рекомендации высокого уровня содержат следующие позиции. Стратегия в когортах с высокой долей РМ (например, Восточная Азия): рассматривать альтернативы клопидогрелу (тикагрелор/прасургрел) при допустимости. При необходимости ИПП избегать сильных ингибиторов CYP2C19; отдавать приоритет молекулам с меньшим взаимодействием и минимально эффективным дозам. Где генотипирование доступно: использовать результат CYP2C19 для индивидуализации антиагрегантной терапии и выбора ИПП.

Доля пациентов с пониженной активностью CYP2C19 существенно варьирует между этническими когортами. Это может усиливать клиническую значимость взаимодействий клопидогрела с ИПП.

Результаты на больших массивах данных показывают несколько иную картину. В систематическом обзоре с метаанализом, включившим 28 исследований с участием более 131 000 пациентов после ЧКВ, проанализировали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, включая комбинированную конечную точку (крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, МАСЕ), инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смертность, а также желудочно-кишечные кровотечения. Авторы сравнили пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ИПП и получавших только клопидогрел. Совместное применение ИПП с клопидогрелом было связано с повышенным риском МАСЕ на 30% (RR 1,30; 95% ДИ 1,15–1,48; $P < 0,001$) и инфаркта миокарда более чем на 40% (RR 1,43; 95% ДИ 1,25–1,64; $P < 0,001$). При этом особый интерес представляет анализ отдельных представителей класса ИПП, который продемонстрировал статистически значимо повышенный риск МАСЕ у пациентов, принимавших пантопразол (RR 1,31; 95% ДИ 1,07–1,61, $P = 0,01$) или лансопразол (RR 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54, $P < 0,0001$), по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП. В скорректированных анализах риск неблагоприятных событий оказался в целом сопоставимым для большинства ИПП, тогда как для рабепразола достоверного увеличения риска МАСЕ выявлено не было (HR 1,32; 95% ДИ 0,69–2,53, $P = 0,40$). Хотя результаты по рабепразолу не были статистически «устойчивыми»

из-за ограниченности данных, он оказался единственным препаратом класса, не продемонстрировавшим значимого ухудшения сердечно-сосудистых исходов [15].

В масштабном когортном исследовании (29 572 пациента, из них 21 480 одновременно принимали ингибиторы протонной помпы и клопидогрел, а 8092 вошли в группу монотерапии клопидогрелом), проведенном в условиях реальной клинической практики, показано умеренное, но статистически значимое повышение риска развития MACE (основных сердечно-сосудистых событий) у пациентов, получавших одновременную терапию клопидогрелом и ингибитором протонной помпы. После статистической корректировки сопутствующих факторов комбинированная терапия в целом ассоциировалась с приблизительно 20% увеличением относительного риска развития крупных сердечно-сосудистых событий. Не было получено данных о преимуществе отдельных ИПП [16].

Недавний сетевой метаанализ оценил эффективность и безопасность одновременной терапии ИПП и клопидогрелом у пациентов после ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) [17]. Авторы проанализировали данные рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных когортных работ, отобранных из ведущих электронных баз данных (16 исследований с общей численностью почти 146 000 пациентов). Основное внимание было уделено риску развития MACE при комбинации клопидогрела с различными ИПП, а также способности этих препаратов снижать риск желудочно-кишечных кровотечений. Полученные результаты показали выраженную неоднородность влияния различных ИПП на сердечно-сосудистые исходы при сочетании с клопидогрелом. Наиболее благоприятный профиль продемонстрировал рабепразол: его комбинация с клопидогрелом сопровождалась минимальным увеличением риска MACE, причем выявленный эффект не был статистически значимым (1,05, 95% ДИ 0,66–1,66). Наибольшее повышение риска было зафиксировано при применении лансопразола, который показал клинически значимую ассоциацию с ростом MACE (1,48, 95% ДИ 1,22–1,80). Эзомепразол, омепразол и пантопразол также были связаны со статистически значимым увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя степень этого повышения варьировала между препаратами (1,28, 95% ДИ 1,09–1,51 для эзомепразола; 1,23, 95% ДИ 1,07–1,43 для омепразола; 1,38, 95% ДИ 1,18–1,60 для пантопразола) [17].

Анализ вторичной конечной точки выявил, что не все ИПП одинаково снижают риск желудочно-кишечных кровотечений. Эзомепразол, омепразол и пантопразол продемонстрировали выраженный защитный эффект в отношении ЖКТ, снижая вероятность кровотечений примерно на 70%. При этом лансопразол, несмотря на рост сердечно-сосудистого риска, не обеспечивал сопоставимого гастропротективного эффекта (0,74, 95% ДИ 0,24–2,26), что существенно снижает его клиническую ценность в данной популяции пациентов. Авторы пришли к выводу, что сочетание лансопразола с клопидогрелом у пациентов после ЧКВ является наименее предпочтительной стратегией, поскольку оно сопровождается значительным увеличением риска MACE без убедительной защиты от желудочно-кишечных осложнений. В то же время рабепразол оказался наиболее нейтральным с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности, что делает его потенциально оптимальным выбором при необходимости гастропротекции у пациентов, получающих клопидогрел.

Важно отметить, что сетевой метаанализ является способом статистического сравнения нескольких методов лечения, который позволяет сделать более точные

выводы об их относительной эффективности и безопасности. При этом данный сетевой метаанализ стал первым исследованием такого формата, позволившем ранжировать отдельные ИПП по соотношению сердечно-сосудистого риска и гастропротективной эффективности при совместном применении с клопидогрелом. Полученные данные имеют большую практическую значимость и поддерживают концепцию дифференцированного подхода к выбору ИПП у пациентов после ЧКВ, исходя не только из риска желудочно-кишечных кровотечений, но и из потенциального влияния на эффективность антитромбоцитарной терапии.

Таким образом, несмотря на теоретические преимущества пантопразола в минимизации лекарственных взаимодействий, данные серии метаанализов реальной клинической практики не показывают его значимого превосходства над другими ИПП в снижении частоты МАСЕ, что требует дальнейших рандомизированных исследований. Указанная выше первостепенная востребованность пантопразола в госпитальном звене, как более безопасного, имеет неопределенную доказательность и, вероятно, обусловлена другими немедицинскими факторами, например лоббированием интересов, но не клинической целесообразностью.

На этом фоне особый интерес представляют данные о представителях нового класса – калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (P-CAB), в частности вонопразана и тегапразана. Эти препараты рассматриваются как перспективная альтернатива ИПП. Их действие отличается более выраженным и стабильным подавлением секреции кислоты и не зависит от метаболизма через CYP2C19, что обеспечивает более предсказуемый клинический эффект независимо от генетического профиля пациента. Это объясняется тем, что P-CAB в основном метаболизируются через CYP3A4. В результате устраняется один из ключевых источников межиндивидуальной вариабельности и лекарственных взаимодействий, характерных для ИПП [24]. С клинической точки зрения это делает препараты данного класса особенно привлекательными при сопутствующей терапии клопидогрелом, у пациентов с недостаточным ответом на ИПП или с высоким риском вариабельности эффекта, обусловленной генетическими и этническими особенностями, а также при полипрагмазии.

Несмотря на то, что ИПП на протяжении многих лет остаются золотым стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний желудка, их фармакокинетические и фармакодинамические особенности накладывают ряд клинически значимых ограничений. Одним из недостатков ИПП является отсроченное развитие эффекта. Для достижения оптимального подавления секреции кислоты требуется несколько дней непрерывного приема: в среднем от 3 до 5 суток. Это связано, во-первых, с тем, что ИПП являются пролекарствами и требуют активации в кислой среде париетальных клеток, а во-вторых, с динамичной природой самой H^+/K^+ -АТФазы, которая непрерывно переходит из активного в неактивное состояние. В результате эффективность терапии зависит от количества активных ферментных молекул, что делает необходимым индивидуальный подбор дозы и режима приема [19].

Клиническим следствием этого медленного начала действия является недостаточный контроль симптомов ГЭРБ на ранних этапах терапии. По данным клинических исследований, первая доза ИПП не обеспечивает адекватного купирования симптомов примерно у 2/3 пациентов с ГЭРБ, а у половины жалобы могут сохраняться даже спустя 3 дня лечения [20]. Кроме того, существует группа пациентов, у которых симптомы полностью не купируются даже после завершения стандартного

курса терапии ИПП, что формирует клиническое понятие рефрактерной ГЭРБ. На выраженность и предсказуемость эффекта ИПП также оказывает влияние межличностная вариабельность метаболизма, в частности полиморфизм фермента CYP2C19, участвующего в их биотрансформации. Это может приводить как к снижению эффективности, так и к вариабельности экспозиции препарата у разных пациентов. Дополнительным ограничением является сниженная эффективность ИПП в подавлении ночной кислотной продукции [21].

С целью преодоления указанных ограничений предпринимались попытки оптимизировать фармакокинетику ИПП прежде всего за счет увеличения их времени нахождения в плазме крови. Так, разработка пролекарства омепразола с пролонгированным действием (AGN201904 Z) позволила добиться более длительного антисекреторного эффекта: при применении в дозе 600 мг у здоровых добровольцев препарат демонстрировал более продолжительное действие по сравнению с эзомеразолом в дозе 40 мг. В дальнейшем были созданы молекулы с более низкой скоростью метаболизма, такие как эзомеразол и декслансопрозол, что также способствовало более продолжительной блокаде H^+/K^+ -АТФазы.

Появление в клинической практике P-CAB представляет собой новый этап развития антисекреторной терапии. За счет обратимого ингибирования как активной, так и неактивной формы H^+/K^+ -АТФазы, а также длительного периода полувыведения они обеспечивают более быстрое и стабильное подавление кислотопродукции по сравнению с ИПП и позволяют эффективно контролировать ночной кислотный прорыв. Кроме того, P-CAB в отличие от ИПП не требуют активации и стабильны в кислой среде, что позволяет принимать их в любое время независимо от приема пищи.

В клинических исследованиях было продемонстрировано превосходство P-CAB над традиционными ИПП в подавлении ночной секреции кислоты, а также отсутствие клинически значимой зависимости эффективности от фенотипа CYP2C19 [22]. Так, в метаанализе 37 исследований оценивались изменения фармакокинетики прогуанила, субстрата CYP2C19, при совместном применении с вонопропаном, тегопропаном и эзомеразолом [23]. При применении эзомеразола было выявлено умеренное увеличение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) прогуанила, без клинически значимых изменений максимальной концентрации (C_{max}). В то же время системная экспозиция его активного метаболита – циклогуанила – значительно снижалась, что отражает влияние на метаболические пути через CYP2C19. Сравнительный анализ показал, что при совместном применении прогуанила с тегопропаном подобных изменений не наблюдалось, тогда как комбинации с вонопропаном или эзомеразолом приводили к увеличению экспозиции прогуанила и снижению уровня циклогуанила, причем эффект был наиболее выражен для эзомеразола.

На момент данной публикации в Республике Беларусь зарегистрирован первый препарат группы калий-конкурентных блокаторов кислотной секреции – тегопропан, что открывает новые перспективы в лечении пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями в клинической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 2020 г. ИПП являлись золотым стандартом при ГЭРБ, язвенной болезни, профилактике НПВП-гастропатий. Они считались безопасными при длительном применении, часто назначались «на всякий случай» в стационарах, при полипрагмазии, у пожилых.

Однако за последние 5 лет, в период с 2020 по 2025 г., подход к применению ИПП существенно изменился. Получено подтверждение рисков длительного применения ИПП: дисбиоз и инфекции, остеопороз и переломы, неврологические последствия, дефицит витамина В12 и железа, лекарственные взаимодействия. В новых клинических рекомендациях сформировались более взвешенные и ограничительные подходы к назначению ИПП. Предложены стратегии снижения дозы (step-down) и применения по требованию (on-demand) после достижения контроля симптомов ГЭРБ. При профилактике НПВП-гастропатий подчеркивается необходимость четкого ограничения длительности терапии и отказа от необоснованного продолжения приема ИПП. Существенный акцент сделан на регулярном пересмотре показаний к терапии – каждые 4–8 недель – с оценкой необходимости ее продолжения, модификации или отмены. Кроме того, в клиническую практику активно внедряются новые калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции, обладающие рядом фармакологических преимуществ и представляющие перспективную альтернативу традиционному ИПП.

Назначение кислотосупрессивной терапии должно быть четко обосновано в медицинской документации с указанием показаний, предполагаемой длительности лечения и плана деэскалации или отмены. При стабильной симптоматике следует активно рассматривать альтернативные стратегии, включая переход на режим приема по требованию. Кроме того, при терапии продолжительностью более 8 недель рекомендуется лабораторный мониторинг потенциальных дефицитов, в частности витамина В12, магния и железа, что соответствует современному пониманию баланса эффективности и безопасности лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baron H.J. The Discovery of Gastric Acid. *Gastroenterology*. 1979;76(Issue 5);1:1056–1064. doi: 10.1016/S0016-5085(79)91338-6
2. Luo H., Fan Q., Xiao S., et al. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:537. doi: 10.1186/s12913-018-3358-5
3. Drug Use Among Seniors in Canada. 2016. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; 2018. 65 p.
4. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085–1086. doi: 10.1038/ajg.2016.166
5. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–196. doi: 10.5056/jnm18001
6. Malki M.A., Pearson E.R. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2020;20:355–366. doi: 10.1038/s41397-019-0122-0
7. Huang B. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Med. Res*. 2012;43(Issue 3):212–224.
8. Kumbhani D., et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;77:629–658.
9. Byrne R.A., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2023;44:3720–3826.
10. Urban P., et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur. Heart J*. 2019;40:2632–2653.
11. Abraham N.S., et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of gastroenterology clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. *Am. J. Gastroenterol*. 2022;117:542–558.
12. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of myocardial infarction and unstable angina. Appendix 2 to the institution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus by 16.06.2017 No 59. Minsk; 2017. (in Russian)
13. Lyalyukova E.A., Tereshchenko Yu.V., Chernysheva E.N., Lyalyukov A.V. Choosing a proton pump inhibitor from the perspective of efficacy and safety in a particular patient. *Physician*. 2020;8:15–25. (in Russian)
14. Marakhouski Y., Zharskaya O. Combined drug therapy with proton pump inhibitors with anticoagulants, antiplatelet agents and domperidone. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(2):265–279. (in Russian)
15. Lee D., Kim J. S., Kim B. J., et al. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e27411. doi: 10.1097/MD.00000000000027411

16. Algabbani A.M., Almohareb S.N., Alrwisani A.A. Assessing Impact of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel on Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2025;34(10):e70226. doi: 10.1002/pds.70226
17. Ai M.-Y., Chen Y.-Z., Kuo C.-L., Chang W.-L. A network meta-analysis: evaluating the efficacy and safety of concurrent proton pump inhibitors and clopidogrel therapy in post-PCI patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024;11:1385318. doi: 10.3389/fcvm.2024.1385318
18. Kropova O.E., Shindina T.S., Maksimov M.L. The use of proton pump inhibitors and related risks. *RMZh.* 2017;17:1258–1261. (in Russian)
19. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018 Dec;16(4):570–590.
20. Yuan Y, Wang C, Yuan Y, Hunt R. The proportion of patients who are free of reflux symptoms during the initial days of treatment with proton pump inhibitors (PPIs) in GERD trials: A metaanalysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):A–174.
21. Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastrooesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(6):333–41.
22. Yang E, Kim S, Kim B, Kim Y, Park SS, Song GS, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jul;88(7):3288–3296.
23. Liu J, Hahn J. Clinical pharmacokinetics of potassium competitive acid blockers: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Jul 8;16:1580969.
24. Maev I.V., Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Fomenko A.K. The realities and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology. *Therapeutic archive.* 2025;97(8):611–617. (in Russian)



Давидовская Е.И.✉, Метельский С.М., Рузанов Д.Ю., Кроткова Е.Н.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Современные стратегии терапии бронхиальной астмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Кроткова Е.Н.; концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Метельский С.М.

Подана: 07.05.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: elena-davidovskaya@yandex.by

Резюме

Бронхиальная астма относится к социально значимым заболеваниям и широко распространена среди всех возрастных групп населения. В статье представлены современные подходы к диагностике и ведению пациентов в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma – GINA) пересмотров 2024–2026 гг. и национального клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой» (2024). Рассмотрены основные цели и задачи терапии бронхиальной астмы, а также современные представления о ремиссии заболевания. Представлены актуальные алгоритмы менеджмента и ступенчатой терапии астмы. Подчеркнута важность персонализированного подхода к ведению пациентов. Особое внимание уделено преимуществам применения фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и формотерола, позволяющих реализовать современные подходы к терапии астмы, включая MART (Maintenance and Reliever Therapy).

Ключевые слова: бронхиальная астма, GINA 2024–2026, диагностика астмы, лечение астмы, базисная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, MART-стратегия, будесонид, формотерол, персонализированная терапия

Открытое Дело

«Тяжелая
бронхиальная астма»

Триггер к развитию
воспаления отражает

Эпителий

TSLP

— эпителиальный цитокин,
стоящий на вершине
воспалительного каскада
тяжелой бронхиальной астмы¹⁻⁸



В ответ на воздействие эпителий выделяет цитокины,
такие как TSLP, ИЛ-33 и ИЛ-25. Понимание ведущей роли эпителиальных
цитокинов позволяет по новому взглянуть на иммунопатогенез
тяжелой бронхиальной астмы.

AstraZeneca 

IgE - иммуноглобулин E, ИЛ - интерлейкин, TSLP - трансиль стромальный лимфотоксин.
1. Creticos J. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1294-1403. 2. Lambrecht BN, et al. Immunity. 2019;50(4):975-991. 3. Lambrecht BN, et al. Nat Immunol. 2015;16(11):45-54. 4. Ying S, et al. J Immunol. 2005;174(12):8183-8190.
5. Liang Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):1075-1035. 6. Li Y, et al. J Immunol. 2018;200(7):2253-2262. 7. Tanaka J, et al. Clin Exp Allergy. 2009;39(11):89-100. 8. Chesne J, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(10):1094-1101.
©ОО «АстраЗенекa Фармасьютикалс», 125112, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30. Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru;
номер свидетельства: 59-0147. Дата согласования: 01.03.2020. Дата окончания: 01.03.2020

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Р Е К Л А М А

Davidovskaya E., Metelskiy S., Ruzanov D., Krotkova E.
Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Modern Strategies for the Treatment of Bronchial Asthma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the article, review of publications on the topic, scientific editing and revision, approval of the final version of the article – Davidovskaya E., Ruzanov D., Krotkova E.; concept and design of the article, review of publications on the topic, writing the first version of the article, editing and revision, approval of the final version of the article – Metelskiy S.

Submitted: 07.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: elena-davidovskaya@yandex.by

Abstract

Bronchial asthma is a socially significant disease widely prevalent across all age groups. The article presents modern approaches to the diagnosis and management of patients in accordance with the recommendations of the Global Initiative for Asthma (GINA) 2024–2026 updates and the national clinical protocol "Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Bronchial Asthma" (2024). The main goals and objectives of asthma treatment, as well as the current concept of disease remission, are discussed. Contemporary management algorithms and stepwise therapy strategies are presented. The importance of a personalized approach to asthma management is emphasized. Particular attention is paid to the advantages of fixed combinations of inhaled corticosteroids and formoterol, enabling implementation of modern therapeutic strategies, including Maintenance and Reliever Therapy (MART).

Keywords: bronchial asthma, GINA 2024–2026, asthma diagnosis, asthma treatment, basic therapy, inhaled corticosteroids, MART, budesonide, formoterol, personalized therapy

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с переменной обструкцией дыхательных путей. БА относится к социально значимым заболеваниям, широко распространенным среди всех категорий населения.

Заболеваемость и распространенность БА имеет неуклонную тенденцию к росту. Во всем мире в настоящее время около 300 млн пациентов страдают БА, ежедневно регистрируется 176 млн обострений заболевания и до 1000 смертей, обусловленных астмой [1]. Уровень контроля над заболеванием в большинстве стран мира не превышает 50%.

В Республике Беларусь по состоянию на 2025 г. зарегистрировано и состоит на учете более 75 тысяч пациентов с астмой. Динамика уровня заболеваемости и распространенности представлена в табл. 1.

Таблица 1
Динамика заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы в Республике Беларусь
Table 1
Dynamics of incidence and prevalence of bronchial asthma in the Republic of Belarus

Год	Всего случаев	На 100 тыс. взрослого населения	Впервые выявленные	На 100 тыс. взрослого населения
2021	71 992	961,3	3339	44,6
2022	72 336	976,9	4102	55,4
2023	73 219	993,1	4325	55,7
2024	73 550	1000,1	4323	58,5
2025	75 252	1024,5	4804	65,4

Подходы к диагностике БА за последнее десятилетие существенных изменений не претерпели. Принципиальные положения, касающиеся определения заболеваемости, фенотипирования, степеней тяжести астмы, диагностических критериев, сохранили свою актуальность и широко освещены в медицинской литературе, в том числе и авторами данной публикации [2, 3].

Вместе с тем следует отметить продолжающиеся научные дискуссии по вопросам ремиссии БА, определению тяжелой и трудной для лечения астмы, а также по ряду других положений.

Тяжелая бронхиальная астма – это разновидность БА, трудной для лечения, поскольку не поддается контролю, несмотря на назначение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) или с поддерживающими курсами системных глюкокортикостероидов, либо ухудшается при снижении высоких доз ИГКС. При этом необходимо соблюдение следующих критериев:

- правильная техника ингаляции;
- высокая приверженность к лечению;
- компенсированная сопутствующая патология.

Современной опцией в терапии тяжелой БА является генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), сущность которой заключается в применении препаратов, блокирующих IgE (омализумаб), интерлейкин-5 или его рецептор (меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб), интерлейкины-4 и 13 (дупилумаб). В настоящее время одним из наиболее перспективных препаратов для ГИБТ является ингибитор тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) тезепелумаб, который, в отличие от других моноклональных противоастматических антител, уменьшает активность всех звеньев воспалительного каскада при астме, улучшая функцию легких и снижая частоту обострений заболевания как при аллергическом, так и при неаллергическом его фенотипе.

В GINA 2024 г. в дополнение к ранее принятым фенотипам (астма аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с ожирением и с фиксированной бронхиальной обструкцией) добавлен кашлевой вариант БА.

В 2025 г. экспертным сообществом в качестве диагностических критериев при первичной постановке диагноза БА предложено учитывать улучшение функции легких после 4 недель лечения препаратами, содержащими ИГКС. В частности, увеличение ОФВ1 от исходного уровня на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл (или пиковой скорости выдоха (ПСВ) на $\geq 20\%$) после 4 недель ежедневной ИГКС-содержащей терапии будет важным

дополнительным критерием в пользу астмы. Таким образом, редакция GINA 2025 г. позволяет использовать терапевтическую опцию в диагностическом алгоритме БА. Основанием для применения такой тактики в постановке диагноза может быть недоступность корректного бронхолитического теста либо провокационных тестов при наличии убедительных анамнестических и клинических данных в пользу БА.

В 2024 г. в Республике Беларусь вступил в силу новый клинический протокол диагностики и лечения БА, который обобщил опыт и включил в себя основные положения международных согласительных документов последних лет [2].

Концепция терапии БА за последние десятилетия претерпела значимые изменения. В основе современного подхода к лечению БА лежит предупреждение симптомов заболевания посредством целенаправленной терапии современными противовоспалительными препаратами, которые объединены общим термином «противоастматические препараты, модифицирующие течение заболевания». К ним относятся ИГКС – как в виде низкодозовой монотерапии, так и в комбинации с ДДБА и/или длительно действующими мускариновыми антагонистами (ДДМА), иммунобиологические препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), препараты и аллергены для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [4]. Концепция предотвращения симптомов (например, посредством раннего применения ИГКС при легких формах астмы: либо в виде терапии ИГКС/формотерол (ИГКС/ФОР) по мере необходимости, либо в виде поддерживающей терапии ИГКС в низких дозах) тесно связана с концепцией предотвращения побочных эффектов (например, путем приоритетного применения биологических препаратов по сравнению с системными стероидами при тяжелой астме).

Цель лечения БА – достижение наилучшего и как можно дольше сохраняющегося контроля астмы для каждого пациента, долгосрочная минимизация риска обострений, ухудшения функции легких и развития нежелательных эффектов лекарственных препаратов.

Уровень контроля БА, согласно требованиям GINA и действующего клинического протокола, оценивается по симптомам заболевания в течение последних 4 недель перед оценкой состояния пациента (табл. 2). При этом хорошо контролируемой астмой признается клиническая ситуация, когда дневные симптомы возникали не чаще чем 2 раза в неделю, не было ни одного ночного пробуждения из-за БА, потребность в препарате для купирования симптомов была не чаще чем 2 раза в неделю и не было никакого ограничения активности пациента из-за БА. При наличии 1–2 из четырех перечисленных критериев астма оценивается как частично контролируемая. А если отмечаются 3 или даже все 4 критерия, то БА признается неконтролируемой [1, 2].

Вместе с тем в руководящих документах указывается, что оценка контроля симптомов не должна ограничиваться последними 4 неделями. В GINA-2025 отмечается также важность долгосрочной минимизации риска БА, которая должна включать в себя снижение частоты обострений заболевания путем воздействия на модифицируемые факторы риска обострений, поддержание нормальной легочной функции, предотвращение смерти, связанной с астмой, а также исключение побочных эффектов лекарственных препаратов.

На сегодняшний день общепринятого определения понятия и критериев ремиссии астмы не существует. Ремиссия астмы, как правило, подразумевает высокий уровень контроля над заболеванием (отсутствие признаков и симптомов астмы)

Таблица 2
Классификация БА по уровню контроля на основании клинических признаков за последние 4 недели

Table 2
Classification of bronchial asthma by level of control based on clinical signs in the last 4 weeks

За последние 4 недели у пациента отмечались		Уровни контроля БА		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	Да Нет	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	Да Нет			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю	Да Нет			
Любое ограничение активности из-за БА	Да Нет			

в течение не менее 12 месяцев. Так, например, консенсус Американской коллегии по аллергии, астме и иммунологии (ACAAI) и рабочей группы Американского торакального общества (ATS) предлагает следующие критерии клинической ремиссии при лечении БА, которые должны соблюдаться в течение 12 месяцев [5] (табл. 3).

Принято выделять три типа ремиссии астмы: спонтанная ремиссия (например, детская астма), ремиссия «без лечения» (например, после успешно проведенной АСИТ) и ремиссия «на лечении» (например, во время ингаляционной терапии или терапии биологическими препаратами) [4].

В самом упрощенном варианте лекарственные средства для лечения БА делят на 2 основные группы: препараты для купирования приступов (средства неотложной помощи) и медикаменты для контроля течения заболевания (контролирующая, поддерживающая, базисная терапия). К первым традиционно относились КДБА, ко вторым – ИГКС, АЛТР.

Таблица 3
Критерии клинической ремиссии при лечении БА, которые должны соблюдаться в течение 12 месяцев

Table 3
Criteria for clinical remission in the treatment of asthma, which must be met within 12 months

1.	Отсутствие обострений, требующих обращения к врачу, неотложной помощи, госпитализации и/или системного применения кортикостероидов при астме (например, пероральных или инъекционных)
2.	Отсутствие пропусков работы или учебы в течение 12 месяцев из-за симптомов, связанных с астмой
3.	Стабильные и оптимизированные результаты функции легких во всех случаях, измеренные в течение 12 месяцев, при наличии ≥ 2 измерений в течение года
4.	Продолжение применения препаратов для контроля заболевания (ингаляционные кортикостероиды, ингаляционные кортикостероиды / длительно действующие бета-агонисты, антагонисты рецепторов лейкотриенов) только в низких или средних дозах ингаляционных кортикостероидов или меньше, как это определено в последней версии стратегии GINA
5.	ACT >20, ACQ <0,75 по всем измерениям за предыдущие 12 месяцев, при этом ≥ 2 измерений в течение года
6.	Симптомы, требующие однократного применения купирующей терапии (КДБА, ИГКС/КДБА, ИГКС/ДДБА) не чаще одного раза в месяц

При более углубленном рассмотрении данного вопроса с позиции современных достижений медицинской науки и фармацевтической промышленности можно выделить 4 терапевтических подхода при БА:

1. Препараты для поддерживающей терапии: ИГКС, ИГКС-ДДБА, ИГКС-ДДБА-ДДМА, АЛТР, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).
2. Скоропомощные препараты: КДБА, ИГКС/ФОР, ИГКС/КДБА.
3. «Противовоспалительный бронхолитик» (для купирования и профилактики приступов в режиме «по требованию»): ИГКС/КДБА, ИГКС/ФОР.
4. Терапия единым ингалятором (MART-стратегия) – использование одного препарата и для поддерживающей (базисной) терапии, и для купирования симптомов: будесонид/формотерол (БУД/ФОР), беклометазона дипропионат / формотерол (БДП/ФОР).

Не углубляясь в тонкости и детали современных протоколов лечения астмы (они подробно изложены в руководящих документах и учебниках), хотелось бы остановиться на основных современных предпочтительных концепциях, терапевтических стратегиях. Это концепция «противовоспалительного бронхолитика» и MART-стратегия.

Концепция «противовоспалительного бронхолитика» (AIR – Anti-Inflammatory Reliever) – это современная стратегия лечения бронхиальной астмы, предполагающая использование фиксированной комбинации ИГКС (для снятия воспаления) и быстродействующего бета-агониста (БДБА) (для расширения бронхов). К противовоспалительным бронхолитикам относятся фиксированные комбинации ИГКС/ФОР и ИГКС/КДБА, отличающиеся возможностью быстрого облегчения симптомов астмы с одновременным получением дополнительной дозы противовоспалительного препарата – ИГКС. AIR-стратегия обеспечивает снижение риска обострений БА по сравнению с применением только КДБА для купирования симптомов. Наиболее изученным «противовоспалительным бронхолитиком» на настоящее время является комбинация будесонида с формотеролом. В последние годы во многих странах стала доступной комбинация будесонида с сальбутамолом, одобренная GINA и используемая для купирования приступов в случаях терапии по «альтернативному пути» (ИГКС + ДДБА, где ДДБА – не формотерол).

Под MART-стратегией (Maintenance And Reliever Therapy – поддерживающая терапия и терапия облегчения) подразумевается метод лечения БА, при котором используется один ингалятор, содержащий комбинацию ИГКС с формотеролом. Он сочетает постоянный базовый контроль астмы и быстрое снятие приступов. В результате – чем чаще пациент использует ингалятор для купирования симптомов, тем более интенсивную противовоспалительную терапию он получает, что реализует принцип персонализации лечения астмы.

Использование единого ингалятора в режиме MART снижает количество критических ошибок техники ингаляции и предотвращает невыполнение режима терапии по сравнению с отдельными ингаляторами для купирования симптомов и базисной терапии в случае терапии БА по «альтернативному пути» (с использованием ИГКС/ДДБА). Режим единого ингалятора повышает приверженность к терапии и контроль над БА, а также способствует общему снижению стероидной нагрузки на организм пациента [6]. Исторически самой первой фиксированной комбинацией и имеющей на настоящее время самый высокий уровень доказательности при применении в режиме MART стала комбинация будесонида с формотеролом в форме турбухалера.

Доказана синергичность взаимодействия ИГКС и формотерола в единой комбинации, высокая скорость наступления бронхолитического эффекта (как за счет быстроты начала действия формотерола, так и за счет внегеномного действия ИГКС). Среди всех применяющихся в клинической практике ИГКС будесонид обладает наиболее выраженным внегеномным действием, что обеспечивает наиболее быстрое наступление противовоспалительного эффекта.

Выбор лечебной тактики при БА зависит от выраженности клинических проявлений заболевания и в соответствии с отечественным клиническим протоколом представлен на рис. 1.

Начиная с 2019 года в международных рекомендациях монотерапия КДБА (сальбутамол, фенотерол) для купирования приступов БА уже не рекомендуется к применению. Вместо этого предложено использование комбинации ИГКС с быстродействующими бронхолитиками (например, ИГКС + формотерол) либо после каждого использования КДБА для купирования приступа одышки применять дополнительную дозу ИГКС. Последнее требование четко закреплено и в отечественном протоколе 2024 г. по диагностике и лечению БА [2].

Промежуточный анализ продолжающегося в Российской Федерации исследования «Айсберг» показал, что использование КДБА в качестве основного вида терапии астмы остается широко распространенной лечебной опцией, но эта же тактика является одним из ключевых факторов риска тяжелых обострений [7].

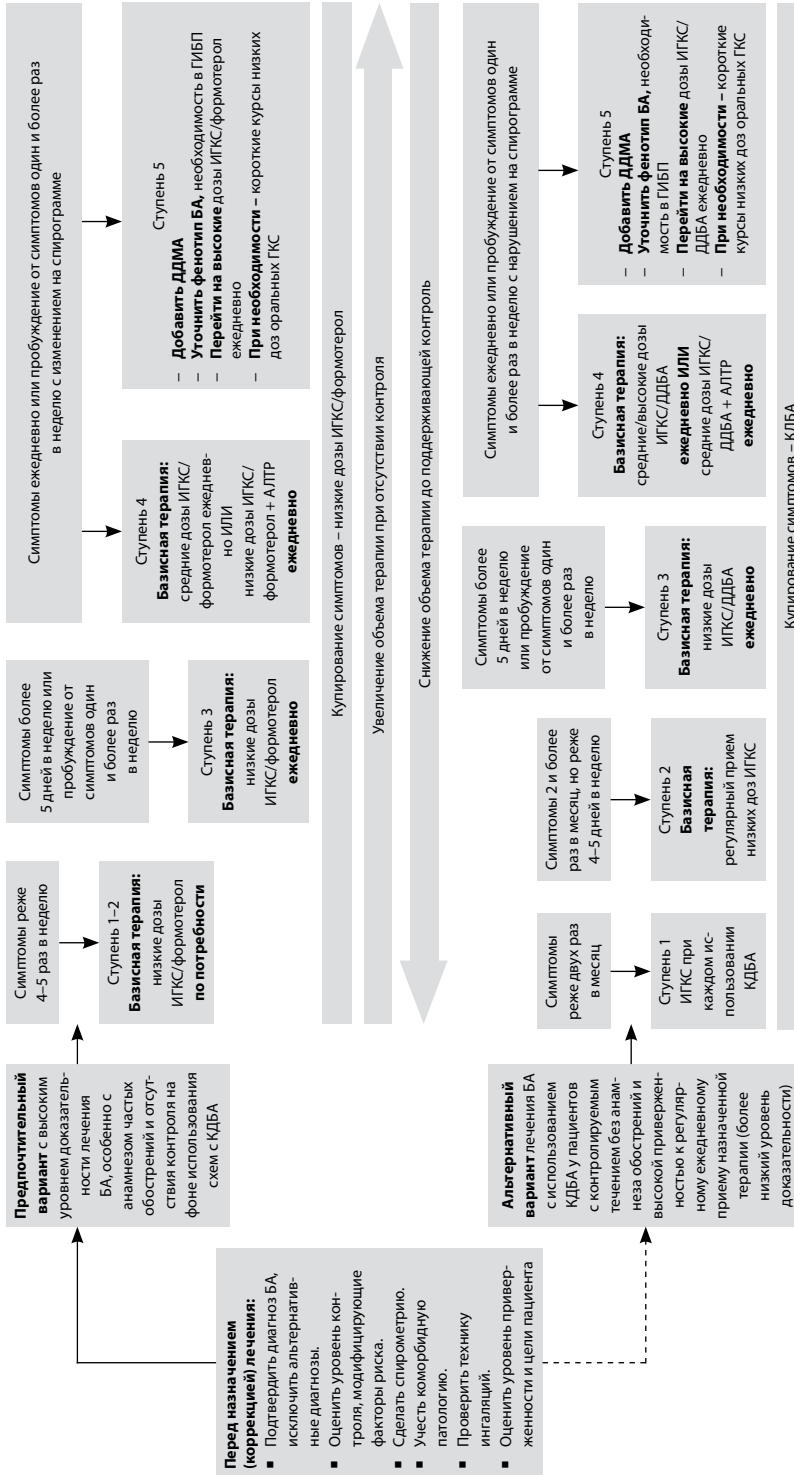
Комбинация ИГКС/ФОР не должна использоваться для купирования симптомов при поддерживающей терапии ИГКС/ДДБА, где ДДБА – не формотерол. Данная рекомендация подтверждается анализом, показывающим, что прием двух различных ДДБА в одной схеме терапии может быть связан с увеличением частоты нежелательных явлений [1].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано, что комбинация БУД/ФОР в дозе 160/4,5 мкг/доза в режиме «противовоспалительный бронхолитик по потребности» с поддерживающей терапией или без нее снижала риск обострений при БА всех степеней тяжести: на 39% в сравнении с фиксированной комбинацией салметерол / флутиказона пропионат (САЛ/ФП) + КДБА [8], на 21% в сравнении с высокими дозами САЛ/ФП + КДБА [9] и на 64% в сравнении с КДБА по потребности [10].

Начинать терапию БА с режима MART рекомендуется в следующих случаях [1]:

- у пациента сохраняются симптомы в большинство дней, или он/она просыпается ночью из-за астмы чаще одного раза в неделю (чтобы быстро снизить выраженность симптомов), либо если он/она в настоящее время курит;
- имеет место сниженное восприятие бронхоконстрикции;
- пациент недавно перенес тяжелое обострение;
- в анамнезе имеется жизнеугрожающее обострение астмы;
- клинические симптомы и результаты функциональных обследований свидетельствуют о выраженной гиперреактивности дыхательных путей;
- пациент в настоящее время подвергается воздействию сезонного аллергического фактора.

В последние годы акценты в лечебной тактике ставятся на персонализированном подходе к терапии, суть которого заключается в учете всех индивидуальных особенностей астмы у данного конкретного пациента. Это касается таких моментов,



**Рис. 1. Персонализированная терапия БА [2]
Fig. 1. Personalized asthma therapy [2]**

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; КДБА – короткодействующий β_2 -агонист; ДДМА – длительно действующий β_2 -агонист; ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

как фенотип и эндотип астмы, приверженность пациента к терапии, его комплаентность, учет триггеров обострений и прогрессирования заболевания, а также коморбидных состояний.

В рекомендациях GINA 2025 г. отмечается, что высокие дозы ИГКС стоит применять только для краткосрочного лечения, например, 3–6 месяцев, чтобы свести к минимуму возможность развития нежелательных эффектов.

Внедрение подхода персонализированной терапии в практику первичной помощи стало одним из ключевых аспектов стратегии GINA 2025 г. Врачу первичной помощи рекомендуется переход от стандартной терапии к адаптивной, ориентированной на конкретного пациента с учетом клинической картины, качества жизни, психосоциальных факторов и фармакологической чувствительности.

GINA-2025 предоставляет конкретные инструменты для оценки приверженности пациента к лечению, корректировки схемы ингаляционной терапии и применения комбинированных препаратов. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям ИГКС с ДДБА, используемым как в базисной, так и в симптоматической терапии.

Рабочая группа Европейского респираторного общества на основании глубокого анализа проведенных клинических исследований рекомендует взрослым с легкой формой астмы использовать комбинацию ИГКС/ФОР по мере необходимости вместо регулярного поддерживающего лечения ИГКС плюс КДБА по мере необходимости [11].

Предлагается следующий порядок назначения низких доз ИГКС/ФОР в режиме единого ингалятора (для будесонида/формотерола 160/4,5 мкг) [1]:

- ступень 1–2 – сделайте ингаляцию всякий раз, когда необходимо устранить симптомы;
- ступень 3 – сделайте по 1 ингаляции 1–2 раза в день + 1 ингаляция всякий раз, когда необходимо устранить симптомы;
- ступень 4–5 – делайте по 2 ингаляции 1–2 раза в день + 1 ингаляция всякий раз, когда необходимо устранить симптомы.

Рекомендуется также сделать ингаляцию ИГКС/ФОР перед физической тренировкой (которая играет роль триггера приступа астмы) или накануне ожидаемого контакта с провоцирующим приступ одышки аллергеном.

Активный переход с терапии КДБА на контролируемые режимы привел к тому, что доля пациентов, получающих поддерживающую терапию и терапию по требованию в одном ингаляторе (MART-стратегия), выросла в 2 раза (с 9,5 до 20,4%). При коррекции терапии улучшился контроль над БА (полный или частичный контроль был достигнут у 70,6% пациентов), а также значительно снизились частота и продолжительность обострений [3].

Следует также отметить, что большая часть доказательной базы по эффективности комбинации будесонид + формотерол в режиме MART-терапии получена при использовании в оригинальной форме доставки Турбухалер®.

Из преимуществ турбухалера следует отметить простоту в обучении и удобство применения при приступах, повышение приверженности к терапии, оптимальный размер выделяемых частиц (2–5 мкм), отсутствие каких-либо вкусовых ощущений в момент ингаляции. При использовании турбухалера для поступления лекарственного вещества в дыхательные пути не требуется большой силы вдоха, т. е. препарат, несмотря на свой порошковый характер, эффективен при более выраженной бронхиальной обструкции, что имеет принципиальное значение в случаях БА

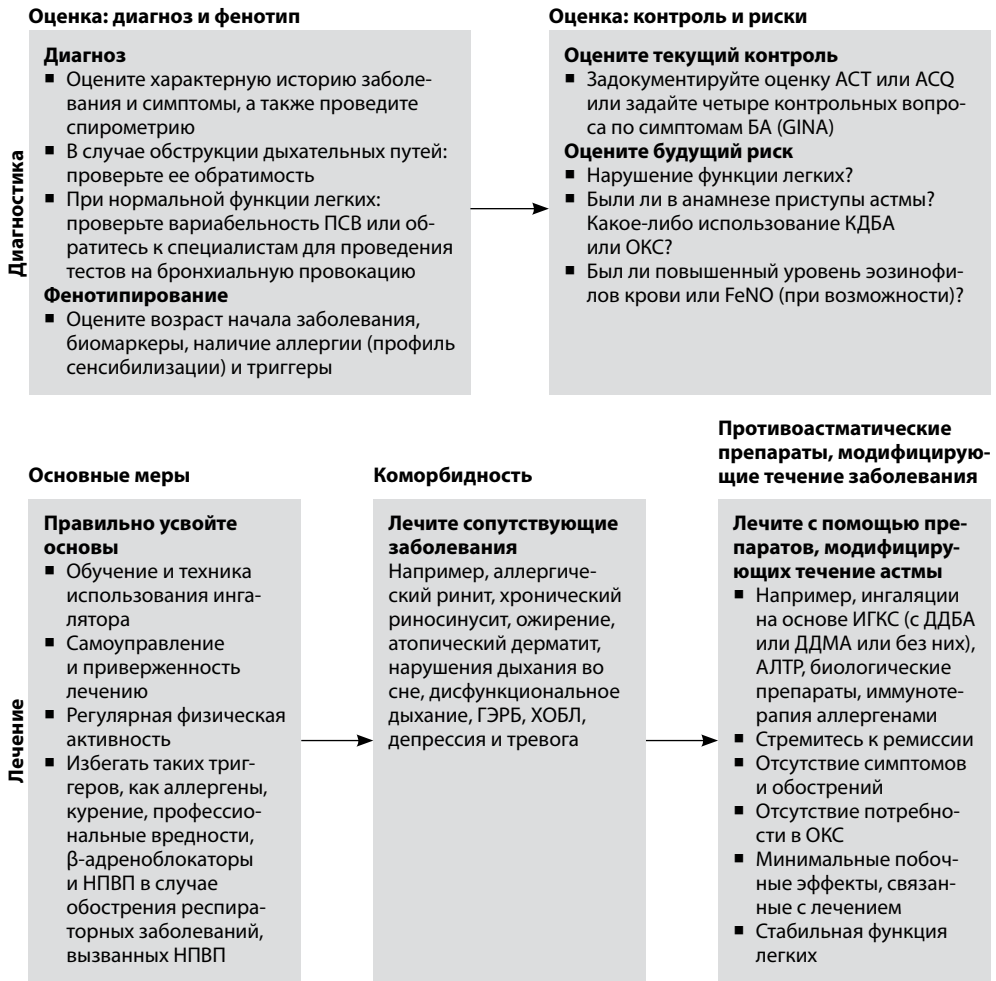


Рис. 2. Пошаговый план ведения пациента с бронхиальной астмой [14, с дополн.]
Fig. 2. Step-by-step management plan for a patient with bronchial asthma [14, with additional]

Примечания: ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; КДБА – короткодействующий β₂-агонист; ДДБА – длительно действующий β₂-агонист; ДДМА – длительно действующий антагонист М-холинорецепторов; АЛТР – антагонист лейкотриеновых рецепторов; ОКС – оральные глюкокортикостероиды; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

со сформировавшейся дыхательной недостаточностью по обструктивному типу. Ингалятор удобен в применении при необходимости повышения и понижения объема проводимой терапии.

Фармакоэкономический анализ использования комбинации будесонида с формотеролом в форме турбухалера в реальной клинической практике Российского здравоохранения продемонстрировал возможность снизить финансовую нагрузку как на систему здравоохранения, так и на бюджетную систему государства в целом [12].

Результаты опубликованного в 2026 г. экономического анализа с включением почти 12 тысяч пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания показали, что режим MART астмы приводил к снижению затрат на лечение в среднем на 118 долларов США на одного пациента в год, а также к улучшению результатов лечения по сравнению с традиционной терапией астмы [13].

Подводя итог и резюмируя изложенный материал, на рис. 2 представляем пошаговый план ведения пациента с бронхиальной астмой [14] (адаптировано из Lommatzsch M., Brusselle G.G., Levy M.L., Canonica G.W., Pavord I.D., Schatz M., Virchow J.C. A2BCD: a concise guide for asthma management. *Lancet Respir Med.* 2023 Jun;11(6):573–576, с дополнениями).

Таким образом, международные рекомендации GINA [1], ERS [11], действующий в Республике Беларусь клинический протокол по диагностике и лечению астмы [2], полученные результаты клинических исследований рекомендуют у пациентов с БА любой степени тяжести использование противовоспалительного бронхолитика в виде фиксированной комбинации ИГКС с формотеролом в режиме MART. Данная терапевтическая стратегия повышает приверженность пациента к лечению, снижает частоту обострений астмы, облегчает достижение и поддержание контроля над заболеванием, обеспечивает оптимальный долгосрочный эффект вплоть до достижения клинической ремиссии, способствует снижению суммарной стероидной нагрузки на пациента и при этом обладает доказанными фармакоэкономическими преимуществами. При тяжелой БА в случаях недостаточного контроля над заболеванием на фоне применения высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА, а также при частых (2 и более в течение года) тяжелых обострениях астмы современной терапевтической опцией является применение ГИБТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2026/05/GINA-2026-Strategy-Report-WMS.pdf> (accessed May 22, 2026).
2. Clinical Protocol «Diagnosis and treatment of patients (adult population) with bronchial asthma» (Resolution No. 84 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 30, 2024).
3. Metelskiy S., Rudy A., Davidovskaya E., Sushynski V. Management of patients with bronchial asthma: GINA 2021. *Recipe.* 2021;24(4):480–497. doi: 10.34883/Pl.2021.24.4.006
4. Lommatzsch M. Asthma therapy concepts through the ages. *Allergol Select.* 2024;8:1–5. doi: 10.5414/ALX02445E. PMID: 38249818; PMCID: PMC10795490.
5. Blaiss M., Oppenheimer J., Corbett M. et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(6):782–785. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.609. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37690606.
6. Viesel A., Viesel I., Belevskiy A. A new approach to the treatment of bronchial asthma of any severity. *Doctor.ru.* 2020;19(5):74–78. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-74-78
7. Avdeev S., Emelyanov A., Kurbacheva O. et al. Uncontrolled asthma in Russia: results of the interim analysis of data from the ICEBERG observational registry. *Pulmonology.* 2026;36(1):18–30. doi: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-18-30
8. Kuna P., Peters M.J., Manjra A.J., Jorup C., Naya I.P., Martínez-Jimenez N.E., Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725–36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x. Epub 2007 Mar 16. PMID: 17362472; PMCID: PMC1920547.
9. Boussquet J., Boulet L.P., Peters M.J., Magnussen H., Quiralte J., Martínez-Aguilar N.E., Carlshaimer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med.* 2007;101(12):2437–46. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.014. Epub 2007 Oct 1. Erratum in: *Respir Med.* 2008;102(6):937–8. PMID: 17905575.
10. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Ivanov S., Reddel H.K. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274. PMID: 29768149.
11. Papi A., Ferreira D.S., Agache I., Baraldi E., Beasley R., Brusselle G., Coleman C., Gaga M., Gotera Rivera C.M., Melén E., Pavord I.D., Peñate Gómez D., Schuermans D., Spanevello A., Tonia T., Schleif F. European Respiratory Society short guidelines for the use of as-needed ICS/formoterol in mild asthma. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2300047. doi: 10.1183/13993003.00047-2023. PMID: 37678955.
12. Zyryanov S., Dyakov I., Aisanov Z. Pharmacoeconomics analysis of using a fixed combination of budesonide/formoterol in patients with asthma in the health care system of the Russian Federation. *Therapeutic Archive.* 2022;94(7):850–858. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201715
13. Pham T., Barker A.R., Eisenstein S.A. et al. Costs of Single Maintenance and Reliever Therapy vs Traditional Therapy for Asthma. *JAMA Netw Open.* 2026;9(2):e2556757. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.56757. PMID: 41627815; PMCID: PMC12865660.
14. Lommatzsch M., Brusselle G.G., Levy M.L., Canonica G.W., Pavord I.D., Schatz M., Virchow J.C. A²BCD: a concise guide for asthma management. *Lancet Respir Med.* 2023;11(6):573–576. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00490-8. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36716752.

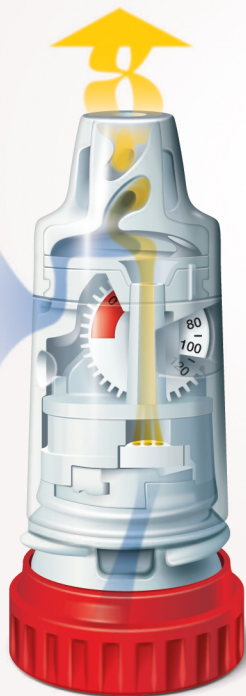
Симбикорт
Турбухалер
будесонид/формотерол

СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР В РЕЖИМЕ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА

Предпочтительная терапия для всех степеней тяжести
bronхиальной астмы^{1,2}

80/4,5 мкг/доза

160/4,5 мкг/доза



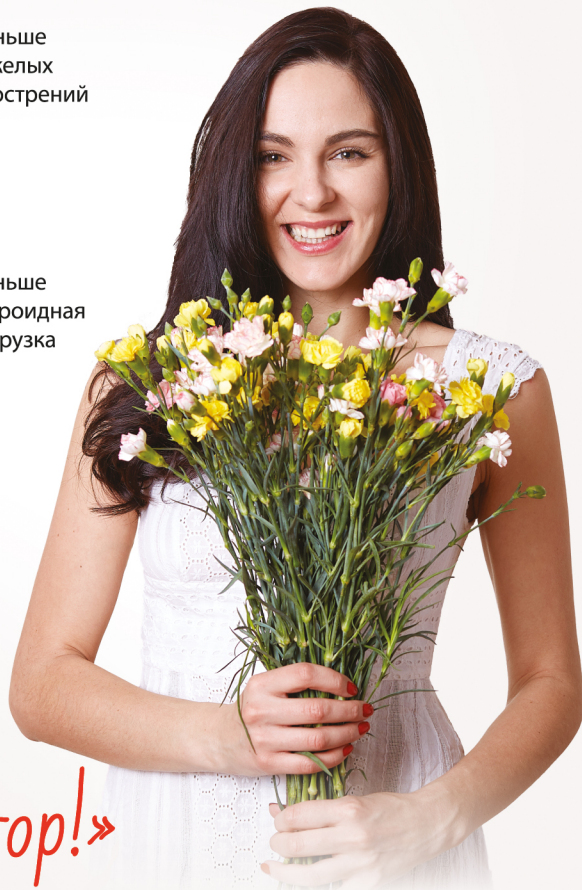
меньше
тяжелых
обострений



меньше
стероидная
нагрузка



раз больше дней
с контролем БА
по сравнению
с исходным уровнем



«Спасибо, доктор!»

БА — бронхиальная астма. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза и 80/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных), регистрационное удостоверение 11035/21/23 от 24.08.2021 «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» «Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь», Электронный ресурс, дата доступа 21.03.2024 https://www.rceht.by/Relbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results/2. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 г. [Электронный ресурс]. 21.11.2023 URL: https://cz.minzdrav.gov.ru/recommend/359_3. Seberova E. and Andersson A. Respir Med 2000;94(6):607-611; 3. Lipworth B et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jan;124(1):13-15. 4. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract. 2007 May;61(5):725-36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x. Epub 2007 Mar 16. PMID: 17362472; PMCID: PMC1920547

Краткая инструкция по применению препарата Симбикорт Турбухалер, 160 мкг/4,5 мкг/доза, 80 мкг/4,5 мкг/доза порошок для ингаляций дозированных. Номер регистрационного удостоверения 11035/21/23 от 24.08.2021. МНН: Будесонид (80 или 80 мкг), формотерола фумарата дигидрат (4,5 мкг) в дозе. Показания к применению: Бронхиальная астма. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер применяется для постоянного лечения бронхиальной астмы у взрослых пациентов и подростков (в возрасте от 12 лет и старше), которым показана комбинированная терапия ингаляционным кортикостероидом и агонистом бета-2-адренорецепторов длительного действия, в частности; у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами при одновременном использовании агонистов бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию» или у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер применяется для симптоматического лечения ХОБЛ у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет и старше) с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ФВ1) <70% от нормы после ингаляции бронходилататора и повторными обострениями заболевания в анамнезе, несмотря на постоянную терапию бронходилататорами. Рекомендуемая дозировка: Взрослые пациенты (в возрасте 18 лет и старше): по 1-2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости для некоторых пациентов возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в сутки максимум. Подростки (12-17 лет): по 1-2 ингаляции два раза в сутки. Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам или вспомогательному веществу. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Предлагается, что сильные ингибиторы СР3А4 (такие как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и ингибиторы протазы В94) существенно увеличивают концентрацию будесонида в плазме крови, поэтому следует избегать совместного назначения этих лекарственных препаратов. Применение во время беременности и в период грудного вскармливания: Клинические данные об использовании лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер или о совместном применении формотерола и будесонида во время беременности отсутствуют. Будесонид выделяется с грудным молоком, однако при его применении в терапевтических дозах негативного воздействия на грудного ребенка не отмечено. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер может быть назначен кормящим женщинам лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка. Нежелательные реакции: Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом лекарственного препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для агонистов бета-2-адренорецепторов побочные эффекты, как тремор и тахикардия, которые обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с Полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата от 23.03.2023.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте frontiers-pv@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contactazmed-cs.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ru/amp-form.html>

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер может быть назначен кормящим женщинам лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, город Москва, 1-й Красноармейский проезд, дом 21, строение 1, Башня «ЮКО», этаж 30. Тел.: +7 (495) 799-56-99; Факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: Номер одобрения ВУ-0163. Дата одобрения 18.06.2026. Дата истечения: 17.06.2028

AstraZeneca



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Адеметионин как универсальный гепатопротектор: доказанное и возможное

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.05.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Обзор посвящен анализу механизмов действия и клинической эффективности адеметионина (S-аденозил-L-метионина, SAMe) при различных заболеваниях печени. Поводом для систематизации имеющихся данных послужило утверждение нового клинического протокола Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление № 185 от 11.11.2025), в котором адеметионин включен в схемы терапии при хроническом гепатите, циррозе печени с холестазом, печеночной энцефалопатии и лекарственных поражениях печени. Рассмотрены три ключевых метаболических пути адеметионина (транسمетилирование, транссульфурирование и аминопропилирование), которые лежат в основе его антихолестатического, антиоксидантного, мембранопротективного и регенераторного действия. Проанализированы результаты рандомизированных, наблюдательных и экспериментальных исследований, а также систематических обзоров и метаанализов по отдельным клиническим ситуациям применения адеметионина: при внутripеченочном холестазах, алкогольной болезни печени, лекарственных поражениях печени, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, вирусных гепатитах, циррозе и печеночной энцефалопатии. Освещены внепеченочные эффекты адеметионина, в первую очередь антидепрессивный. Предложены критерии «универсального гепатопротектора» и оценена степень соответствия адеметионина данной концепции. Обсуждены ограничения имеющейся доказательной базы и перспективные направления исследований.

Ключевые слова: адеметионин, S-аденозил-L-метионин, гепатопротектор, холестаза, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, печеночная энцефалопатия, глутатион

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Ademetionine as a Universal Hepatoprotector: Proven and Possible

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This review analyzes the mechanisms of action and clinical efficacy of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine, S-AdoMet) in various liver diseases. The systematization of the available data was prompted by the approval of a new clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (Resolution No. 185 of November 11, 2025), which includes ademetionine in treatment regimens for chronic hepatitis, liver cirrhosis with cholestasis, hepatic encephalopathy, and drug-induced liver injury. Three key metabolic pathways of ademetionine (transmethylation, transsulfuration, and aminopropylation) are examined, which underlie its anticholestatic, antioxidant, membrane-protective, and regenerative effects. The results of randomized, observational, and experimental studies, as well as systematic reviews and meta-analyses on individual clinical situations of ademetionine use were analyzed: intrahepatic cholestasis, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, viral hepatitis, cirrhosis, and hepatic encephalopathy. The extrahepatic effects of ademetionine, primarily its antidepressant effect, are highlighted. Criteria for a "universal hepatoprotector" are proposed, and the extent to which ademetionine meets this concept is assessed. The limitations of the existing evidence base and promising research directions are discussed.

Keywords: ademetionine, S-adenosyl-L-methionine, hepatoprotector, cholestasis, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, hepatic encephalopathy, glutathione

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени остаются одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире. По данным исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), цирроз печени и его осложнения являются причиной более 1,3 млн смертей ежегодно. Цирроз и другие хронические заболевания печени входят в число 10 ведущих причин смертности и инвалидности в Беларуси [1]. В структуре этиологических факторов патологии печени доминируют алкогольная болезнь печени (АБП), вирусные гепатиты В и С, а также неуклонно растущая распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), которая, по различным оценкам, затрагивает до 30% взрослого населения [2]. Значительную долю составляют также лекарственные поражения печени (ЛПП), частота которых возрастает параллельно расширению фармакотерапевтического арсенала [3].

В Республике Беларусь вопросы диагностики и лечения заболеваний печени регламентированы клиническим протоколом, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения № 185 от 11.11.2025 «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени». Следует отметить, что в данном документе адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe) фигурирует при целом ряде нозологий: в качестве средства неспецифической терапии при хроническом гепатите (п. 29), при циррозе печени с синдромом холестаза (п. 66); при печеночной энцефалопатии (ПЭ) (п. 71), а также при ЛПП (п. 164) – при его холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном фенотипах [4].

Подобная широта показаний для одного лекарственного средства закономерно ставит вопрос о том, чем обусловлено применение адеметионина при столь различных по этиологии и патогенезу заболеваниях. В более широком контексте это вопрос о возможности обоснования концепции «универсального гепатопротектора» – препарата, способного воздействовать на общие звенья печеночного повреждения вне зависимости от вызвавшей его причины.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация современных данных о механизмах действия адеметионина, дифференцированный анализ доказательной базы его применения при основных заболеваниях печени – от наиболее доказанных показаний до перспективных направлений, а также критическая оценка концепции «универсального гепатопротектора» применительно к данной молекуле.

■ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АДЕМЕТИОНИНА: ОТ БИОХИМИИ К КЛИНИКЕ

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe, AdoMet) представляет собой биологически активный метаболит, синтезируемый во всех клетках организма из незаменимой аминокислоты L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Данная реакция катализируется ферментом метионаденозилтрансферазой (MAT) [5]. В организме человека идентифицированы три изоформы MAT: MAT I и MAT III кодируются геном MAT1A и экспрессируются преимущественно в печени, тогда как MAT II, кодируемая геном MAT2A, присутствует во всех тканях, включая фетальную печень [5, 7].

Печень занимает исключительное положение в метаболизме адеметионина: в ней осуществляется до 85% всех реакций метилирования и до 50% метаболизма метионина, что определяет высокую чувствительность гепатоцитов к нарушениям цикла SAdMe [5, 6]. При хронических заболеваниях печени различной этиологии, включая алкогольное, вирусное и метаболическое поражение, происходит ремоделирование изоформного профиля MAT с уменьшением экспрессии гена MAT1A и относительным преобладанием гена MAT2A [7, 8]. Такой сдвиг ассоциирован со снижением способности гепатоцита поддерживать нормальный внутривнутрипеченочный пул адеметионина, поскольку патологический изоформный профиль менее эффективно обеспечивает стабильный синтез SAdMe и более уязвим к условиям окислительного стресса [5, 7, 8]. В результате формируется порочный круг: дефицит адеметионина ведет к нарушению реакций метилирования, ослаблению антиоксидантной защиты

и снижению регенераторного потенциала печени, что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию повреждения [6, 7]. Из этого следует важное клинико-патогенетическое положение: при хроническом заболевании печени экзогенное введение метионина не всегда позволяет эффективно восстановить внутриклеточный уровень адеметионина, поскольку нарушенным оказывается сам ферментативный этап его синтеза [5, 7]. Таким образом, дефицит адеметионина при хронических заболеваниях печени следует рассматривать не только как биохимический маркер метаболической дезадаптации, но и как один из механизмов, поддерживающих холестаза, оксидативный стресс и нарушение репаративных процессов [6, 7]. Экзогенное введение адеметионина направлено на разрыв порочного круга путем восполнения внутриклеточного дефицита адеметионина и восстановления зависимых от него метаболических процессов [9].

Три ключевых метаболических пути: трансметилирование, транссульфурирование, аминопропилирование

Адеметионин является главным донором метильных групп в организме, обеспечивая работу более 200 метилтрансфераз [5]. После передачи метильной группы адеметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется до аденозина и гомоцистеина. Соотношение адеметионин/SAH («индекс метилирования») является ключевым регулятором метилтрансферазных реакций [5, 7]. Для гепатологии наиболее значимы следующие реакции трансметилирования:

- синтез фосфатидилхолина. Фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза (PEMT) осуществляет последовательное метилирование фосфатидилэтанолламина до фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран и желчи [5, 10]. Фосфатидилхолин поддерживает текучесть мембран гепатоцитов, участвует в формировании смешанных мицелл с желчными кислотами и обеспечивает нормальную экскрецию холестерина [5, 10]. При дефиците адеметионина нарушается синтез фосфатидилхолина, что способствует повреждению мембран, расстройству секреции желчи и развитию холестаза [6];
- метилирование ДНК. Адеметионинзависимое метилирование ДНК является одним из ключевых эпигенетических механизмов регуляции генной экспрессии [11, 12]. В отношении печени оно поддерживает дифференцированный фенотип гепатоцита и контроль пролиферативной активности [11, 12]. Снижение метилирующего потенциала ассоциировано с эпигенетической дисрегуляцией и может способствовать канцерогенезу, включая развитие гепатоцеллюлярной карциномы [11, 12];
- метилирование белков и липидов. Адеметионин участвует в метилировании белков, гистонов и мембранных липидов, влияя на хроматиновую организацию, внутриклеточную сигнализацию и состав мембран [7]. Для печени эти процессы важны, поскольку способствуют структурной и функциональной целостности гепатоцита. Их нарушение при дефиците адеметионина может вносить вклад в мембранную дисфункцию и снижение адаптационного потенциала клетки при хроническом повреждении печени.

Гомоцистеин, образующийся в цикле трансметилирования, может быть реметилирован обратно в метионин (с участием витамина B12 и фолата) либо направлен по пути транссульфурирования. В последнем случае гомоцистеин конденсируется

с серином при участии цистатионин-β-синтазы (CBS, витамин B₆-зависимый фермент) с образованием цистатионина, который далее расщепляется цистатионин-γ-лиазой до цистеина [5, 7]. Цистеин является лимитирующим субстратом для синтеза глутатиона (GSH) – трипептида, играющего центральную роль в антиоксидантной защите клетки. В печени содержится наибольшая концентрация глутатиона в организме (5–10 мМ). Глутатион обеспечивает детоксикацию активных форм кислорода, конъюгацию ксенобиотиков и поддержание тиол-дисульфидного равновесия [5, 13]. Кроме того, путь транссульфурирования является источником таурина (конъюгация желчных кислот) и сульфатов (конъюгация лекарственных средств) [6]. Истощение запасов глутатиона является общим звеном патогенеза повреждения печени при алкогольном, лекарственном и метаболическом поражении. Адеметионин, восполняя пул цистеина, способствует восстановлению уровня глутатиона и усилению антиоксидантной защиты [9, 13].

Третий метаболический путь адеметионина – аминопропилирование (синтез полиаминов) – реализуется через его декарбоксилирование адеметионин-декарбоксилазой с последующим переносом аминопропильной группы на путресцин с образованием спермидина и далее спермина. Эти полиамины являются ключевыми регуляторами клеточного роста, дифференцировки и апоптоза: они стабилизируют структуру ДНК и РНК, модулируют ионные каналы и участвуют в процессах регенерации тканей [5, 14]. В контексте заболеваний печени путь аминопропилирования обеспечивает субстрат для регенерации гепатоцитов, что особенно актуально при хронических повреждениях и циррозе. Вместе с тем 5'-метилтиоаденозин (МТА), образующийся как побочный продукт синтеза полиаминов, обладает собственной противовоспалительной и антифибротической активностью [14, 15].

Мультитаргетное действие как основа широкого клинического применения

Три описанных метаболических пути обеспечивают четыре основных фармакологических эффекта адеметионина, релевантных для гепатологии:

- 1) антихолестатический эффект – восстановление текучести мембран гепатоцитов и улучшение транспорта желчных кислот, что связывают с нормализацией SAMe-зависимого синтеза фосфатидилхолина [5, 6, 16];
- 2) антиоксидантный/цитопротективный эффект – восполнение пула глутатиона, ослабление оксидативного стресса и снижение продукции провоспалительных цитокинов [9, 13, 17];
- 3) мембранопротективный эффект – нормализация состава мембранных фосфолипидов и восстановление структурно-функциональной целостности клеточных мембран [5, 6];
- 4) регенераторный/антифибротический эффект – обеспечение синтеза полиаминов, необходимых для клеточного роста и регенерации, а также образование МТА, обладающего противовоспалительными и антифибротическими свойствами [5, 14, 15].

Являясь естественным метаболитом, адеметионин занимает центральное положение в метаболизме гепатоцита, участвуя в реакциях трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования. Эти три метаболических пути обеспечивают синтез фосфолипидов клеточных мембран, главного внутриклеточного антиоксиданта глутатиона и полиаминов, необходимых для регенерации [5, 6]. Именно этот

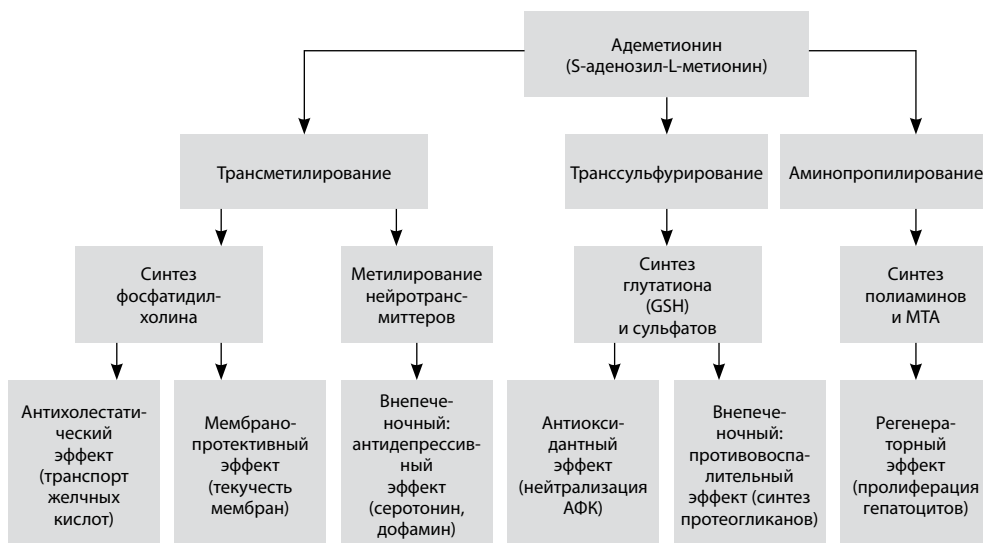
мультицелевой (плейотропный) механизм действия может объяснять эффективность адеметионина при патологии различного генеза. Таким образом, адеметионин является не столько классическим гепатопротектором, воздействующим на одну мишень, сколько метаболическим корректором, восстанавливающим фундаментальные биохимические процессы клетки (см. рисунок). Это создает предпосылки для клинической эффективности при патологии различной этиологии, что отражено в широком представительстве адеметионина в клиническом протоколе [4].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ: ГЕПАТОЦЕНТРИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С НАИБОЛЬШЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ

Далее рассматриваются основные нозологии, при которых накоплена наибольшая доказательная база по клиническому применению адеметионина с целью коррекции морфофункционального состояния печени – от наиболее убедительной к менее изученной (табл. 1).

Внутрипеченочный холестаз

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее частое заболевание печени, специфичное для беременности, которое обычно проявляется кожным зудом и повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови, как правило, в III триместре [18]. Патогенетическое обоснование применения адеметионина при ВХБ связано с его способностью восстанавливать текучесть мембран гепатоцитов



Связь метаболических путей адеметионина с его фармакологическими эффектами при заболеваниях печени: АФК – активные формы кислорода; МТА – 5'-метилтиоаденозин
The relationship between the metabolic pathways of ademetionine and its pharmacological effects in liver diseases: ROS – reactive oxygen species; MTA – 5'-methylthioadenosine

Таблица 1
Дифференцированная оценка доказательной базы применения адеметионина при различных заболеваниях печени
Table 1
Differentiated assessment of the evidence base for the use of ademetionine in various liver diseases

Нозология	Патогенетическое обоснование	Основные типы клинических данных	Ключевые особенности интерпретации
Внутрипеченочный холестаз беременных	Антихолестатический эффект, восстановление текучести мембран гепатоцитов, улучшение транспорта желчных кислот	Рандомизированные клинические исследования, систематические обзоры, метаанализы	Наиболее последовательно подтверждены уменьшение зуда и улучшение биохимических показателей; данные по акушерским исходам менее однородны
Алкогольная болезнь печени / алкогольный цирроз	Дефицит SAMe, оксидативный стресс, нарушение метилирования и транссульфурирования	Экспериментальные исследования, одно ключевое РКИ, систематические обзоры, клинические рекомендации	Клинические данные наиболее значимы для отдельных подгрупп пациентов с циррозом; интерпретация должна учитывать отсутствие единообразия по жестким конечным точкам
Лекарственное поражение печени	Восполнение глутатиона, антиоксидантный и мембранопротективный эффекты	Наблюдательные исследования, отдельные клинические наблюдения и их обзоры	Доказательная база представлена преимущественно нерандомизированными исследованиями и требует дальнейшего расширения
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	Влияние на синтез фосфатидилхолина, липидный обмен, оксидативный стресс и дефицит SAMe	Экспериментальные исследования, открытые клинические исследования, обзоры	Наиболее последовательно показано улучшение биохимических показателей; значение для гистологических и долгосрочных исходов требует дальнейшего изучения
Хронический гепатит С	Модуляция интерферонового сигналинга, влияние на метаболизм SAMe и глутатиона	Клинические исследования эпохи интерферонсодержащих схем	Имеет преимущественно историческое значение; прямое перенесение этих данных на современную безинтерфероновую терапию ограничено
Цирроз печени и печеночная энцефалопатия	Глубокие нарушения метаболизма SAMe, глутатиона, детоксикационных и нейрометаболических путей	Патогенетические и экспериментальные данные, отдельные клинические исследования	Адеметионин целесообразно рассматривать прежде всего как компонент метаболической поддержки в составе комплексной терапии

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

и улучшать экскрецию желчных кислот за счет влияния на транспортные системы желчеобразования [10, 16]. По данным обзора доказательств Hardy и соавт. (2003), адеметионин по сравнению с плацебо статистически значимо уменьшал выраженность кожного зуда и снижал уровень общего билирубина [19]. Метаанализ Zhang и соавт. (2016), объединивший 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=867), подтвердил преимущество комбинированной терапии адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) над монотерапией обоими препаратами в отношении снижения уровня общих желчных кислот, трансаминаз и общего билирубина [20].

Влияние адеметионина на акушерские и перинатальные исходы при применении по этому показанию представляется перспективным, однако доказательная

база в этой части остается более ограниченной, чем для симптоматических и биохимических эффектов. В частности, в метаанализе Zhang и соавт. (2016) на фоне комбинированной терапии была показана статистически значимо меньшая частота преждевременных родов, однако этот вывод основан на объединении разнородных РКИ, различавшихся по дизайну, схемам лечения и оцениваемым конечным точкам [20]. Поэтому возможное благоприятное влияние адеметионина на акушерские исходы следует интерпретировать с осторожностью, рассматривая его прежде всего как препарат с наибольшей доказанностью в отношении уменьшения зуда и улучшения биохимических маркеров холестаза [19, 20].

Клинические данные по применению адеметионина при ВХБ согласуются с представлением о его более широком антихолестатическом потенциале. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований показали, что у пациентов с внутривенным холестазом на фоне хронических заболеваний печени адеметионин способствует уменьшению выраженности симптомов холестаза и улучшению ряда биохимических показателей, причем в ранние сроки (первые недели) терапии [21].

Алкогольное поражение печени

АБП – одна из ведущих причин гепатита, цирроза и смертности от заболеваний печени в мире. Патогенез АБП тесно связан с метаболизмом адеметионина: хроническое употребление алкоголя ингибирует активность MAT1A, снижает уровень адеметионина и глутатиона в печени и активирует оксидативный стресс, что подтверждено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [5, 22, 23]. В экспериментальных моделях на животных (бабуины, крысы) экзогенное введение адеметионина предотвращало алкоголь-индуцированное повреждение печени, нормализовало уровень глутатиона и уменьшало стеатоз и фиброз [23]. Lieber и соавт. в длительном эксперименте на бабуинах продемонстрировали, что адеметионин снижает риск прогрессирования в цирроз при хроническом потреблении алкоголя [24].

Ключевым клиническим исследованием по данной проблеме является многоцентровое РКИ Mato и соавт. (1999), включившее 123 пациентов с алкогольным циррозом печени (классы А, В и С по Чайлду – Пью), которые получали адеметионин 1200 мг/сут перорально или плацебо в течение 2 лет. Хотя в общей когорте различия в общей смертности и потребности в трансплантации не достигли статистической значимости ($p=0,077$), после исключения пациентов с тяжелым (класс С) циррозом было выявлено статистически значимое снижение смертности / потребности в трансплантации в группе адеметионина (12% против 29%, $p=0,025$) [25]. Этот результат, наряду с патогенетическим обоснованием (восстановление внутривенного пула SAMe, антиоксидантное и антихолестатическое действие), может служить основанием для назначения адеметионина в составе комплексной терапии АБП, особенно при наличии холестаза и признаков печеночно-клеточной недостаточности. Включение адеметионина в белорусский клинический протокол при хроническом гепатите (в том числе алкогольном) согласуется с этими данными [4].

Лекарственные поражения печени

ЛПП представляют собой серьезную клиническую проблему, включающую широкий спектр проявлений – от бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Центральную роль в патогенезе ЛПП

играют оксидативный стресс, истощение запасов глутатиона, образование реактивных метаболитов и нарушение экскреции желчных кислот [3, 26]. Адеметионин, восполняя пул глутатиона и стимулируя детоксикацию, является патогенетически обоснованным средством терапии ЛПП [27]. Это нашло отражение в актуальном белорусском клиническом протоколе, где адеметионин включен в схемы лечения при всех фенотипах ЛПП: холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном [4].

Клиническое применение адеметионина при лекарственно-индуцированном холестазах, связанном с применением эстрогенов, тауролитохолата, хлорпромазина и других агентов, было описано еще в 1990 году [28]. Перламутров и соавт. провели многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 105 пациентов с ЛПП с холестазом, вызванным иммуносупрессантами. Результаты показали, что после лечения адеметионином уровни трансаминаз, общего билирубина, ЩФ и ГГТ значительно снизились, а выраженность симптомов внутрипеченочного холестаза, таких как зуд, усталость и желтуха, значительно уменьшилась [29]. Имеется ряд работ наблюдательного дизайна, свидетельствующих о положительных клинико-лабораторных эффектах адеметионина у пациентов с поражением печени, вызванным противораковой химиотерапией [30, 31].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

Наряду с токсическими поражениями, SAME изучается при МАЖБП (ранее – неалкогольная жировая болезнь печени), которая является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире [2]. Патогенез МАЖБП включает нарушение метилирования фосфолипидов, приводящее к дефициту фосфатидилхолина и стеатозу, а также оксидативный стресс и провоспалительную активацию [2, 34]. Экспериментальные исследования показали, что нокаут гена MAT1A у мышей приводит к спонтанному развитию стеатогепатита и в конечном счете гепатоцеллюлярной карциномы, что подтверждает критическую роль адеметионина в поддержании гомеостаза печеночного метаболизма [12]. Экзогенное введение адеметионина уменьшает стеатоз и оксидативный стресс в моделях МАЖБП на животных [32]. В открытом многоцентровом исследовании 250 пациентов с МАЖБП Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013) продемонстрировали, что прием адеметионина внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение 6 месяцев статистически значимо снижал уровни трансаминаз и общего билирубина по сравнению с исходными значениями [33]. Адеметионин представляет собой перспективный терапевтический подход при МАЖБП благодаря воздействию на оба ключевых звена – нарушенный липидный метаболизм и оксидативный стресс. Он улучшает биохимические показатели печени при МАЖБП, однако необходимы крупные РКИ с оценкой влияния адеметионина на гистологические конечные точки (фиброз, воспаление) [34].

Хронические гепатиты

Роль адеметионина при вирусных гепатитах была изучена в контексте адьювантной терапии, прежде всего при хроническом гепатите С (ХГС). Патогенетическое обоснование включает: снижение уровня адеметионина и глутатиона у пациентов с ХГС, оксидативный стресс, индуцированный вирусом ХГС, а также способность адеметионина усиливать противовирусный ответ через модуляцию интерферонового сигналинга [35]. Применение адеметионина при ХГС изучалось преимущественно

в эпоху интерферонсодержащих схем и в настоящее время представляет главным образом исторический интерес. Было показано, что у части пациентов с недостаточным ответом на интерферон адеметионин мог улучшать ранний вирусологический ответ, вероятно, за счет модуляции интерферонзависимых сигнальных путей [35]. В целом с учетом внедрения высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия область применения адеметионина как адъюванта при лечении вирусных гепатитов утратила прежнюю актуальность. Вместе с тем адеметионин может сохранять роль в коррекции остаточных метаболических нарушений после элиминации вируса, поскольку достижение устойчивого вирусологического ответа не всегда означает полное восстановление печеночного метаболизма и может не устранять уже сформировавшиеся нарушения метилирования, антиоксидантной защиты и липидного обмена (так называемая метаболическая память повреждения) [36].

Включение адеметионина в белорусский клинический протокол в качестве неспецифической терапии при хроническом гепатите (п. 29) без уточнения этиологии согласуется с представлениями о его универсальном дефиците при данном патологическом процессе вирусной, алкогольной и иной токсической этиологии, а также связанном с МАЖБП [4].

Цирроз печени и печеночная энцефалопатия

Цирроз печени, представляющий собой конечную стадию прогрессирования хронических заболеваний печени, характеризуется глубокими нарушениями всех метаболических путей. Наблюдается снижение активности МАТ1А, истощение запасов глутатиона, нарушение синтеза фосфолипидов и полиаминов [5, 7]. Упомянутое выше исследование Mato и соавт. (1999) продемонстрировало, что длительная терапия адеметионином при алкогольном циррозе классов А и В по Чайлду – Пью снижает смертность / потребность в трансплантации печени [25].

ПЭ – одно из наиболее тяжелых осложнений цирроза – развивается вследствие нарушения детоксикации аммиака и других нейротоксинов. Традиционно основным патогенетическим фактором считался аммиак, однако, согласно современным представлениям, основное значение придается оси печень – мозг – комплексному дисметаболическому расстройству, включающему системное воспаление, оксидативный стресс, нарушение нейротрансмиссии и нейровоспаление [37]. В рамках данной концепции снижение детоксикационной функции печени сопровождается накоплением аммиака, желчных кислот и провоспалительных медиаторов, способных воздействовать на центральную нервную систему через гуморальные и нейрональные механизмы. При ПЭ повышение уровня аммиака и системное воспаление ассоциированы с дисфункцией астроцитов, оксидативным стрессом, церебральным отеком и активацией микроглии, что рассматривается как один из ключевых механизмов нейротоксичности [38]. Дополнительный интерес представляет роль эпигенетических механизмов в биологии астроцитов: показано, что ремоделирование метилома и активность DNMT3A определяют их функциональное состояние, хотя значение этих процессов именно при ПЭ и их возможная фармакологическая коррекция требуют дальнейшего изучения [39].

На сегодня адеметионин при ПЭ целесообразно рассматривать не как препарат базовой синдромспецифической терапии, а как компонент метаболической и гепатотропной поддержки у пациентов с декомпенсированным циррозом и печеночной

недостаточностью. В этом контексте адеметионин действует на нескольких уровнях: в печени восстанавливает детоксикационную функцию (синтез глутатиона), системно проявляет противовоспалительное свойство, в центральной нервной системе влияет на нейрохимические процессы, включая метаболизм моноаминовых нейромедиаторов, что рассматривается как одно из оснований его нейропсихотропных свойств [5, 6, 40]. В составе комплексной терапии он выступает как патогенетически обоснованное средство коррекции метаболической недостаточности печени [4].

■ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

Мультитаргетный механизм действия адеметионина обуславливает его эффекты не только в печени, но и в других органах и системах. Изучение внепеченочных свойств адеметионина важно как для понимания его фармакологического профиля, так и для обоснования концепции «универсального метаболического корректора».

Антидепрессивные свойства адеметионина – наиболее изученный внепеченочный эффект. Адеметионин, являясь донором метильных групп, влияет на нейрохимические процессы в центральной нервной системе, включая метаболизм моноаминовых нейромедиаторов, что рассматривается как одно из оснований его нейропсихотропных эффектов [41]. У пациентов с большим депрессивным расстройством выявлены сниженные концентрации адеметионина в цереброспинальной жидкости [42]. Sarris и соавт. (2014) продемонстрировали, что адеметионин не уступает эсциталопраму в терапии большого депрессивного расстройства легкой и средней степени тяжести [43]. Более того, адеметионин показал эффективность как средство аугментации у пациентов с неполным ответом на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – добавление адеметионина к неэффективной терапии СИОЗС обеспечивало значительно лучший ответ по сравнению с плацебо [44]. Антидепрессивные эффекты SAMe представляют непосредственный интерес для гепатологии, поскольку депрессия и ПЭ часто сосуществуют у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и ухудшением качества жизни [45, 46]. Адеметионин, таким образом, способен одновременно воздействовать на печеночную и аффективную симптоматику, что делает его привлекательным выбором у данной категории пациентов.

Практически важным аспектом внепеченочных воздействий адеметионина является его потенциальная эффективность при остеоартрите – распространенном коморбидном состоянии. Адеметионин связывают с влиянием на метаболизм хрящевой ткани, включая стимуляцию синтеза протеогликанов; кроме того, ему приписывают противовоспалительные свойства [40]. Метаанализ РКИ, выполненный Soeken и соавт. (2002), показал, что адеметионин при остеоартрите может оказывать анальгезирующее влияние, сопоставимое с нестероидными противовоспалительными средствами, при потенциально лучшей переносимости [47]. Вместе с тем Кокрейновский обзор 2009 г. по остеоартриту коленного или тазобедренного сустава не позволил сделать окончательный вывод об эффективности и безопасности адеметионина из-за небольшого числа исследований, их малого размера выборок и невысокого методологического качества [48].

Экспериментальные исследования выявили потенциальные противоопухолевые свойства адеметионина. В моделях гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) адеметионин подавляет пролиферацию опухолевых клеток, индуцирует апоптоз и восстанавливает нормальный паттерн метилирования ДНК, нарушенный при канцерогенезе [11, 12]. Данные *in vitro* свидетельствуют о превентивном воздействии адеметионина при колоректальном раке, раке желудка и некоторых других опухолях [49]. Вместе с тем трансляция этих экспериментальных результатов в клиническую практику требует проведения масштабных исследований на людях.

■ СУЩЕСТВУЕТ ЛИ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР? КРИТЕРИИ, РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Критерии гепатопротектора впервые были сформулированы R. Preisig в 1970 году в работе, выражавшей скептическую позицию: автор утверждал, что ни одно средство не способно воздействовать на все механизмы печеночного повреждения, а сам термин несет скорее маркетинговую, нежели научную нагрузку [50]. Тем не менее термин «гепатопротектор» прочно вошел в клиническую практику, что свидетельствует о востребованности концепции, хотя единой классификации группы не предложено. Большинство препаратов данной группы действуют преимущественно на одно звено патогенеза: УДХК оказывает в основном антихолестатическое влияние; эссенциальные фосфолипиды действуют как мембранопротекторы; силимарин проявляет антиоксидантное свойство. Может ли один препарат обоснованно претендовать на роль «универсального гепатопротектора»? Полагаем, что это возможно для молекул, восполняющих дефицит субстратов, вовлеченных в базисные печеночные метаболические пути и тем самым оказывающих мультитаргетное (плейотропное) воздействие. В таком случае целесообразно сформулировать критерии, которым должен удовлетворять «универсальный гепатопротектор». Под «плейотропным» или «мультитаргетным» в данном контексте понимается наличие нескольких молекулярных механизмов действия, воздействующих на общие, а не нозологически специфичные звенья патогенеза; под «универсальным» – клинически подтвержденная эффективность при патологических состояниях различной этиологии, т. е. широта терапевтического охвата, логически вытекающая из мультитаргетности механизма. Важными лимитирующими факторами являются также профиль безопасности и возможность применения в различных условиях оказания медицинской помощи пациентам с различной степенью тяжести патологии печени. С учетом этих факторов предлагаются четыре основных критерия:

- 1) мультитаргетный (плейотропный) механизм действия – воздействие на несколько общих патогенетических звеньев повреждения печени (оксидативный стресс, холестаза, мембранное повреждение, нарушение регенерации) вне зависимости от этиологии. Это – патогенетическая и фармакологическая предпосылка универсальности;
- 2) клинически подтвержденная эффективность при различных нозологиях – наличие данных качественных клинических исследований при заболеваниях печени различного генеза. Это реализованная универсальность. Наличие РКИ и метаанализов, а также включение в национальные и международные клинические рекомендации являются показателями степени ее подтверждения;

- 3) благоприятный профиль безопасности при длительном применении – низкая частота нежелательных явлений, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, возможность применения у особых контингентов пациентов (пожилых, коморбидных, при беременности). Без выполнения этого условия широкий нозологический охват практически нереализуем.
- 4) доступность лекарственных форм для парентерального и перорального применения. Позволяет проводить лечение как острых, так и хронических состояний любой степени тяжести, в том числе реализовывать ступенчатый подход (старт лечения с парентеральных форм с переходом на пероральный длительный прием).

Адеметионин можно рассматривать в качестве одного из наиболее обоснованных кандидатов на роль «универсального гепатопротектора», во многом соответствующего изложенным критериям. S-AdoMet является одновременно плейотропным (три метаболических пути – четыре фармакологических эффекта, см. рисунок) и эффективным при различной патологии печени препаратом (табл. 2). Его универсальность определяется прежде всего тем, что это не синтетическая молекула, направленная на отдельную мишень, а эндогенный метаболит, восполнение дефицита которого восстанавливает целый каскад физиологических процессов. В этом смысле адеметионин ближе к концепции заместительной, нежели таргетной фармакотерапии [5, 6]. Вместе с тем универсальность не означает одинаковой эффективности при любом заболевании. Уровень

Таблица 2
Оценка соответствия адеметионина критериям «универсального гепатопротектора»
Table 2

Assessment of ademetionine's compliance with the criteria of a "universal hepatoprotector"

Критерий	Характер имеющихся данных	Степень соответствия
Мультитаргетный механизм действия	Биохимические и экспериментальные данные: три метаболических пути (трансметилирование, транссульфурирование, аминопропилирование) → четыре фармакологических эффекта	Полное: адеметионин воздействует на оксидативный стресс, холестаза, мембранное повреждение и регенерацию одновременно
Клинически подтвержденная эффективность при различных нозологиях	РКИ и метаанализы при ВХБ; РКИ и обзорные данные при АБП; наблюдательные исследования при ЛПП и МАЖБП; включение в клинический протокол Министерства здравоохранения Беларуси (2025)	Наиболее убедительно – при ВХБ; поддерживается наблюдательными данными при ЛПП; убедительный клинический сигнал – при АБП; предварительные данные – при МАЖБП и ПЭ
Благоприятный профиль безопасности	Более 30 лет клинического применения; систематические обзоры безопасности; данные при беременности	Нежелательные явления редки (дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, инсомния при вечернем приеме), без значимых лекарственных взаимодействий
Наличие лекарственных форм для парентерального и перорального применения	Зарегистрирован и представлен на фармацевтическом рынке в лекарственных формах «лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» и «таблетка, покрытая оболочкой»	Полное. Целесообразно совершенствование пероральных лекарственных форм для улучшения биодоступности

Примечания: РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных; АБП – алкогольная болезнь печени; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ЛПП – лекарственное поражение печени; ПЭ – печеночная энцефалопатия.

Таблица 3

Клинические показания и схемы дозирования адеметионина согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2025) [4]

Table 3

Clinical indications and dosage regimens for ademetionine according to the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (2025) [4]

Клиническая ситуация	Пункт протокола	Формулировка в протоколе	Режим дозирования адеметионина
Хронический гепатит	п. 29	«В качестве неспецифической терапии хронического гепатита назначается один из следующих ЛП или их комбинация»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800/1000 мг в сутки и (или) адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки длительно
Цирроз печени при холестазах	п. 66	«При холестазах назначаются УДХК... и (или) адеметионин...»	Адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки или (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800–1600 мг в сутки
Печеночная энцефалопатия	п. 71	«При лечении ПЭ назначаются...»	Адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 500–1500 мг или (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800–1600 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, холестатический фенотип	п. 164	«При холестатическом фенотипе назначается один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, гепатоцеллюлярный фенотип	п. 164	«При гепатоцеллюлярном фенотипе назначается один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, смешанный фенотип	п. 164	«При смешанном фенотипе назначается силимарин... и один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки

Примечания: ЛП – лекарственный препарат; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

доказательности клинической значимости адеметионина варьирует от высокого (ВХБ) до предварительного (МАЖБП), что определяет дифференцированный подход к назначению и необходимость дальнейших исследований.

В табл. 3 приведены выдержки из клинического протокола Министерства здравоохранения Беларуси, определяющего актуальные показания для медицинского применения и схемы дозирования адеметионина.

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на имеющуюся доказательную базу, следует отметить ряд ограничений, характерных для исследований адеметионина:

ГЕП

500 мг Адеметионин

Эффективный и надежный гепатопротектор для защиты и восстановления печени



Восстанавливает структуру клеток печени



Способствует выведению токсинов и продуктов распада



Ускоряет процесс регенерации клеток и замедляет распространение патологических явлений



Это работает!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Препарат разрешен с ограничениями в период беременности и кормления грудью. Информация для специалистов здравоохранения. Реклама. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД»

- гетерогенность исследований. Существующие РКИ различаются по дозам (от 200 до 1600 мг/сут), путям введения (внутривенно, внутримышечно, перорально), длительности терапии (от 2 недель до 2 лет) и конечным точкам, что затрудняет проведение полноценного метаанализа;
- ограниченные размеры выборок. Многие ключевые РКИ включали менее 200 пациентов. Крупные многоцентровые РКИ по отдельным нозологиям (МАЗБП и цирроз) отсутствуют;
- вопросы биодоступности. Пероральная биодоступность адеметионина невысока вследствие выраженного эффекта первого прохождения и быстрого печеночного метаболизма [51]. Совершенствование пероральных лекарственных форм может улучшить биодоступность. В настоящее время оптимальным режимом применения является ступенчатая терапия, начинать курс лечения целесообразно с парентеральных форм;
- необходимость долгосрочных данных с твердыми конечными точками. Долгосрочные исследования (>2 лет) с жесткими конечными точками (смертность, трансплантация, прогрессирование фиброза) ограничены. Исследование Mato и соавт. (1999) остается единственным крупным РКИ с оценкой влияния на смертность [25].

Можно выделить ряд перспективных направлений дальнейшего клинического изучения адеметионина. Прежде всего пандемия ожирения и метаболического синдрома диктует необходимость проведения крупных РКИ адеметионина при МАЗБП с гистологическими конечными точками (разрешение стеатогепатита, регрессия фиброза). Представляет интерес оценка онкопротективного потенциала адеметионина в клинических условиях, прежде всего по профилактике ГЦК у пациентов с циррозом. Востребовано изучение комбинированных схем применения (адеметионин + другие гепатопротекторы и/или препараты иного действия) при различных клинических состояниях, в том числе распространенных коморбидных (остеоартрит). Учитывая неудовлетворенную клиническую потребность, целесообразно дальнейшее изучение нейропротективных эффектов адеметионина при нейродегенеративных заболеваниях и коморбидной депрессии у пациентов с заболеваниями печени. Наконец, актуальной является разработка новых пероральных лекарственных форм адеметионина с улучшенной биодоступностью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) занимает особое положение среди гепатопротективных средств. За прошедшие более чем 50 лет со времени публикации Preisig была не только охарактеризована биохимия этого вещества, но и накоплена значительная доказательная база его клинической эффективности. Являясь эндогенным метаболитом, расположенным на перекрестке трех ключевых биохимических путей: трансметилирования, транссульфурирования и аминокпропилирования, адеметионин оказывает комплексное антихолестатическое, антиоксидантное, мембранопротективное и регенераторное воздействие. Данный мультитаргетный механизм является не теоретической конструкцией, а хорошо документированным биохимическим фактом, подтвержденным десятилетиями фундаментальных исследований.

Клиническая доказательная база адеметионина охватывает широкий спектр заболеваний печени: наиболее убедительные данные получены при внутрипеченочном холестазах; значительный объем доказательств накоплен при алкогольной болезни печени; ограниченный, но увеличивающийся – при МАЖБП и ПЭ. Внепеченочные свойства, прежде всего антидепрессивное, дополнительно расширяют клинический профиль молекулы. Включение адеметионина в новый клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2025) при четырех различных клинических ситуациях (хронический гепатит, цирроз с холестазами, ПЭ, ЛПП) представляется патогенетически и клинически обоснованным и соответствует обсуждаемой в обзоре совокупности данных.

Мы полагаем, что концепция «универсального гепатопротектора» – не абстрактная идея, а логическое следствие уникального места печени в организме как его биохимической лаборатории. При этом препарат, восполняющий дефицит центрального метаболита клетки, по определению способен оказывать положительное воздействие при различных заболеваниях, сопровождающихся его дефицитом. Вместе с тем степень доказательности и ожидаемый эффект могут различаться при разных нозологиях, что требует дифференцированного подхода к назначению.

С позиций заместительной метаболической терапии ключевым практическим вопросом остается оптимальный режим дозирования и сроки применения адеметионина. Дальнейшее развитие доказательной базы при МАЖБП, ПЭ, по оценке онкопротективного потенциала, оптимизации режимов дозирования и лекарственных форм позволит уточнить место адеметионина в клинических алгоритмах и, возможно, расширить спектр его показаний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Belarus health country profile. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2024 [cited 2026 May 23]. Available at: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/belarus?language=134>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
3. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):224. DOI: 10.3390/ijms17020224
4. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with liver diseases" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2025 No. 185). Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/gastroenterologiya.php>
5. Baden KER, McClain H, Craig E, et al. S-Adenosylmethionine (SAMe) for liver health: a systematic review. *Nutrients*. 2024;16(21):3668. DOI: 10.3390/nu16213668
6. Silivonchik NN, Adamenko EI, Bogush LS. Ademetionine: physiological effects and use in the treatment of liver diseases. *Medical news*. 2017; 2:32–38.
7. Li Z, Wang F, Zheng S, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 4;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
8. Cano A, Buqué X, Martínez-Uña M, et al. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic VLDL assembly in mice. *Hepatology*. 2011;54(6):1975–1986. DOI: 10.1002/hep.24607
9. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
10. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-A
11. Martínez-Chantar ML, Vázquez-Chantada M, Ariz U, et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*. 2008;47(4):1191–1199. DOI: 10.1002/hep.22159
12. Lu SC, Ramani K, Ou X, et al. S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model. *Hepatology*. 2009;50(2):462–471. DOI: 10.1002/hep.22990
13. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1183S–1187S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1183S
14. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1177S–1182S.

15. Avila MA, García-Trevijano ER, Lu SC, et al. Methylthioadenosine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(11):2125–2130. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.11.016
16. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S25–S37. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023
17. Cederbaum AI. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2010;16(11):1366–1376. DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1366
18. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346
19. Hardy ML, Coulter I, Morton SC, et al. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;64:1–3.
20. Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>
21. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46–63.
22. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J Hepatol.* 1999;30(6):1155–1159. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80278-2
23. Lieber CS, Casini A, DeCarli LM, et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology.* 1990;11(2):165–172. DOI: 10.1002/hep.1840110203
24. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol.* 2002;27(3):173–177. DOI: 10.1016/S0741-8329(02)00230-6
25. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–1089. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80263-0
26. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10(8):1018–1023. DOI: 10.1002/lt.20204
27. Li M, Luo Q, Tao Y, et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review. *Front. Pharmacol.* 2022;12:806249. DOI: 10.3389/fphar.2021.806249
28. Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L, et al. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs.* 1990;40(Suppl. 3):111–123. DOI: 10.2165/00003495-199000403-00011
29. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *IJPSR.* 2014;5:5163–5169. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
30. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, et al. The use of S-AdMe in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:70–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
31. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):135–139.
32. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci.* 2011;121(4):179–189. DOI: 10.1042/CS20110060
33. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Assoc Physicians India.* 2013; 111(12):556–9.
34. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment, and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015;240(6):809–20. DOI: 10.1177/1535370215579161
35. Feld JJ, Modi AA, El-Diwayn R, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology.* 2011;140(3):830–839. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.010
36. Debes JD, Becares N, Prieto M, et al. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2021;74(4):952–963. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.040
37. Matsubara Y, Kiyohara H, Teratani T, et al. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. *Neuropharmacology.* 2022;205:108915. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108915
38. Jaeger V, DeMorrow S, McMillin M. The direct contribution of astrocytes and microglia to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(4):352–361. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00025
39. Kremer LPM, Cerrizuela S, El-Sammak H, et al. DNA methylation controls stemness of astrocytes in health and ischaemia. *Nature.* 2024;634(8033):415–423. DOI: 10.1038/s41586-024-07898-9
40. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (S-AdMe) from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1151S–1157S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1151S
41. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs.* 1994;48(2):137–152. DOI: 10.2165/00003495-199448020-00002
42. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(12):1096–1098. DOI: 10.1136/jnnp.53.12.1096
43. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. S-adenosylmethionine (S-AdMe) versus escitalopram and placebo in major depressive disorder: efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators. *J Affect Disord.* 2014;164:76–81. DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.041
44. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, et al. S-adenosyl methionine (S-AdMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):942–948. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09081198
45. Kronsten VT, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy and depression in chronic liver disease: is the common link systemic inflammation? *Med Hypotheses.* 2022;158:110741. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110741
46. Nelligan JA, Loftus EV Jr, Jain A, et al. History of depression is associated with higher prevalence of hepatic encephalopathy in patients with advanced liver disease. *Am J Med.* 2024;137(9):872–879.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.04.036
47. Soeken KL, Lee WL, Bausell RB, et al. Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (S-AdMe) for osteoarthritis. *J Fam Pract.* 2002;51(5):425–430.
48. Rutjes AW, Nüesch E, Reichenbach S, et al. S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007321. DOI: 10.1002/14651858.CD007321.pub2
49. Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR, et al. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis: S-adenosyl-L-methionine. *Alcohol.* 2002;27(3):193–198.
50. Preisig R. Was soll man von einem Lebertherapeutikum erwarten? *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1970;59(24):835–845.
51. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1515–42. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011



Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.✉, Примак С.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вторичный пневмомедиастинум: серия клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Каленчиц Т.И. – сбор материала и его обработка; Кабак С.Л. – редактирование и написание текста; Примак С.В. – интерпретация данных компьютерной томографии.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 30.03.2026

Принята: 12.05.2026

Контакты: kabakmorph@gmail.com

Резюме

Эмфизема средостения (пневмомедиастинум) – патологическое скопление воздуха в клетчатке средостения. Это редко встречающаяся патология среди пациентов терапевтического профиля. В статье описаны 3 клинических случая пневмомедиастинума, которые были осложнением пневмонии с обструктивным синдромом или приступа бронхиальной астмы. Повышение внутрилегочного давления приводило к разрыву легочных альвеол и распространению воздуха вдоль бронховаскулярных оболочек в средостение (эффект Маклина), подкожную клетчатку и мягкие ткани шеи. Присутствие воздуха в средостении и подкожной клетчатке было подтверждено с помощью компьютерной томографии, так как клинические симптомы эмфиземы были атипичными. Одышка и снижение сатурации крови кислородом вместе с малопродуктивным кашлем и слабостью, а также лейкоцитоз и высокий уровень СРБ были расценены как проявление воспалительного процесса в легких. Разрыв трахеи или пищевода в качестве возможной причины вторичного пневмомедиастинума были исключены после бронхоскопии и эзофагогастродуоденоскопии.

У всех пациентов имел место благоприятный исход, пневмомедиастинум самостоятельно разрешался на протяжении 10 дней пребывания в стационаре в результате снижения внутрилегочного давления.

Ключевые слова: пневмомедиастинум, эмфизема средостения, компьютерная томография, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма

Kalenchic T., Kabak S.✉, Primak S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Secondary Pneumomediastinum: Case Series

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kalenchic T. – materials collecting and processing; Kabak S. – research concept and design, review, text writing; Primak S. – computed tomography data interpretation.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 30.03.2026

Accepted: 12.05.2026

Contacts: kabakmorph@gmail.com

Abstract

Mediastinal emphysema (pneumomediastinum) is a pathological accumulation of air in the mediastinal tissue. It is a rare condition among patients in medical departments. This article describes three clinical cases of pneumomediastinum, which were complications of pneumonia with obstructive syndrome or an asthma attack. The increase in intrapulmonary pressure led to rupture of the pulmonary alveoli and the spread of air along the bronchovascular sheaths into the mediastinum (Macklin effect), subcutaneous tissue and soft tissues of the neck. The presence of air in the mediastinum and subcutaneous tissue was confirmed by CT scanning, as the clinical symptoms of emphysema were atypical. Shortness of breath and decreased oxygen saturation, along with a nonproductive cough and weakness, as well as leukocytosis and elevated CRP levels, were assessed as manifestations of an inflammatory process in the lungs. Tracheal or esophageal rupture, as a possible cause of secondary pneumomediastinum, was excluded after bronchoscopy and esophagogastroduodenoscopy.

All patients had a favorable outcome, pneumomediastinum resolved spontaneously within 10 days of hospital stay as a result of a decrease in intrapulmonary pressure.

Keywords: pneumomediastinum, mediastinal emphysema, computed tomography, bronchoobstructive syndrome, bronchial asthma

■ ВВЕДЕНИЕ

Эмфизема средостения (пневмомедиастинум) – редкое состояние, характеризующееся наличием воздуха в клетчатке между двумя плевральными полостями. Оно развивается в тех случаях, когда воздух выходит из трахеи, легких или пищевода и скапливается в средостении [1]. Затем воздух может распространяться в соседние клетчаточные пространства шеи, эпидуральное пространство, перикард или брюшную полость.

В настоящее время общепризнанно разделение пневмомедиастинума на спонтанный¹, развивающийся без каких-либо явных сторонних воздействий, и вторичный,

¹ Термин «спонтанная эмфизема средостения» впервые предложил Hamman в 1939 году (Campbell-Silva et al., 2025).

имеющий непосредственную связь с различными провоцирующими факторами [2]. В качестве одной из главных провоцирующих причин вторичного пневмомедиастинума считается ятрогенная перфорация пищевода/трахеи. Campbell-Silva et al. [3] предлагают называть эмфизему средостения, возникающую у здоровых людей без каких-либо предрасполагающих или триггерных факторов, не спонтанным, а первичным пневмомедиастинумом.

Спонтанная эмфизема средостения является довольно редкой патологией. Она встречается с частотой 1 на 25 000 [4, 5]. В различных литературных источниках сообщается, что количество случаев пневмомедиастинума на одну госпитализацию колеблется от 1 на 800 до 1 на 42 000 [6]. На долю спонтанной (первичной) эмфиземы средостения приходится примерно 1,8% случаев скопления воздуха в средостении, тогда как в 92,8% случаев имеет место вторичный пневмомедиастинум² [3].

Спонтанная эмфизема средостения встречается преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст 26,3 года) с заболеваниями, которые создают условия, предрасполагающие к ее возникновению, такими как бронхиальная астма и воспалительные поражения верхних дыхательных путей [2, 7, 8]. Относительно недавно в литературе появились сообщения о факторах риска, которые не всегда учитываются в клинической практике [2]. К ним относятся злоупотребление ингаляционными психоактивными веществами, коллагеновые сосудистые заболевания (например, дерматомиозит, ревматоидный артрит, волчанка или склеродермия) [9] и вирусные инфекции, например COVID-19 [5, 10]. Описаны случаи поступления воздуха в средостение при использовании электронных сигарет у практически здоровых лиц молодого возраста, несовершеннолетних и подростков [8, 11, 12].

Триггерными факторами, которые могут провоцировать эмфизему средостения, являются сильная рвота, интенсивная физическая нагрузка, проба Вальсальвы, интенсивный кашель, чихание, истерический крик, роды, акт дефекации, спирометрия, игра на духовых инструментах или надувание шаров [7, 8]. Вместе с тем Iyer et al. [13] и Alemi et al. [6] установили факторы, которые провоцируют спонтанную эмфизему средостения только у 34% и 40,7% пациентов соответственно.

Чаще всего при пневмомедиастинуме отмечается триада клинических симптомов: загрудинная боль, одышка и одутловатость шеи [2, 7]. Подкожная эмфизема встречается в 35,4% случаев [2]. Авторы отмечают, что только у 5,9% пациентов регистрируется классический симптом Хаммана – хрустящее щелканье при аускультации грудной клетки, синхронное с сердечными сокращениями, тогда как Jougon et al. [14] идентифицировали этот симптом в 30% случаев.

В статье описаны случаи эмфиземы средостения, не связанные с закрытой травмой груди или разрывом трахеи/пищевода ятрогенной природы, у пациентов пульмонологического отделения стационара.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2025 году на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 6-й городской клинической больницы г. Минска на 60 коек находилось 1675 человек,

² Пневмомедиастинум со множественной этиологией всегда является вторичным.

у двоих из них (0,12%) была диагностирована эмфизема средостения. Еще один пациент с пневмомедиастинумом поступил на лечение в начале 2026 года.

Клинический случай 1

Пациент Г. 20-летнего возраста, курильщик электронных сигарет, находился на стационарном лечении с 21.01.2026 по 04.02.2026. Поступил экстренно в связи с появлением приступа удушья и общей слабостью. Диагноз при поступлении: острый бронхит, бронхообструктивный синдром, ДН-1. В сентябре 2024 года находился на стационарном лечении с диагнозом «пневмония с бронхообструктивным синдромом».

При поступлении состояние средней тяжести. Пульс 107 ударов в минуту, АД 126/75 мм рт. ст., ЧД 19 в минуту. Дыхание везикулярное, в легких сухие рассеянные хрипы. SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 86–88%, при дыхании увлажненным O₂ с потоком 7–8 л/мин – 94–95%.

При рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции (21.01.2026 и 28.01.2026) признаков патологических изменений не выявлено. КТ органов грудной клетки без контрастирования (22.01.2026): в легких определяются участки уплотнения по типу матового стекла справа в сегментах S1, S2, S5 и S6, слева – в сегментах S1-2, S3, S4 и S5. Во всех отделах средостения определяется свободный воздух. Заключение: картина пневмомедиастинума, двусторонний воспалительный процесс в легких. Повторная КТ органов грудной клетки (02.02.2026): в средостении свободный воздух не определяется; размеры участков уплотнения легочной ткани уменьшились. Заключение: картина двустороннего полисегментарного воспалительного процесса; положительная динамика (рис. 1).

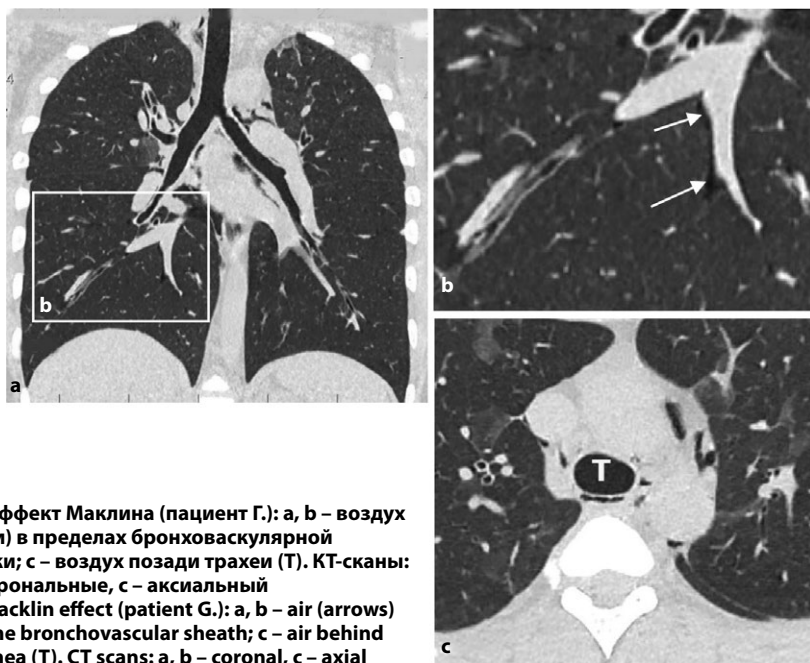


Рис. 1. Эффект Маклина (пациент Г.): а, б – воздух (стрелки) в пределах бронховаскулярной оболочки; с – воздух позади трахеи (Т). КТ-сканы: а, б – корональные, с – аксиальный
Fig. 1. Macklin effect (patient G.): а, б – air (arrows) within the bronchovascular sheath; с – air behind the trachea (T). CT scans: а, б – coronal, с – axial

Результаты лабораторных анализов (при поступлении): СРБ – 56,84 мг/л (референсное значение: 0–6 мг/л); лейкоциты – $13,65 \times 10^9$ /л (референсное значение: $4,00$ – $9,00 \times 10^9$ /л); СОЭ – 13 мм/ч; гемостазиограмма в пределах нормы.

Результаты бронхоскопии (23.01.2026): двусторонний диффузный эндобронхит 1-й степени. Спирометрия с сальбутамолом дала положительный результат.

Заключительный диагноз: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Спонтанный пневмомедиастинум. Обструктивный синдром, ДН-1-0.

Проведенное лечение: цефтриаксона натриевая соль, левофлоксацин, преднизолон, лансазол, будесонид, амброксола гидрохлорид. По заключению торакального хирурга оперативное лечение пациенту не было показано.

Пациент выписан на амбулаторное лечение на фоне улучшения лабораторных показателей и положительной динамики рентгенологической картины.

Клинический случай 2

Пациент Ш. 21-летнего возраста, курильщик электронных сигарет, находился на стационарном лечении с 13.10.2025 по 27.10.2025. Диагноз при поступлении: внебольничная двусторонняя пневмония средней степени тяжести. Нарушение жирового обмена 1-й степени (ИМТ=34,3 кг/м²). ДН-1. Кровохарканье.

При поступлении жалобы на боль в горле, насморк, малопродуктивный кашель с отхождением кровавой мокроты, повышение температуры тела до 38,4 °С, учащенное сердцебиение, одышку при незначительной нагрузке, боль в грудной клетке.

При первичном осмотре общее состояние средней тяжести. Кожный покров и видимые слизистые без видимых изменений, телосложение гиперстеническое. Пульс 88 уд/мин, АД 130/85 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, левая граница сердца смещена влево. Дыхание везикулярное, единичные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких, ЧД 18 в минуту, SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом – 89%, при дыхании увлажненным O₂ с потоком 5 л/мин – 96–97%. Отеки отсутствуют.

КТ органов грудной клетки с контрастированием (16.10.2025): дефектов контрастирования ветвей легочной артерии не выявлено. Диагностирована эмфизема мягких тканей шеи, подмышечных и подключичных областей больше слева; эмфизема, уплотнение и тяжесть клетчатки переднего и заднего средостений (рис. 2).

Небольшие участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сегментах S5 справа и S3, 6 слева. Заключение: двусторонний интерстициальный воспалительный процесс в легких. Парамедиастинальная эмфизема; эмфизема мягких тканей шеи (в пределах исследования); медиастинит(?). КТ грудной клетки и области шеи (27.10.2025): по сравнению с предыдущим исследованием отмечена положительная динамика. Эмфизема мягких тканей шеи, подмышечных и подключичных областей не определяется. Сохраняется незначительное количество воздуха парамедиально слева толщиной до 7,8 мм, протяженностью около 35 мм. Легочные поля без свежих очаговых и инфильтрационных изменений.

Результаты лабораторных анализов (при поступлении): СРБ – 73,68 мг/л (референсное значение: 0–6 мг/л); лейкоциты – $13,3 \times 10^9$ /л (референсное значение: $4,00$ – $9,00 \times 10^9$ /л); СОЭ – 97 мм/ч.

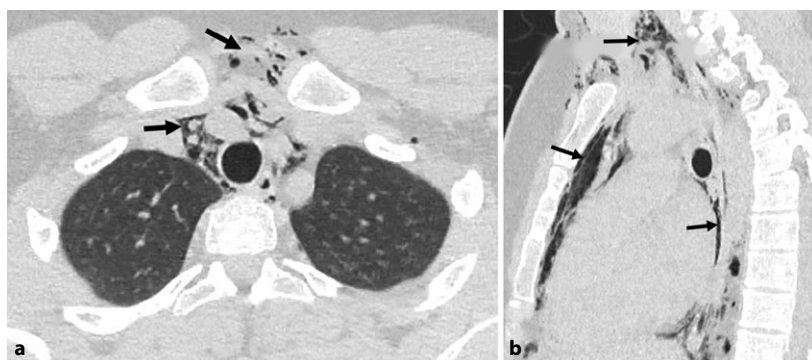


Рис. 2. Пневмомедиастинум (пациент Ш.): а – воздух (стрелки) в мягких тканях груди и верхнем средостении; б – в мягких тканях шеи, переднем средостении и перикарде. Аксиальный (а) и сагиттальный (б) КТ-сканы
Fig. 2. Pneumomediastinum (patient Sh.): a – air (arrows) in the soft tissues of the chest and upper mediastinum; b – in the soft tissues of the neck, anterior mediastinum, and pericardium. Axial (a) and sagittal (b) CT scans

Результаты бронхоскопии (17.10.2025): дистония мембранозной части трахеи. Двусторонний катаральный эндобронхит 1-й степени. При эзофагогастродуоденоскопии (17.10.2025) выявлены: недостаточность кардии, эритематозная гастропатия 1-й степени воспаления; дуоденогастральный рефлюкс.

Заключительный диагноз: внебольничная двусторонняя пневмония средней степени тяжести. Спонтанный пневмомедиастинум. ДН-1-0. Кровохарканье. Дистония мембранозной части трахеи 1-й степени. Эмфизема мягких тканей шеи. Врожденный порок сердца: двухстворчатый аортальный клапан Н1 ХСН ФК1. Острый ринофарингит.

Проведенное лечение: цефтриаксона натрия соль, левофлоксацин, осельтамивир, ацетилцистеин, лансопразол, ипратропия бромид с фенотеролом гидробромидом, амброксола гидрохлорид.

Пациент выписан на амбулаторное лечение на фоне улучшения лабораторных показателей и положительной динамики рентгенологической картины.

Клинический случай 3

Пациентка К. 36-летнего возраста. Находилась на стационарном лечении с 06.03.2025 по 24.03.2025. Диагноз при поступлении: бронхиальная астма, смешанная форма, неконтролируемое течение, ДН 1-й степени. Болеет бронхиальной астмой с 5 лет, на постоянной основе базисную терапию не использует. Обострение обычно наступает на фоне вирусной инфекции.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,5 °С. Пульс 95 ударов в минуту, ритмичный; АД 124/75 мм рт. ст. В легких сухие свистящие хрипы по всем легочным полям, ЧД 18 в минуту; SpO₂ без кислородной поддержки – 91%, при дыхании увлажненным O₂ с потоком 5–6 л/мин – 96%.

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции (06.03.2025): признаков очаговых изменений в легких не выявлено. КТ органов грудной клетки без

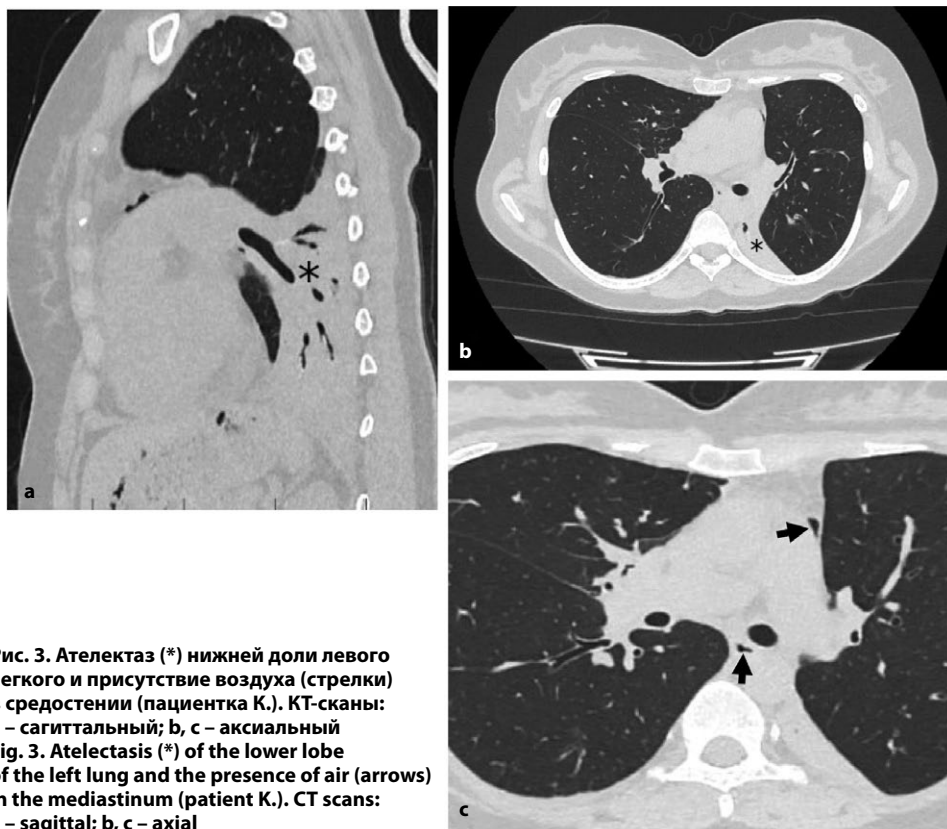


Рис. 3. Ателектаз (*) нижней доли левого легкого и присутствие воздуха (стрелки) в средостении (пациентка К.). КТ-сканы: а – сагиттальный; б, с – аксиальный
Fig. 3. Atelectasis (*) of the lower lobe of the left lung and the presence of air (arrows) in the mediastinum (patient K.). CT scans: а – sagittal; б, с – axial

контрастирования (14.03.2025): ателектаз S1, 3 сегментов правого легкого и нижней доли левого легкого (рис. 3). Пневмомедиастинум: небольшая полоска воздуха вдоль перикарда в переднебоковом отделе средостения слева размером 4,2×15,7 мм.

Эзофагогастродуоденоскопия (14.03.2025): эритематозная гастропатия. Бронхоскопия (14.03.2025): диффузный эндобронхит. Спирометрия с фенотеролом дала положительный результат.

Результаты лабораторных анализов (06.03.2025): СОЭ – 14 мм/ч, лейкоциты – $17 \times 10^9/\text{л}$.

Заключительный диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, частично контролируемая; ателектаз S1- и S3-сегментов правого легкого и нижней доли левого легкого; пневмомедиастинум; ДН-1-0. Эритематозная гастропатия.

Через год, в марте 2026 года, пациентка повторно поступила на стационарное лечение с диагнозом «бронхиальная астма, смешанная форма, среднетяжелое течение, контролируемая; внегоспитальная пневмония в нижней доле правого легкого средней степени тяжести, ДН-1-0». При КТ-исследовании выявлена картина воспалительных изменений в S7-сегменте правого легкого. Присутствие воздуха в средостении и подкожная эмфизема не обнаружены.

Сравнительный анализ медицинских характеристик пациентов с пневмомедиастинумом
Comparative analysis of medical characteristics of patients with pneumomediastinum

Характеристики (переменные)	Пациент Г.	Пациент Ш.	Пациентка К.
Возраст	20 лет	21 год	36 лет
Пол	Мужской	Мужской	Женский
Индекс массы тела	Нормальный (23,1 кг/м ²)	Повышенный (34,3 кг/м ²)	Нормальный (25,1 кг/м ²)
Первичные факторы риска	Полисегментарная пневмония Вейпинг	Полисегментарная пневмония Вейпинг Дистония мембранозной части трахеи 1-й степени	Бронхиальная астма
Провоцирующий (триггерный) фактор	Бронхоспазм	Не выявлен	Бронхоспазм
Клинические симптомы, характерные для пневмомедиастинума	Учащенное сердцебиение, одышка	Учащенное сердцебиение, одышка, боль в грудной клетке	Учащенное сердцебиение
Подкожная эмфизема, выявленная при КТ-исследовании	–	+	–
Сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом	Снижена	Снижена	Умеренная гипоксемия
Эффект Маклина	+	+	+
Лечение	Консервативное	Консервативное	Консервативное
Результат лечения	Благоприятный	Благоприятный	Благоприятный

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в описанной серии, двое мужчин и одна женщина, по возрасту входили в группу риска. Анализ их медицинских характеристик представлен в таблице. Обнаруженная у них эмфизема средостения классифицировалась согласно Campbell-Silva et al. [3] как вторичный нетравматический пневмомедиастинум. Разрыв трахеи и пищевода был исключен по результатам бронхоскопии и эзофагогастроуденоскопии. Считать описанные случаи примером спонтанного пневмомедиастинума затруднительно, так как была выявлена предрасполагающая к эмфиземе патология – полисегментарная пневмония / бронхиальная астма и курение, в том числе электронных сигарет. Бронхообструктивный синдром и дистония мембранозной части трахеи являлись провоцирующим фактором повышения внутрибронхиального давления с последующим поступлением воздуха из легких в средостение. При отсутствии выраженной бронхообструкции пневмомедиастинум не развивается (клинический случай 3, повторная госпитализация). В одном клиническом случае триггерный фактор, вызвавший эмфизему, не был установлен. Kaneki et al. [15] среди 33 пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом у 19 человек (47,5%) также не смогли точно установить триггерный фактор.

При поступлении на стационарное лечение из характерных признаков эмфиземы средостения у одного пациента были жалобы на боли в грудной клетке. Подкожная эмфизема и одутловатость шеи не определялись. Одышку и снижение сатурации

крови кислородом вместе с малопродуктивным кашлем и слабостью, а также лейкоцитоз и высокий уровень СРБ можно расценивать как проявления воспалительного процесса в легких, что было подтверждено рентгенологически.

Эмфизема средостения была диагностирована после проведения компьютерной томографии органов грудной клетки на основании выявления эффекта Маклина – линейного скопления газа в перибронхиальной и периваскулярной клетчатке (рис. 1а, б), вокруг крупных сосудов и позади трахеи (рис. 1с). Этот эффект является патогномичным рентгенологическим признаком пневмомедиастинума [16, 17]. В 1944 году Macklin впервые в экспериментах на животных продемонстрировал, что в результате резкого изменения градиента давления между интерстициальной легочной тканью и альвеолами происходит разрыв их стенки. Воздух, поступивший в легочную ткань, расслаивает бронховаскулярные оболочки и попадает в средостение через ворота легких – эффект Маклина [2, 7, 18, 19]. Однако присутствие воздуха в средостении не было выявлено на обзорных рентгенограммах. По данным Kaneki et al. [15], до 30% пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом имеют нормальную рентгенограмму.

В одном случае при КТ-исследовании нами была диагностирована эмфизема мягких тканей шеи, подмышечных и подключичных областей больше слева. По данным литературы, подкожная эмфизема, особенно в области шеи, встречается у 40–100% пациентов [20, 21].

Один из пациентов с эмфиземой средостения имел повышенный индекс массы тела. Это не обычный случай, так как известно, что риск развития спонтанного пневмомедиастинума статистически значимо ниже у пациентов с ожирением [22].

После консультации с торакальным хирургом хирургическое лечение эмфиземы (удаление воздуха из средостения) не проводилось. В пределах 10 дней пребывания в стационаре пневмомедиастинум рентгенологически разрешился у всех пациентов. По данным литературы, этот период составляет в среднем $6,65 \pm 11,8$ дня [6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный нетравматический пневмомедиастинум является редко встречающейся патологией среди пациентов терапевтического отделения стационара. Появление воздуха в средостении связано с повышением внутрилегочного давления и является осложнением пневмонии с обструктивным синдромом или возникает во время приступа бронхиальной астмы. Кроме того, курение, в том числе электронных сигарет, – фактор риска пневмомедиастинума. Клиническая картина присутствия воздуха в средостении характеризуется разнообразием и неспецифичностью симптомов. Обзорные рентгенограммы грудной клетки имеют ограниченную диагностическую ценность. В отличие от них, компьютерная томография позволяет выявить даже небольшое количество газа и его распределение в средостении и подкожной клетчатке, поэтому этот метод исследования имеет большое диагностическое значение. По нашим данным, вторичный нетравматический пневмомедиастинум имеет благоприятный прогноз и самостоятельно разрешается на фоне снижения внутрилегочного давления.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iteen A.J., Bianchi W., Sharman T. *Pneumomediastinum*. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557440> Date of access: 23.03.2026.
2. Talwar A., Rajeev A., Rachapudi S., et al. Spontaneous pneumomediastinum: a comprehensive review of diagnosis and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2024;13(3):138–147. doi: 10.5582/irdr.2024.01020
3. Campbell-Silva S., Campbell-Quintero S., Diaz-Rodriguez D.C., et al. Spontaneous pneumomediastinum: a narrative review offering a new perspective on its definition and classification. *Cureus*. 2025;17(4):e81822. doi: 10.7759/cureus.81822
4. Alnamlah M., Abdulkarim L.S., Alfakhri L., et al. Spontaneous pneumomediastinum in a healthy young male: a case report from Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2019;11(4):e4442. doi: 10.7759/cureus.4442
5. Chowdhary A., Nirwan L., Abi-Ghanem A.S., et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients diagnosed with COVID-19: a case series with review of literature. *Acad Radiol*. 2021;28(11):1586–1598. doi: 10.1016/j.acra.2021.07.013
6. Alemu B.N., Yehyis E.T., Tiruneh A.G. Spontaneous primary pneumomediastinum: is it always benign? *J Med Case Rep*. 2021;15(1):157. doi: 10.1186/s13256-021-02701-z
7. Abakumov M.M., Shamba Kh.L., Danielian Sh.N. Spontaneous mediastinal emphysema. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(2):47–50. (In Russ.)
8. Romanov M.D., Kireeva E.M., Levina T.M. Specific diagnosis of spontaneous mediastinal emphysema. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(6):49–53. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-6-49-53 (In Russ.)
9. Patel A., Kesler B., Wise R.A. Persistent pneumomediastinum in interstitial fibrosis associated with rheumatoid arthritis: treatment with high-concentration oxygen. *Chest*. 2000;117(6):1809–13. doi: 10.1378/chest.117.6.1809
10. Ganessane E., Devendiran A., Ramesh S., et al. Pneumomediastinum in COVID-19 disease: clinical review with emphasis on emergency management. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2023;4(2):e12935. doi: 10.1002/emp2.12935
11. Babalola O., Ikediniobi M., Kanchustambham V. Pneumomediastinum in vaping-associated acute lung injury: an unusual presentation. *Cureus*. 2023;15(9):e45772. doi: 10.7759/cureus.45772
12. Chuang A., Bacon L., Lucero A. Electronic cigarette or vaping-associated lung injury case report. *J Educ Teach Emerg Med*. 2023;8(1):V22–V27. doi: 10.21980/J8565P
13. Iyer V.N., Joshi A.Y., Ryu J.H. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):417–21. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60560-0
14. Jougon J.B., Ballester M., Delcambre F., et al. Assessment of spontaneous pneumomediastinum: experience with 12 patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1711–1714. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00027-4
15. Kaneki T., Kubo K., Kawashima A., et al. Spontaneous pneumomediastinum in 33 patients: yield of chest computed tomography for the diagnosis of the mild type. *Respiration*. 2000;67(4):408–411. doi: 0.1159/00002953 9
16. Alsulaihebi A.S., Almaghrabi M., Alqarni M.M., et al. Pneumomediastinum and pneumopericardium as uncommon complications of COVID-19 infection: a review article. *Cureus*. 2022;14(10):e30244. doi: 10.7759/cureus.30 244
17. Kumeda H., Saito G. Spontaneous pneumomediastinum diagnosed by the Macklin effect. *J Surg Case Rep*. 2022;2022(1):rjab634. doi: 10.1093/jscr/rjab634
18. Susai C.J., Banks K.C., Alcasid N.J., et al. A clinical review of spontaneous pneumomediastinum. *Mediastinum*. 2023;8:4. doi: 10.21037/med-23-25
19. Murayama S., Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol*. 2014;6(11):850–854. doi: 10.4329/wjrv.v6.i11.850
20. Macia I., Moya J., Ramos R., et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1110–4. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.03.008
21. Kouritas V.K., Papagiannopoulos K., Lazaridis G., et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl. 1):S44–49. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11
22. Chizhova O.Y., Ruslyakova I.A., Bakulin I.G., et al. Pneumomediastinum: a new look at an old problem in a COVID-19 pandemic. *General Reanimatology*. 2022;18(4):4–10. doi: 10.15360/1813-9779-2022-4-4-10 (In Russ.)

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

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

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

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

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

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

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

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

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

I. Имя автора (авторов)

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

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

II. Информация об авторе (авторах)

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

III. Аффiliation автора (авторов)

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

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

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

IV. Название статьи

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

V. Аннотация

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

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

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

VI. Ключевые слова

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

VII. Благодарности

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

VIII. Конфликт интересов

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

Текст статьи

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

Рисунки

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

Таблицы

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

Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

Эссенциале Форте Н

Для лечения заболеваний печени

при хроническом гепатите или алиментарно-токсических поражениях печени











**2 капсулы 3 раза в день
3 месяца**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.**

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 12-ТИ ЛЕТ. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ ВРАЧА. В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ А. NATTERMANN & СІЕ БМВН, ГЕРМАНИЯ. РУ № 4456/2000/05/07/10/15/17/18/20/24 ОТ 03.03.2020, БЕССРОЧНО

ЭФФЕКТИВНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СД2 СО СТАРТА*

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ  **ВИЛ-ДА!**

-  снижение HbA1c на **0,88%**, глюкозы натощак – на **1,4 ммоль/л**
-  **76,4%** пациентов достигли целевого уровня HbA1c **<7%**
-  уменьшение массы тела на **3 кг**, ИМТ на **6,3%** и ОТ на **3 см**
-  улучшение липидного профиля со снижением уровня ОХС, ЛПНП и триглицеридов
-  снижение на **33%** вЧСРБ
-  снижение на **5 мм рт. ст.** систолического АД
-  благоприятный профиль безопасности
-  высокая приверженность терапии

* Аметов А.С., Петунина Н.А., Каронова Т.Л., Мартиросян Н.С. Эффективность и безопасность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа: результаты наблюдательной программы «ВИЛ-ДА!»/Эндокринология:новости, мнения, обучение. 2025. Т. 14, № 1. С. 7–17.

 **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.
Реклама.