

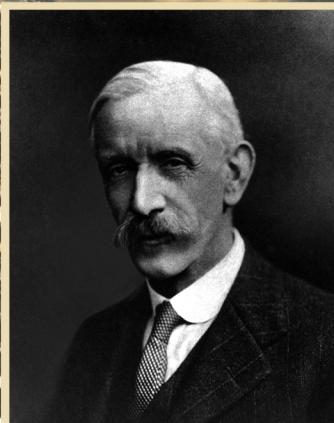
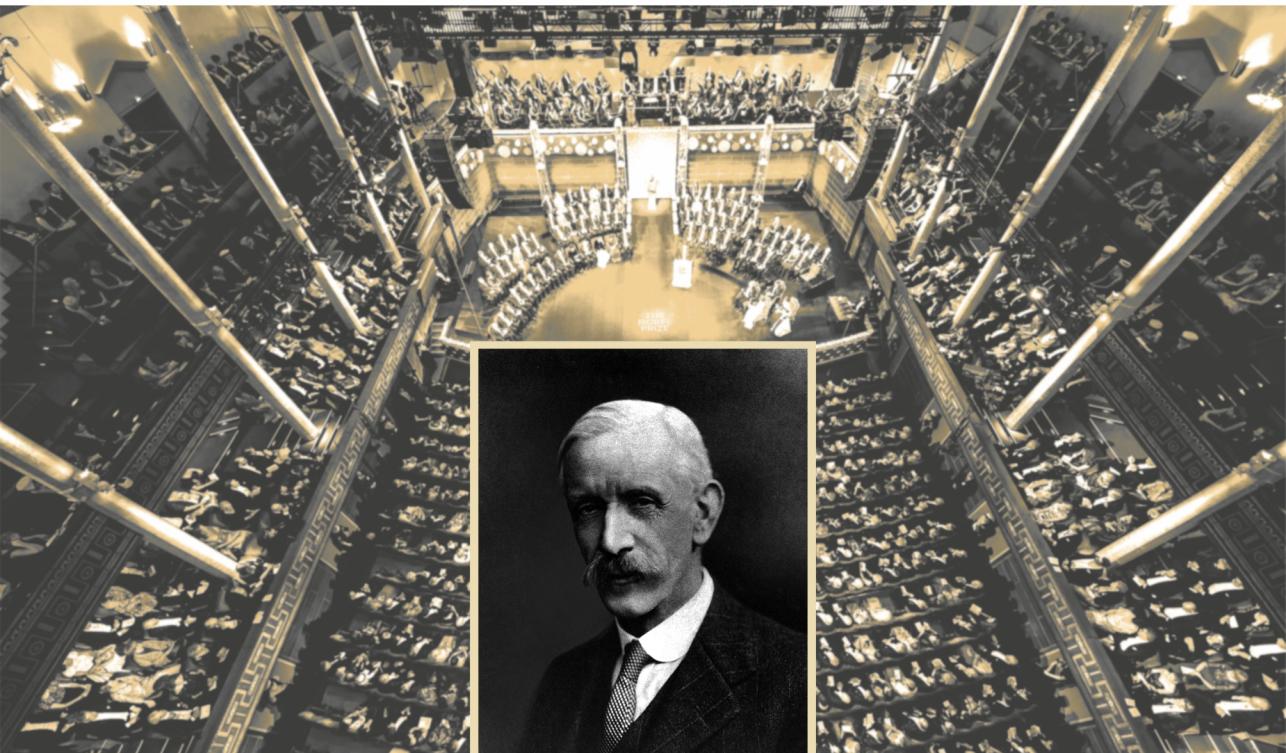
Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

2025, том 28, № 6

International Scientific-Practical Journal for General Practitioners and Family Doctors
Prescription

2025 Volume 28 Number 6



Фрédерик Гóулэнд Хóпкинс
(1861—1947)



Английский врач-биохимик.
Впервые выделил из белка аминокислоту — триптофан.
Дальнейшее изучение аминокислот легло в основу концепции
витаминов, за которую Фредерик Хопкинс, совместно
с Христианом Эйкманом, получили нобелевскую премию 1929 года
«За открытие витаминов, стимулирующих процессы роста».

ISSN 1993-4882 (Print)

ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2025, том 28, № 6

Основан в 1998 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

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

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

Редакция:
Директор Евтушенко Л.А.
Выпускающий редактор Глущук В.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Ковалев М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

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

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив 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: 18.12.2025
Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 500 экз.
Заказ №

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

© «Рецепт»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2025

2025 Volume 28 Number 6

Founded in 1998

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

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

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

Editorial office:
Director Evtushenko L.
Commissioning editor Glushuk V.
Head of advertising and marketing department Koval M.
Technical editor Nuzhny 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 "Kriativ 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 18.12.2025
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, 2025
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Руммо О. О., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии Беларусь, 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)

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2025, том 28, № 6

Основан в 1998 г.

2025 Volume 28 Number 6

Founded in 1998

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

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

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Подписка

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

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

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

Подписано в печать: 18.12.2025

Дата выхода в свет: 29.12.2025

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

+16

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларусь».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

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

© «Рецепт»

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

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

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Subscription

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

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.ru, 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 18.12.2025

Release date 29.12.2025

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

Litho

+16

Printed in printing house

© "Prescription"

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

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Editor-in-chief

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

Deputy Editor-in-chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в сентябре 2025 года опубликовала 24-е издание Примерного перечня основных лекарственных средств (EML) и 10-е издание Примерного перечня основных лекарственных средств для детей (EMLc) (<https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>).

Первый EML ВОЗ, который включал 208 лекарственных препаратов, был опубликован в 1977 году и предназначался в основном для повышения доступности ЛС в развивающихся странах. Но в дальнейшем оказалось, что перечень становится важнейшим инструментом в принятии регуляторных решений по лекарственному обеспечению для систем здравоохранения в разных странах в интересах здоровья пациентов и общественного здоровья.

В 2007 году был разработан Перечень основных лекарственных средств для детей в возрасте до 12 лет (EMLc). В настоящее время пересмотр и обновление EML и EMLc осуществляется каждые два года.

В примерные перечни ВОЗ включаются препараты, необходимые для удовлетворения приоритетных потребностей населения в медицинской помощи. Такие перечни приняты более чем в 150 странах и служат нормативной основой для организации государственных закупок, лекарственного обеспечения, медицинского страхования и возмещения расходов на лекарства. В 24-м издании EML и 10-м издании EMLc для некоторых лекарств указаны терапевтические альтернативы со схожими клиническими характеристиками, которые могут быть включены в национальные списки жизненно необходимых лекарств.

Комитет экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств рассмотрел 59 новых заявок на пересмотр перечней, в том числе 31 предложение о включении в них новых препаратов или классов препаратов. В результате в EML было добавлено 20, а в EMLc – 15 новых позиций, а также ряд новых показаний для семи уже имеющихся в данных перечнях препаратов.

В 24-е издание EML включено 523 основных лекарственных средства для взрослых, в 10-е издание EMLc для детей в возрасте до 12 лет – 374 ЛС.

В обновленные редакции перечней на основании тщательного анализа и оценки эффективности/безопасности/стоимости/доступности ЛС были включены новые препараты для лечения различных видов рака, а также сахарного диабета, сопровождающегося



коморбидными заболеваниями, в том числе ожирением. В EML и EMLc также были внесены ЛС для терапии муковисцидоза, псориаза, гемофилии и других заболеваний крови.

В настоящее время противоопухолевые препараты составляют не менее половины всех ЛС, заявляемых в мире для регистрации регулирующими органами, поэтому комитет экспертов ВОЗ отбирает их для включения в EML и EMLc на основании строгих критериев, рекомендуя только те ЛС, которые обладают наибольшими клиническими преимуществами, т. е. доказавшие способность продлевать жизнь пациента как минимум на 4–6 месяцев.

В 24-е издание EML был включен пембролизумаб – препарат монотерапии первой линии на метастатических стадиях рака шейки матки, кольоректального рака и немелкоклеточного рака легкого. Для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого в перечне имеются альтернативные препараты – атезолизумаб и цемиплимаб. Пембролизумаб и атезолизумаб также включены в Республиканский формуляр лекарственных средств 2025 года в нашей стране.

В соответствии с докладом комитета экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств «сахарный диабет и ожирение относятся к числу самых насущных проблем здравоохранения в современном мире. В 2022 г. численность пациентов с сахарным диабетом составила более 800 миллионов человек, половина из которых не получали лечение. При этом более миллиарда человек в мире страдают ожирением, распространенность которого особенно быстро растет в странах с низким и средним уровнем дохода. Сахарный диабет и ожирение тесно связаны между собой и могут приводить к серьезным проблемам со здоровьем, включая сердечно-сосудистые заболевания и почечную недостаточность». На основании анализа научных данных о преимуществах использования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для лечения сахарного диабета 2-го типа, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или патологий почек, в EML были включены агонисты рецепторов ГПП-1 семаглутид, дулаглутид и лираглутид, а также тирзепатид – двойной агонист ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) – для проведения гипогликемизирующей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне диагностированного сердечно-сосудистого заболевания или хронического заболевания почек и ожирения (определенного как индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²).

Сегодня проблема резистентности к противомикробным препаратам обсуждается повсеместно, приобретает угрожающие тенденции во всех странах мира. Эксперты ВОЗ называют основные источники проблемы: ненадлежащее назначение антибиотиков и чрезмерное их использование. В рамках Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам ВОЗ разрабатывает и внедряет программы по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, по совершенствованию мер эпиднадзора и сокращению ненадлежащего потребления антибиотиков. Так, классификация антибиотиков AWaRe (Access, Watch, Reserve – AWaRe) была разработана ВОЗ и введена в 2017 году. Комитет экспертов ВОЗ разделил антибиотики, включенные в EML, на три категории: доступные (Access), подлежащие наблюдению (Watch) и подлежащие резервированию (Reserve) (<https://www.who.int/teams/surveillance-prevention-control-AMR/control-and-response-strategies/AWaRe>).

В группу Access входят антибиотики, которые обладают активностью против широкого спектра часто встречающихся чувствительных патогенов, но при этом обладают более низким потенциалом резистентности, чем антибиотики других групп. Они рекомендуются в качестве основных эмпирических методов лечения инфекций первого или второго выбора и включены в качестве отдельных лекарственных средств в EML. Для мониторинга доступа к основным лекарственным средствам существует показатель, основанный на AWaRe, предписывающий, чтобы в структуре потребления стран не менее 60% антибиотиков приходилось на группу Access.

Группа Watch включает классы антибиотиков, которые обладают более высоким потенциалом резистентности, и содержит большинство наиболее приоритетных препаратов среди критически важных противомикробных ЛС, которые подвержены относительно высокому риску формирования бактериальной резистентности. Этим лекарствам следует уделять приоритетное внимание как ключевым объектам программ управления и мониторинга. Некоторые антибиотики группы наблюдения рекомендуются в качестве основных эмпирических методов лечения первого или второго выбора при ограниченном числе специфических инфекционных синдромов и включены в качестве отдельных лекарственных средств в EML.

Группа Reserve включает антибиотики и классы антибиотиков, которые должны быть зарезервированы для лечения подтвержденных или предполагаемых

инфекций, вызванных микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью. Антибиотики резервной группы следует использовать в качестве «последнего средства». Отобранные антибиотики резервной группы включаются в EML ВОЗ в качестве отдельных лекарственных средств, если они обладают благоприятным соотношением риска и пользы и доказанной активностью в отношении патогенных микроорганизмов «критического приоритета» или «высокого приоритета», определенных в Списке приоритетных патогенных микроорганизмов ВОЗ, в частности устойчивых к карбапенемам энтеробактерий. Эти антибиотики должны быть доступны, но их применение необходимо адаптировать к конкретным пациентам и условиям, когда все альтернативные методы оказались неэффективными или непригодными. Эти лекарственные средства можно было бы защитить и сделать приоритетными в качестве ключевых объектов национальных и международных программ управления, включающих мониторинг и отчетность об использовании, чтобы сохранить их эффективность.

Кроме того, выделена группа «нерекомендованных» (Antibiotics not recommended) – комбинации фиксированных доз нескольких антибиотиков широкого спектра действия, применение которых не основано на фактических данных и не показано в высококачественных международных рекомендациях. ВОЗ не рекомендует их использование в клинической практике (<https://www.who.int/teams/surveillance-prevention-control-AMR/control-and-response-strategies/AWaRe>).

Уважаемые коллеги! В нашей стране на основании тщательного отбора, экспертных решений по эффективности, безопасности и приемлемости лекарственных препаратов был обновлен Республиканский формуляр лекарственных средств (постановление Министерства здравоохранения от 22 августа 2025 года № 90 «Об установлении Республиканского формуляра лекарственных средств», опубликовано на Национальном правовом интернет-портале Республики Беларусь, 25.09.2025, 11-1/43841). В соответствии с Законом о здравоохранении «Республиканский формуляр лекарственных средств – это список лекарственных средств с доказанной эффективностью, допустимой безопасностью, наиболее экономически выгодных при использовании бюджетных средств, выделяемых на здравоохранение». Республиканский формуляр пересматривается не реже одного раза в год и устанавливается Министерством здравоохранения. Он используется для формирования и разработки перечня основных лекарственных средств, годовых планов государственных закупок

лекарственных средств, клинических протоколов, методов оказания медицинской помощи. В эту редакцию формуляра внесены новые лекарственные препараты для лечения онкологических, онкогематологических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, заболеваний органов дыхания, инфекционных заболеваний. В Республиканском формуляре неуклонно увеличивается доля лекарственных средств, производимых отечественными предприятиями, как по международным непатентованным наименованиям, так и по количеству разработанных и поставляемых на фармацевтический рынок лекарственных форм и дозировок, в том числе наиболее востребованных препаратов для лечения распространенных социально значимых заболеваний. Успех реализации стратегии лекарственного обеспечения эффективными и безопасными лекарственными препаратами зависит от слаженной работы всех участников: государства, производителей лекарственных средств, научно-практических центров и медицинского сообщества.

Уважаемые коллеги, мы продолжаем знакомить вас с материалами докладов, прозвучавших на секции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. Опыт Республики Беларусь» в рамках конгресса «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» в Санкт-Петербурге в октябре 2025 года.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Клиническая фармакология	
Рудкова Е.В., Гавриленко Л.Н.	Майсеенко В.И., Буйневич И.В., Журавлева Н.Ю., Ануфриев А.А., Жуковский В.В., Тарасовец Е.А.
Проблема применения препараторов off-label в педиатрии 678	Значение видеоторакоскопии в диагностике недифференцированных заболеваний легких 723
Терапия	
Чиркун Е.Е., Бобровничий В.И.	Юденко М.А., Буйневич И.В., Алейникова Л.В.
Таргетная терапия муковисцидоза: первый опыт в педиатрической практике Республики Беларусь 684	Инвалидность вследствие туберкулеза в Гомельской области 728
Голубев С.А. Место лозартана в современном арсенале практикующего врача 691	
Оригинальные исследования	
Демидик С.Н., Алексо Е.Н.	Обзоры. Лекции
Анализ исходов лечения SARS-CoV-2-ассоциированных интерстициальных пневмоний 710	Мановицкая В.О., Мановицкая Н.В., Давидовская Е.И., Глинская Т.Н.
Слизень В.В., Гуревич Г.Л.	Современные подходы к медикаментозному лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом (обзор литературы) 735
Генотипическая структура Mycobacterium tuberculosis в Республике Беларусь в условиях применения новых противотуберкулезных препараторов 714	Клинический случай
	Чижевская И.Д., Матюшко Т.С.
	Лекарственно-индуцированная красная волчанка – клинический случай 746
	Организация и контроль
	Щавелева М.В., Сачек М.М.
	Государственное регулирование как основной механизм обеспечения доступности медицинского обслуживания населения 754

КСИЛТЕСС®

ПРОДЛИ ВРЕМЯ ЖИЗНИ!

rivaroxaban, таблетки 2,5 мг; 10 мг; 15 мг; 20 мг; + софт-компаньон¹



Европейская субстанция, все стадии производства в Европе. GMP-стандарт²



Исследования по биоэквивалентности проведены в Канаде и России²



Единственный в РБ ривароксабан не содержащий лактозу³



1. Софт-компаньон - это калькулятор факторов риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах, шкала CHA2DS2-VAS (веб-приложение с чат-ботом в Телеграм), сканируйте QR-код. 2. Регистрационное досье лекарственного препарата Ксилтесс®. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксилтесс®.

Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению ЛС, РУ ЕАЭС ЛП-№004676-ГП-ВУ от 23.10.2024 действителен до 20.02.2029.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять во время беременности. Для специалистов здравоохранения.

Адрес производителя: EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, Kereszturi ut 30-38, 1106 Budapest 30-38 5.

Адрес и контактные данные для сообщений о нежелательных явлениях:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод «Эгис» в РБ:
220053, г. Минск, пер. Ермака д.6А, Тел. (017) 380-00-80, 227-35-51 (52), e-mail: info@egis.by.

Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата создания 27.08.2025.



Здоровье. Качество. Жизнь.



Для записей

Clinical Pharmacology	
<i>Rudkova E., Gavrilenko L.</i>	
Off-Label Drug Use in Pediatrics	678
Therapy	
<i>Chyrkun E.,</i>	
<i>Babraunichy V.</i>	
Targeted Therapy of Cystic Fibrosis: the First Experience in the Pediatric Practice of the Republic of Belarus	685
<i>Golubev S.</i>	
Place of Losartan in the Modern Arsenal of a Practicing Physician	692
Original Research	
<i>Demidik S., Aleksa A.</i>	
Analysis of Treatment Outcomes for SARS-CoV-2-Associated Interstitial Pneumonia	711
<i>Slizen V., Gurevich G.</i>	
Genotypic Structure of <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> in the Republic of Belarus under the Conditions of the Use of New Anti-Tuberculosis Drugs	715
<i>Maiseenka V., Bujnevich I.,</i>	
<i>Zhuravleva N., Anufryiev A.,</i>	
<i>Zhukouski V., Tarasovets E.</i>	
The Importance of Videothoracoscopy in the Diagnostics of Undifferentiated Lung Diseases	724
<i>Yudenko M., Buinevich I., Aleinikova L.</i>	
Disability Due to Tuberculosis in the Gomel Region	729
Reviews and Lectures	
<i>Manavitskaya V., Manavitskaya N.,</i>	
<i>Davidovskaya E., Glinskaya T.</i>	
Modern Approaches to Drug Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tuberculosis (Literature Review)	736
Clinical Case	
<i>Chyzheuskaya I., Matyushko T.</i>	
Drug-Induced Lupus Erythematosus – a Clinical Case	746
Organization and Control	
<i>Schaveleva M., Sachek M.</i>	
State Regulation as the Main Mechanism for Ensuring the Availability of Medical Service for the Population	754



Рудкова Е.В., Гавриленко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проблема применения препаратов off-label в педиатрии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, написание текста – Рудкова Е.В.; концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование – Гавриленко Л.Н.

Подана: 10.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: ekaterinarudkova@mail.ru

Резюме

Применение лекарственных средств вне зарегистрированных показаний (off-label) в педиатрии остается одной из наиболее острых проблем современной клинической практики. Ограниченност клинических исследований, проводимых на детской популяции, приводит к тому, что значительная часть препаратов назначается детям без официального одобрения по возрасту, дозировке или показаниям. Это создает риски, связанные с безопасностью, эффективностью и правовой ответственностью медицинских работников. Настоящая статья направлена на анализ причин и последствий off-label назначения в педиатрии, а также рассмотрение нормативных аспектов.

Ключевые слова: офф-лейбл, педиатрия, общая характеристика лекарственного препарата, реестр лекарственных средств

Rudkova E., Gavrilenko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Off-Label Drug Use in Pediatrics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, writing – Rudkova E.; study concept and design, data analysis, and editing – Gavrilenko L.

Submitted: 10.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: ekaterinarudkova@mail.ru

Abstract

Off-label use of medications in pediatrics remains one of the most pressing issues in modern clinical practice. Limited clinical trials conducted in pediatric patients lead to a significant number of medications being prescribed to children without official approval for age, dosage, or indication. This creates risks associated with the safety, efficacy and legal liability of healthcare professionals. This article aims to analyze the causes and consequences of off-label prescribing in pediatrics and examine regulatory aspects.

Keywords: off-label, pediatrics, general characteristic of drug, register medicines



■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению американского Управления по контролю качества продуктов и лекарств (FDA) (1997 г.), off-label (офф-лейбл) – это использование лекарственных средств по показаниям и иным параметрам, не упомянутым в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). В соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», off-label – это намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с условиями, определяемыми общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению. Следовательно, off-label предполагает применение препарата для лечения заболевания или возрастной группы, для которых он не был одобрен, или с использованием другого метода или дозировки, не указанных в официальной ОХЛП.

■ ЦЕЛЬ

Изучение правовых норм, регулирующих назначение лекарственных препаратов не в соответствии с ОХЛП (off-label).

Сегодня медицинская помощь в Республике Беларусь оказывается на основании клинических протоколов или методов оказания медицинской помощи [1]. Включение в клинический протокол новых, ранее не применявшимся медицинских технологий осуществляется с использованием результатов научных исследований, организованных и проведенных в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Решение о целесообразности включения медицинской технологии в клинический протокол принимается на основе научно обоснованных данных об эффективности и безопасности медицинской технологии при определенном заболевании, определенном синдроме или определенной клинической ситуации; востребованности новых типов медицинских технологий, новых медицинских технологий того же типа, не использовавшихся в предыдущей редакции клинического протокола, для диагностики, профилактики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с распространенными и редкими заболеваниями в соответствии со структурой заболеваемости в Республике Беларусь; клинико-экономических преимуществах медицинской технологии при определенном заболевании, определенном синдроме или определенной клинической ситуации [2].

Утвержденные Министерством здравоохранения методы оказания медицинской помощи излагаются в виде инструкций по применению, разрабатываемых различными учреждениями. Неутверженные методы оказания медицинской помощи допускается применять исключительно в случаях, определенных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.12.2008 № 237 «Об установлении исключительных случаев, когда в интересах пациента допускается применение научно обоснованных, но еще не разрешенных к применению в установленном законодательством Республики Беларусь порядке методов оказания медицинской помощи» [3]. В соответствии с этим документом «исключительными случаями, когда в интересах пациента допускается применение научно обоснованных, но еще не разрешенных к применению в установленном законодательством Республики Беларусь порядке методов оказания медицинской помощи», являются:

- 1.1. состояния или заболевания, угрожающие жизни пациента и (или) окружающих, когда разрешенные к применению в установленном законодательством Республики Беларусь порядке методы оказания медицинской помощи:
 - являются недостаточными и (или) неэффективными (острые и онкологические заболевания, травмы, отравления, особо опасные инфекционные заболевания);
 - не могут обеспечить в сравнении с научно обоснованными, но еще не разрешенными к применению методами оказания медицинской помощи сохранение или продление жизни пациента;
- 1.2. индивидуальная непереносимость пациентом лекарственных средств, применяемых для оказания медицинской помощи, или невозможность применения методов оказания медицинской помощи в соответствии с клиническими протоколами» [3].

Учитывая специфику медицинской деятельности, на практике врачу в определенных ситуациях приходится использовать неутвержденные методы оказания медицинской помощи. Соответственно, возникает вопрос о том, как врач может использовать данные методы, чтобы максимально полно оказать медицинскую помощь пациенту и при этом не выйти за рамки правового поля. Медицинское применение лекарственных препаратов для обеспечения раннего доступа пациентов к новым методам лечения осуществляется на основании разработанной производителем лекарственных препаратов или его представительством в Республике Беларусь программы раннего доступа пациентов к новым методам лечения, которая представляет собой комплекс мероприятий и содержит информацию о: наименовании лекарственного препарата, показаниях для его медицинского применения, кратности и способе применения; результатах клинических исследований (испытаний) лекарственного препарата; соотношении пользы и риска лекарственного препарата; последовательности и сроках реализации мероприятий программы; количестве пациентов и критериях их включения в программу (исключения из нее); количестве лекарственных препаратов; организациях здравоохранения, принимающих участие в программе; порядке информирования пациента и (или) его законного представителя об отсутствии терапевтической альтернативы, возникающих рисках, ограничениях и пользе, которые может принести лекарственный препарат; организации мониторинга пациентов и мерах по фармаконадзору; цепи поставки лекарственных препаратов; мерах ответственности для каждой из сторон, участвующих в осуществлении программы, в случаях нарушения ее условий [4].

В соответствии с Законом об обращении лекарственных средств «медицинское применение лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь, осуществляется по показаниям, предусмотренным инструкциями по медицинскому применению (листами-вкладышами) и общими характеристиками лекарственных препаратов, а также в соответствии с клиническими протоколами или методами оказания медицинской помощи, утвержденными Министерством здравоохранения» [5]. Применение лекарственных средств в Республике Беларусь осуществляется в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) – документом, содержащим информацию для медицинских и фармацевтических работников о безопасном и эффективном медицинском применении лекарственного препарата, размещенным в Государственном реестре лекарственных средств



Республики Беларусь (<https://www.rceth.by/Refbank>) и (или) едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (<https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>).

В то же время в современной клинической практике достаточно широко востребовано и распространено использование лекарственных средств по показаниям, не указанным в ОХЛП. Республика Беларусь не исключение. Принимая во внимание перечень всех пунктов ОХЛП того или иного лекарственного препарата, можно сказать, что ряд исследователей под термином «off-label» подразумевают широкий спектр отклонений, например [6]:

- использование ЛС в возрасте, не разрешенном инструкцией по медицинскому применению;
- лечение заболеваний, не предусмотренных инструкцией;
- использование в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции по медицинскому применению ЛС;
- применение по не прописанному в инструкции пути введения ЛС;
- нарушение режима приема или введения ЛС;
- использование ЛС при наличии противопоказаний к его применению;
- нарушение кратности и длительности применения;
- назначение лекарственных комбинаций, не обозначенных в инструкции по медицинскому применению;
- нарушение целостности твердой неделимой лекарственной формы;
- использование биологического препарата без предварительного введения пробной дозы в случаях, при которых данные требования указаны в инструкции по медицинскому применению препарата;
- назначение ЛС, не сочетающихся друг с другом, приводящее к опасному лекарственному взаимодействию;
- назначение ЛС, не предусмотренных для беременных или кормящих женщин;
- назначение ЛС одного международного непатентованного наименования (МНН) по торговому наименованию, для которого в инструкции не указаны соответствующие показания, в то время как для другого торгового наименования того же МНН эти показания указаны в инструкции;
- назначение незарегистрированной лекарственной формы;
- нарушение использования расходных материалов, необходимых для введения ЛС (фильтры, инфузионные системы и т. д.) [6].

Любой практикующий врач в силу различных обстоятельств (отсутствие альтернативных способов лечения или эффективных ЛС, развитие серьезных нежелательных реакций на «показанные к применению» ЛС и многое другое) и вне зависимости от специализации неоднократно прибегает к назначениям ЛС off-label [7]. Основными группами пациентов, среди которых наиболее широко распространено применение лекарственных препаратов off-label, являются дети, беременные женщины, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с онкологическими заболеваниями и орфанными болезнями, лица, получающие паллиативную медицинскую помощь, пациенты психиатрического профиля [8]. В указанных группах проведение клинических исследований, необходимых для внесения соответствующих показаний в ОХЛП, обычно затруднено, а в некоторых случаях и вовсе невозможно по этическим соображениям.

Наиболее часто подобная практика встречается в педиатрии, онкологии, гематологии. В систематическом обзоре, опубликованном в 2017 году, суммированы результаты 23 исследований, опубликованных в период с 1975 по 2016 год. Частота применения ЛП off-label в онкологии составила 6–82% в зависимости от типа опухоли, стадии, препарата и возраста пациента. Показано, что ЛС off-label одинаково часто назначаются как при амбулаторном, так и стационарном лечении. В качестве основных причин применения препаратов off-label были выделены: отсутствие показаний для применения ЛП при определенном виде опухолей (9–46%), а также изменение режима применения препарата (10–40%). ЛП off-label в онкологии применяются чаще всего в рамках паллиативного лечения (34–76%), реже для куративного (10–41%) или адъювантной терапии (8,5–49%) [9].

В качестве примера можно привести использование препарата 6-меркаптопурина в педиатрии при лечении острого лимфобластного лейкоза. Согласно ОХЛП таблетка является неделимой, однако в Республике Беларусь отсутствует зарегистрированная форма 6-меркаптопурина в виде сиропа. Исходя из этого для продолжения лечения и правильного подбора индивидуальной дозы для детей изготавливают порошки.

Клинических примеров реальной практики применения ЛС не в соответствии с ОХЛП в практическом здравоохранении очень много. При этом использование ЛС off-label ставит лечащих врачей в очень уязвимое положение, особенно в случае наступления нежелательных реакций или неблагоприятного исхода. Врачи, осуществляющие назначение ЛС off-label, часто полагаются на свои знания, практический опыт или опыт других специалистов, реже – результаты ограниченных клинических исследований. Согласно имеющимся данным, вероятность возникновения нежелательных реакций при приеме ЛС, назначенных не в соответствии с ОХЛП, возрастает на 44%. Этот риск увеличивается, если ЛС применяется без достаточных научных обоснований его эффективности в конкретной ситуации.

Серьезной не только клинической, социальной, но и юридической проблемой становится причинение вреда здоровью или жизни пациента в случае необоснованного использования ЛС off-label. В большинстве случаев применение ЛС не по ОХЛП, отступление от клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи судами интерпретируются как дефекты оказания медицинской помощи. В случаях причинения вреда жизни и/или здоровью пациента суд может расценить их как доказательство прямой или косвенной причинно-следственной связи наступления неблагоприятного исхода в результате использования ЛС off-label. В случае доказательства в суде прямой или косвенной причинно-следственной связи дефектов оказания медицинской помощи и причинения вреда здоровью или жизни пациента медицинские организации несут ответственность и обязаны компенсировать вред, причиненный при некачественном оказании медицинской помощи.

Европейское врачебное сообщество с целью снижения для врачей и пациентов рисков применения ЛС off-label рекомендует учитывать критерии Декларации о надлежащей практике использования ЛС не по назначению (GOLUP Declaration), принятой Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [10]. Вот эти критерии:

- наличие медицинской необходимости, основанной на полученных данных при осмотре и обследовании пациента;



- отсутствие лицензированных альтернатив терапии, приемлемых для пациента;
- обзор и критическая оценка имеющихся научных данных по определенному ЛС для принятия решения о непрямом использовании препарата в конкретном случае;
- предоставление пациентам (или их законным представителям) полной информации о назначенной терапии;
- фиксация результатов применения ЛС off-label в определенных документах, что важно для прогноза неблагоприятных событий, которые могут возникнуть, если ЛС применяется не по назначению [10].

Соблюдение данных критериев является обязательным при назначении ЛС off-label, особенно в педиатрической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЛС off-label может стать неизбежным в ряде клинических ситуаций, о чем должны быть осведомлены все участники лечебного процесса. Проблема использования ЛС off-label многогранна и затрагивает как профессиональные, социальные и деонтологические аспекты, так и правовые вопросы. Очевидно, что необоснованное их применение может привести к неблагоприятным исходам для пациента. Следовательно, основным приоритетом при применении ЛС off-label должна выступать безопасность пациента. В связи с этим обязательными условиями назначения терапии off-label должны быть следующие: отсутствие альтернативных способов лечения; наличие доказательной базы по применению ЛС; применение решения о назначении ЛС off-label только в рамках специализированных профильных медицинских учреждений; проведение врачебного консилиума для принятия решения о возможности применения препарата off-label с фиксацией в медицинской документации; получение добровольного информированного согласия от пациента или законных представителей; обязательное соблюдение требований отчетности как по факту назначения ЛС off-label, так и по динамике состояния пациента и по всем случаям развития нежелательных реакций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Law of the Republic of Belarus "On Healthcare" of June 18, 1993 No. 2435-XII (as amended on July 8, 2024 No. 26-3).*
2. *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 20, 2021 No. 53 "On the Procedure for Developing Clinical Protocols." Chapter 2, paragraphs 7, 8.*
3. *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated December 23, 2008 No. 237 "On the establishment of exceptional cases when, in the interests of the patient, the use of scientifically based methods of providing medical care, but not yet approved for use in accordance with the procedure established by the legislation of the Republic of Belarus, is permitted."*
4. *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated September 17, 2020 No. 75 "On the medical use of original drugs to ensure early access of patients to new treatment methods."*
5. *Law of the Republic of Belarus of 20.07.2006 N 161-3(as amended on 13.05.2020) "On the circulation of medicines".*
6. Karabina E, Sakaeva D, Lipatov O. Off-label antitumor drugs in oncology. *Creative surgery and oncology.* 2022;12(2):166.
7. Raut A, Krishna K, Adake U, Sharma A.A., Thomas A., Shah J. Off-label Drug Prescription Pattern and Related Adverse Drug Reactions in the Medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(8):872–877. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23909
8. Rusz C.M., Ösz B.E., Jitcă G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19). Art. ID: 10447. doi: 10.3390/ijerph181910447
9. Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251–258. doi: 10.1111/jcpt.12507
10. *Declaration on Good Off-Label Use Practice (GOLUP-Declaration).* Available at: https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP_Declaration.pdf



Чиркун Е.Е.¹✉, Бобровничий В.И.²

¹ 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Таргетная терапия муковисцидоза: первый опыт в педиатрической практике Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: katsiara@mail.ru, vbobrovnichi@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать клиническую эффективность патогенетической таргетной терапии муковисцидоза комбинацией элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор в течение 2,5 года у двоих детей, проживающих в Республике Беларусь. Задачи исследования включали оценку динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД), антропометрических данных, микробиологического статуса дыхательных путей, частоты госпитализаций и объемов антибактериальной терапии, а также влияние лечения на качество жизни.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случая двух монозиготных близнецов 2012 года рождения с диагнозом «муковисцидоз» (генотип F508del/N1303K). На основе данных медицинской документации проанализированы показатели ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ1), антропометрические данные (вес, рост, индекс массы тела), результаты микробиологических исследований мокроты, количество курсов антибактериальной терапии и частота госпитализаций в период до начала таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала. Оценка качества жизни проводилась на основе анализа возможности посещения школы и социальной активности.

Результаты. На фоне приема комбинации элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор в течение 30 месяцев произошла нормализация индекса массы тела (с 14,5 кг/м² до 18,8 кг/м²), улучшились показатели ФВД (ФЖЕЛ увеличилась со 100% до 112,5%, ОФВ1 – со 110% до 112,5%), достигнута микробиологическая эрадикация патогенов (синегнойная палочка, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex*), отмечено резкое снижение частоты обострений хронического бронхолегочного процесса, значительно улучшилась социальная адаптация пациентов.

Заключение. Первый опыт применения таргетной терапии комбинацией элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор у детей с муковисцидозом в Республике Беларусь продемонстрировал высокую клиническую эффективность при генотипе F508del/N1303K. Терапия привела к стойкому улучшению показателей физического развития и функции легких, элиминации патогенной микрофлоры, значительному снижению частоты обострений хронического бронхолегочного процесса и потребности в антибиотиках, а также к отсутствию госпитализаций. Важнейшим итогом является существенное улучшение качества жизни пациентов и их успешная социальная

интеграция. Полученные результаты обосновывают целесообразность поиска возможностей для широкого внедрения патогенетической таргетной терапии в стандарты медицинской помощи пациентам с муковисцидозом в Республике Беларусь.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, CFTR, генотип F508del/N1303K, качество жизни, педиатрия

Chyrkun E.¹✉, Babraunichy V.²

¹ 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Targeted Therapy of Cystic Fibrosis: the First Experience in the Pediatric Practice of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: katsiara@mail.ru, vbobrovnichi@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze the clinical efficiency and tolerance of pathogenetic target therapy of cystic fibrosis with a combination of an Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor for 2.5 years in two pediatric patients in the territory of the Republic of Belarus. The objectives of the study included the assessment of the dynamics of indicators of the respiratory function (ERF), anthropometric data, the microbiological status of the respiratory tract, the frequency of hospitalizations and volumes of antibacterial therapy, as well as the effect of treatment on the quality of life.

Materials and methods. This study presents a retrospective case analysis of monozygotic twins (born in 2012) with cystic fibrosis, homozygous for the F508del/N1303K genotype. Based on the medical documentation, the ERF indicators (FVC, FEV1), anthropometric data (weight, height, BMI), the results of microbiological examination of sputum, the number of antibacterial therapy courses and the frequency of hospitalization in the period from the start of targeted therapy and 2.5 years after its start were analyzed. Assessment of the quality of life was carried out on the basis of an analysis of the possibility of visiting the school and social activity.

Results. Against the background of taking the drug (the combination of an Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor), within 30 months, the body mass index (from 14.5 kg/m² to 18.8 kg/m²) has been normalized, the ERF indicators have improved (FVC increased from 100% to 112.5%, FEV1 – from 110% to 112.5%), and microbiological eradication of pathogens has been achieved (Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter xylosoxidans, Burkholderia Cepacia Complex), a sharp decrease in exacerbations of chronic bronchopulmonary process was noted, and social adaptation of patients has significantly improved.

Conclusion. The first experience of prolonged use of targeted therapy with the drug Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor in children with cystic fibrosis in the Republic

of Belarus demonstrated high clinical efficiency in the F508del/N1303K genotype. Therapy has led to a persistent improvement in physical development and lung function, elimination of pathogenic microflora, a significant decrease in exacerbations of chronic bronchopulmonary process and need for antibiotics, as well as to lack of hospitalization. The most important result is a significant improvement in the quality of life of patients and their successful social integration. The results substantiate the feasibility of finding opportunities for the wide implementation of pathogenetic targeted therapy in the standards of medical care to patients with cystic fibrosis in the Republic of Belarus.

Keywords: cystic fibrosis, targeted therapy, CFTR, F508del/N1303K genotype, quality of life, pediatrics

■ ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене трансмембранныго регулятора муковисцидоза (CFTR), характеризующееся нарушением функций экзокринных желез и поражением жизненно важных органов и систем. Наибольший вклад в раннюю инвалидизацию и летальность вносят прогрессирующие поражения бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта [1, с. 10]. По данным Республиканского центра детской пульмонологии и муковисцидоза, за последние 5 лет в Беларуси среднегодовая численность детей с МВ составляет 152 ребенка. Исторически терапия МВ была сосредоточена на купировании симптомов и лечении осложнений, включая гиперкалорийную диету, заместительную ферментотерапию экзокринной недостаточности поджелудочной железы, муколитики, кинезитерапию и агрессивную антибактериальную терапию [2]. Однако в последнее десятилетие парадигма лечения сместилась в сторону патогенетической таргетной терапии, направленной на коррекцию дефектного белка CFTR [3]. К таким препаратам относятся потенциаторы (ивакафтор), усиливающие функцию белка на поверхности клетки, и корректоры (тезакафтор, элексакафтор), способствующие правильному сворачиванию и транспорту дефектного белка к апикальной мембране клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез. Комбинация элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор (ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА) показала высокую эффективность у пациентов с хотя бы одной мутацией F508del, наиболее распространенной в популяции [4, 5]. Тем не менее, данные об эффективности этой тройной комбинации у пациентов со сложными генотипами, включающими мутацию N1303K, остаются ограниченными и требуют дальнейшего изучения [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать клиническую эффективность применения комбинации ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА в течение 2,5 года у двух пациенток-близнецов с муковисцидозом и генотипом F508del/N1303K. Для этого проведена оценка динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД), антропометрических данных, данных микробиологического мониторинга (посевы мокроты), объема вынужденной антибактериальной терапии и частоты госпитализаций до начала таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала. Субъективно оценено влияние патогенетической терапии на качество жизни пациенток.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили две пациентки – гомозиготные близнецы 2012 года рождения с установленным диагнозом МВ и генотипом F508del/N1303K, находящиеся под наблюдением в Республиканском центре детской пульмонологии и муковисцидоза на базе 3-й городской детской клинической больницы г. Минска.

В ходе работы проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации: история развития ребенка (ф. №112/у), карты стационарного пациента (ф. 003/у-07), врачебные консультативные заключения амбулаторного пульмонологического кабинета. В динамике проанализированы следующие показатели (период до таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала):

1. Функция внешнего дыхания (ФВД): определялись показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) с помощью спирометрии, результаты выражены в % от должных значений.
2. Антропометрия: оценивались масса тела, рост, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).
3. Микробиологический мониторинг: проводился бактериологический анализ мазков из носа и зева с идентификацией микроорганизмов и определением их чувствительности к антибиотикам.
4. Фармакотерапевтическая нагрузка: фиксировались количество курсов системной антибактериальной терапии и частота госпитализаций, связанных с обострениями хронического бронхолегочного процесса.
5. Качество жизни: оценивалось опосредованно через возможность посещения общеобразовательной школы и уровень социальной активности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки являются гомозиготными близнецами с идентичным генотипом CFTR – F508del/N1303K. Мутация F508del является самой распространенной в Беларуси (аллельная частота 50,6%), в то время как N1303K встречается реже (3,2%) [7]. Обе мутации относятся ко II классу, вызывающему нарушение процессинга и транспорта белка CFTR [8]. Несмотря на то, что в инструкции к ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА прямым показанием для назначения является наличие мутации F508del, исследования *in vitro* на кишечных органоидах демонстрируют функциональный ответ на терапию и при генотипе, включающем N1303K [9]. Противопоказаний к таргетной терапии у пациенток не было, и в сентябре 2022 г. специалистами Центра муковисцидоза Университета Акдениз (Турция) была инициирована терапия ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА.

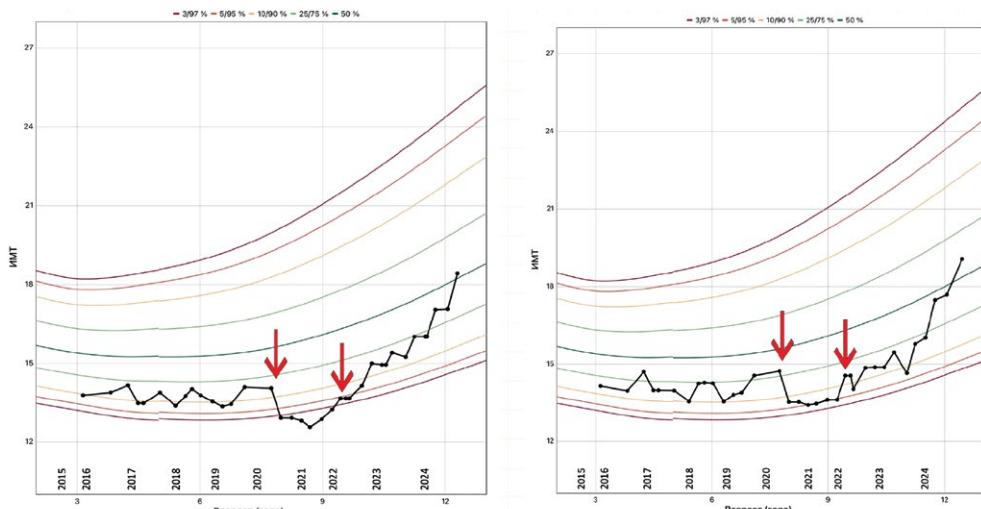
До начала таргетной терапии заболевание характеризовалось тяжелым течением. С раннего детства в посевах мокроты был персистирующий рост *Staphylococcus aureus*, а с 6-летнего возраста отмечались периодические высыпания и *Pseudomonas aeruginosa*, перешедшей в хроническую инфекцию. В последние два года перед началом терапии в микробном пейзаже доминировали мультирезистентные микроорганизмы *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cepacia complex*, ассоциированные с быстрым снижением функции легких [10, 11]. На этом фоне участились обострения хронического бронхолегочного процесса (3–6 раз в год), требовавшие стационарного лечения (2 раза в год), отмечалась негативная динамика показателей ФВД и остановка в приросте массы тела, что в совокупности и соответствовало критериям тяжелого течения МВ [12].

Через 2,5 года после начала терапии ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА была зафиксирована выраженная положительная динамика по всем анализируемым параметрам.

Физическое развитие. С 2020 г. и до начала таргетной терапии препаратом ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА отмечено снижение скорости прибавки массы тела и показателя ИМТ, связанное с тяжелым течением заболевания и высевом патогенной микрофлоры из дыхательных путей. Динамика изменений ИМТ обеих пациенток отражена на рисунке, стрелками обозначены начало регистрации мультирезистентной флоры в посевах мокроты и начало терапии препаратом ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА. С таргетной терапией произошло значительное улучшение показателей физического развития: ИМТ увеличился с 14,5 кг/м² (соотношение ИМТ к возрасту равно $-1,35$ сигмального отклонения) до 18,8 кг/м², что соответствует норме для данного возраста по критериям ВОЗ. Это согласуется и с данными клинических исследований, где терапия модуляторами CFTR ассоциировалась с улучшением нутритивного статуса за счет улучшения функции поджелудочной железы [13].

Функция внешнего дыхания. Отмечается устойчивое улучшение спирометрических показателей в динамике: ФЖЕЛ увеличилась со 100% до 112,5%, ОФВ1 – со 110% до 112,5%. Важно подчеркнуть, что у пациентов с МВ даже стабилизация показателей ФВД считается благоприятным исходом, тогда их прирост свидетельствует о значительном резервном улучшении функции легких [14].

Микробиологический профиль и частота обострений. Наиболее впечатляющим результатом стала полная элиминация патогенных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *B. seracis complex*, *A. xylosoxidans*) из дыхательных путей, сохраняющаяся уже более года. Это привело к значительному снижению частоты обострений хронического бронхолегочного процесса и, как следствие, потребности в антибактериальной терапии. За 2,5 года наблюдения был проведен лишь один короткий курс лечения кларитромицином на фоне острой респираторной инфекции. Через 1,5 года



Динамика показателя ИМТ у пациенток за период наблюдения
Dynamics of the BMI in female patients during the observation period

таргетной терапии была успешно отменена длительная базисная антибактериальная терапия (азитромицин и колистиметат натрия), применявшаяся с 2018 г. по поводу хронической синегнойной инфекции. Полное исчезновение госпитализаций по поводу обострений хронического заболевания за весь период наблюдения является ключевым индикатором эффективности лечения, напрямую влияющим на качество жизни и прогноз заболевания [15].

Качество жизни. Качественный аспект лечения невозможно переоценить. До начала терапии пациентки находились на домашнем обучении из-за частых респираторных инфекций, постоянного кашля и длительных госпитализаций. Нормализация клинического состояния позволила им в 2023 г. вернуться к очному обучению в общеобразовательной школе, активно участвовать в социальной жизни, посещать дополнительные занятия и путешествовать. Этот аспект крайне важен, так как свидетельствует не только о клинической, но и о функциональной эффективности терапии, позволяющей пациенту вести жизнь, сопоставимую со здоровыми сверстниками.

Полученные нами данные находятся в полном соответствии с результатами международных многоцентровых исследований, таких как фаза 3 клинических исследований AURORA, подтвердивших эффективность тройной комбинации у пациентов с МВ с генотипами, отличными от F508del/F508del [16]. Наш клинический случай демонстрирует, что даже у пациентов с исходно тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, хронической инфекцией мультирезистентными микроорганизмами, возможна не только стабилизация, но и значительное улучшение состояния.

■ ВЫВОДЫ

1. Первый опыт длительного (2,5 года) применения таргетного препарата ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА у педиатрических пациентов в Республике Беларусь продемонстрировал выраженную положительную динамику: нормализацию ИМТ, улучшение показателей ФВД и полную элиминацию патогенных микроорганизмов из дыхательных путей.
2. На фоне патогенетической терапии достигнуто резкое снижение частоты обострений хронического бронхолегочного процесса, что привело к сокращению объемов антибактериальной терапии и полному отсутствию госпитализаций.
3. Ключевым достижением терапии стало значительное улучшение качества жизни пациенток, а именно их возвращение к очному школьному обучению и полноценная социальная интеграция.
4. Полученные результаты подчеркивают необходимость интеграции патогенетической таргетной терапии в национальные стандарты лечения муковисцидоза в Республике Беларусь как высокоэффективного метода, способного коренным образом изменить естественное течение заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.U., Kapranov N.I., editors. *Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: national consensus*. Moscow, 2016. 205 p. (In Russ.)
2. Castellani C., et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up). *Pulmonologiya.* 2023;33(2):189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (In Russ.)

4. Keating D., et al. VX-445 – Tezacaftor – Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120
5. Middleton P.G., et al. Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639
6. Tupayachi Ortiz M.G., Baumlin N., Yoshida M. Response to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis with the N1303K mutation: Case report and review of the literature. *Helyon.* 2024;10(5):e26955. DOI: 10.1016/j.helyon.2024.e26955
7. Chyrkun K.E., Bobrovichni V.I. Some clinical and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis in the Republic of Belarus. *Military medicine.* 2024;2(71):18–21. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.2.18 (In Russ.)
8. Veit G., Roldan A., Hancock M.A. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. *JCI Insight.* 2020;5(18):e139983. DOI: 10.1172/jci.insight.139983
9. Kroes S., Bierlaagh M.C., Lefferts J.W. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor efficacy in intestinal organoids with rare CFTR variants in comparison to CFTR-F508del and CFTR-wild type controls. *J Cyst Fibros.* 2025;24(1):175–182. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.09.019
10. Speert D.P., Henry D., Vandamme P. Epidemiology of Burkholderia cepacia complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(2):181–7. DOI: 10.3201/eid0802.010163
11. Chuchalin A.G., Kapranov N.I., Kashirskaya N.U., editors. *Cystic fibrosis: Clinical guidelines.* Moscow, 2022. 155 p. (In Russ.)
12. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine.* 7(1):65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
13. Strandvik B. Nutrition in Cystic Fibrosis-Some Notes on the Fat Recommendations. *Nutrients.* 2022;14(4):853. DOI: 10.3390/nu14040853
14. Perrotta N., Fiorito L.A., Casini G. Improved Clinical Outcomes With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease: Real-World Evidence From an Italian Single-Center Study. *Pharmacol Res Perspect.* 2025;13(2):e70083. DOI: 10.1002/prp2.70083
15. Caverly L.J., Riquelme S.A., Hisert K.B. The Impact of Highly Effective Modulator Therapy on Cystic Fibrosis Microbiology and Inflammation. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):647–665. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.06.007
16. Sutharsan S., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):267–277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9

<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.28.6.001>



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Место лозартана в современном арсенале практикующего врача

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.11.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Лозартан является первым препаратом в классе антагонистов (блокаторов) рецепторов ангиотензина II 1-го типа. За 30 лет накоплен богатый опыт научного изучения и клинического применения данного лекарственного средства. В настоящем практико-ориентированном обзоре представлена и проанализирована актуальная информация, важная для оптимальной реализации полезных эффектов препарата в обычной клинической практике. Лозартан обладает уникальным профилем фармакологического действия, в который вносит вклад исходное фармакологическое вещество и его метаболиты. Препарат имеет одну из самых мощных доказательных баз в своем классе по влиянию на исходы при артериальной гипертензии, хронической недостаточности кровообращения и диабетической нефропатии. Эти данные приобретают особую значимость в контексте кардиометаболической пандемии и необходимости профилактики и коррекции прогрессирования сердечно-сосудисто-почечно-метаболического синдрома. Очерчен круг клинических состояний, при которых лозартан является препаратом выбора или альтернативным средством фармакотерапии. Учет метаболизма препарата, связанного с особенностями генотипа пациента, позволяет внедрить персонифицированный подход к стратегии и тактике применения лозартана. Возможность использования генетических препаратов лозартана обеспечивает высокую доступность фармакотерапии, при этом практически важным фактором является степень изученности терапевтических эффектов лозартана конкретного производителя.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина, лозартан, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром, генетический полиморфизм, данные реальной клинической практики

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Place of Losartan in the Modern Arsenal of a Practicing Physician

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.11.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

Losartan is the first drug in the class of angiotensin II type 1 receptor antagonists (blockers). Over thirty years of clinical use, extensive experience has been accumulated in the scientific study and clinical application of this drug. This practice-oriented review presents and analyzes relevant information important for optimal implementation of the drug's beneficial effects in routine clinical practice. Losartan has a unique pharmacological action profile, which is contributed by the parent drug and its metabolites. The drug has one of the most powerful evidence bases in the class for its impact on outcomes in arterial hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy. These data are particularly significant in the context of the cardiometabolic pandemic and the need to prevent and correct the progression of cardiovascular-renal-metabolic syndrome. A range of clinical conditions for which losartan is the drug of choice or an alternative pharmacotherapy is outlined. Taking into account drug metabolism associated with the patient's genotype allows for a personalized approach to losartan use strategy and tactics. The availability of generic losartan formulations ensures high accessibility to pharmacotherapy; however, the degree of study of the therapeutic effects of losartan from a specific manufacturer is a crucial factor.

Keywords: angiotensin receptor antagonists, losartan, arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, chronic heart failure, diabetic nephropathy, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, genetic polymorphism, real-world data

■ ВВЕДЕНИЕ

Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является ключевой стратегией в лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Лозартан – первый селективный антагонист (блокатор) рецепторов ангиотензина II (АРА) 1-го типа (AT_1), доступный для клинического применения с 1995 года, – открыл новую эру в фармакотерапии сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, АРА действуют на рецепторном уровне, обеспечивая более селективную блокаду РАС. Важным преимуществом такого подхода является сохранение компенсаторной стимуляции AT_2 -рецепторов, которые опосредуют вазодилатацию,

антипролиферативные и антифибротические эффекты. За прошедшие три десятилетия лозартан нашел широкое применение в клинической практике. В Республике Беларусь препарат включен в Республиканский формуляр и перечень основных лекарственных средств, что отражает и предопределяет его активное применение в стационарных и амбулаторных условиях. Препараты лозартана занимают значительную долю рынка всех антигипертензивных средств и лидируют в сегменте препаратов АРА, что выявляет их доступность и признание медицинским сообществом. Настоящий обзор систематизирует современные представления о клинико-фармакологических возможностях лозартана при различных клинических ситуациях, в том числе в контексте сравнения с другими АРА и иАПФ, посредством анализа и синтеза фармакологических данных и результатов клинических исследований при применении последних.

■ ХАРАКТЕРИСТИКА

Базовые фармакологические данные

Лозартан является уникальным представителем класса АРА, чья фармакологическая активность реализуется через метаболическую трансформацию и множественные плейотропные эффекты (рис. 1).

После приема внутрь лозартан быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1 час после приема. Биодоступность препарата составляет около 33% вследствие эффекта первого прохождения через печень. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на всасывание препарата, что позволяет назначать его независимо от режима питания. После перорального приема лозартан подвергается окислительному метаболизму в печени с участием фермента CYP2C9 (основной путь, 75–85%) и в меньшей степени CYP3A4 (15–25%). Это приводит к образованию активного



Рис. 1. Метаболизм и фармакологические эффекты лозартана
Fig. 1. Metabolism and pharmacological effects of losartan

метаболита EXP-3174, который обладает в 20–30 раз большим сродством к АТ₁-рецепторам и в 2–3 раза более длительным периодом полувыведения по сравнению с исходным препаратом [1]. Процесс биоактивации происходит через альдегидный метаболит EXP-3179, который, хоть и является промежуточным продуктом, достаточно стабилен в организме и обладает собственными фармакологическими свойствами, включая противовоспалительные эффекты и слабую активацию рецепторов PPAR-γ, играющих важную роль в углеводном обмене [2, 3]. В отличие от большинства БРА, лозартан характеризуется частично обратимой (зависящей от концентрации) блокадой АТ₁-рецепторов в первые 2–4 часа после приема, когда преобладает концентрация исходного препарата. Напротив, метаболит EXP-3174 формирует практически необратимый комплекс с рецептором, обеспечивая стабильный антигипертензивный эффект в течение 24 часов и демонстрируя инверсный агонизм (подавление конститутивной (фоновой) активности АТ₁-рецепторов на 60–80%) [4, 5]. EXP-3174 обладает значительно более высокой фармакологической активностью в отношении АТ₁-рецепторов, превосходящей активность исходного соединения в 10–40 раз.

Локальные, или тканевые, РАС играют ключевую роль в развитии поражения органов-мишеней при АГ, сахарном диабете (СД) и ХБП. Современные данные свидетельствуют о том, что экспрессия всех компонентов РАС в сердечной мышце,сосудистой стенке, почках и других тканях способствует локальной продукции ангиотензина II, не зависящей от системной циркуляции [6]. Лозартан эффективно подавляет как системную, так и тканевую активность РАС, обеспечивая органопротективные эффекты, которые частично не зависят от снижения артериального давления (АД) [7, 8].

Важно отметить, что степень образования активного метаболита EXP-3174 критически зависит от функциональной активности изофермента CYP2C9. У носителей полиморфных вариантов CYP2C9*2 и особенно CYP2C9*3 количество образующегося активного метаболита снижается на 50–90%, что приводит к существенному ослаблению антигипертензивного и антипротеинурического эффекта [9, 10]. Распространенность данного генетического полиморфизма в белорусской популяции не изучалась, однако имеется возможность экстраполяции данных, полученных на славянской и европейских популяциях. Несмотря на то что доля носителей хотя бы одной «дефектной» аллели может составлять 35–40%, клинически значимое снижение активности фермента (генотипы 3/3, 2/3) встречается у 4–5% пациентов [11, 12].

Концентрация EXP-3179 также зависит от генотипа CYP2C9, но в несколько меньшей степени. Это связано с тем, что EXP-3179 – первый продукт метаболизма лозартана, и вследствие повышения концентрации исходного препарата у «медленных метаболизаторов», а также участия CYP3A4 некоторое количество EXP-3179 образуется и может проявлять свое влияние (см. рис. 1).

Плейотропные эффекты лозартана и его метаболитов

Лозартан обладает уникальным среди всех блокаторов РАС урикоурическим свойством, которое реализуется исходным фармакологическим веществом путем конкурентного ингибиования мембранных транспортера URAT1 в проксимальных канальцах почек [13]. Этот механизм, не зависящий от АТ₁-блокады, способствует усиленному выведению мочевой кислоты с мочой. Анализ опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировал,

что, в отличие от других АРА, лозартан в дозе 50–100 мг в сутки снижает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови на 10–20% [14]. Метаанализ Zhou и соавт., сопоставлявший влияние различных АРА на уровень мочевой кислоты в крови, показал, что лозартан статистически значимо превосходит валсартан и телмисартан по способности снижать этот показатель, причем этот эффект носит дозозависимый характер [15]. В многоцентровом популяционном исследовании Choi и соавт. длительное применение лозартана у пациентов с АГ ассоциировалось с уменьшением риска впервые возникшей подагры по сравнению как с отсутствием терапии, так и с применением большинства других антигипертензивных классов (диуретики, β -блокаторы, иАПФ и другие АРА), что согласуется с данными о его урикозурическом действии [16]. Таким образом, лозартан рассматривается как предпочтительный АРА у пациентов с гиперурикемией или подагрой, поскольку сочетает антигипертензивный и уратснижающий эффекты, в отличие от других представителей класса.

Важным клинико-фармакологическим преимуществом лозартана является также его способность предотвращать или минимизировать повышение уровня мочевой кислоты, связанное с терапией тиазидными диуретиками [17, 18]. Другие АРА, не обладающие урикозурическим эффектом, не способны в полной мере компенсировать гиперурикемическое действие тиазидов. Переход на фиксированную комбинацию лозартан/гидрохлортиазид снижает уровень мочевой кислоты у пациентов, ранее получавших другие АРА с диуретиком [19].

Несколько дополнительных эффектов обусловлены метаболитом EXP-3179 и в связи с этим также не зависят от взаимодействия с АТ₁-рецепторами. Молекула EXP-3179 гомологична индометацину, подавляет экспрессию фермента ЦОГ-2 и уменьшает образование тромбоксана А2 и простагландина F2a, оказывая противовоспалительное и антиагрегантное действие [20]. При дозе лозартана 100 мг в сутки концентрация EXP-3179 достаточна для подавления агрегации тромбоцитов [3]. Недавнее экспериментальное исследование продемонстрировало также, что лозартан и его метаболит EXP-3179 подавляют продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8) через инактивацию NF- κ B и снижение внутриклеточного оксидативного стресса независимо от АТ₁-блокады [21].

EXP-3179 является также слабым агонистом ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом PPAR- γ [3]. Подобные эффекты среди АРА документированы также для телмисартана и ирбесартана. Способность активировать PPAR- γ связывают с повышением чувствительности тканей к инсулину (снижение инсулинерезистентности), снижением уровня триглицеридов и глюкозы, противовоспалительным воздействием на сосудистую стенку. Индекс инсулинерезистентности HOMA-IR демонстрирует лучшую динамику под влиянием лозартана по сравнению с иАПФ беназеприлом, наряду с более выраженным снижением уровня глюкозы на тощак, что свидетельствует о потенциальном противодиабетическом действии [22]. Кроме того, экспериментальные и клинические данные об улучшении функции эндотелия под действием лозартана предоставляют базис для предотвращения сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и СД [23].

Лозартан демонстрирует в эксперименте выраженные антифибротические свойства, которые реализуются через подавление экспрессии трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), снижение синтеза коллагена I и III типов, а также уменьшение активности лизилоксидазы – фермента, ответственного за формирование

поперечных шивок между молекулами коллагена [24]. Последние исследования подтверждают антифибротическое действие лозартана не только в тканях сердца и почек, но также при фиброзе печени и легких [25, 26]. Следует, однако, отметить, что результаты клинических исследований антифибротического действия лозартана, в частности при синдроме Марфана, оказались неоднозначными. Крупный метаанализ индивидуальных данных пациентов продемонстрировал значимое снижение скорости дилатации корня аорты при синдроме Марфана примерно вдвое [27], но в отдельных РКИ эффект был менее выраженным или отсутствовал. Это может быть связано с недостаточностью использованных доз (50 мг вместо 100 мг), недостаточной продолжительностью наблюдения (менее 3 лет) или поздними сроками начала вмешательства у пациентов с уже выраженными структурными изменениями аорты [28].

■ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность лозартана при АГ была детально изучена в РКИ и их систематических обзорах. По данным Кокрейновского обзора (Heran et al., 2008), обобщенная оценка снижения офисного АД для лозартана в дозах 50–150 мг в сутки составляет в среднем –6,64 мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ) –7,59; –5,68) для систолического АД и –3,59 мм рт. ст. (95% ДИ –4,17; –3,00) для диастолического АД по сравнению с плацебо [29]. При этом отмечено, что дозы 25 мг в сутки и меньше не являются эффективными. По степени влияния на офисное АД лозартан сопоставим с иАПФ, тиазидными диуретиками и бета-блокаторами.

В метаанализе Makani et al. (2014) была проанализирована эффективность различных АРА по данным суточного мониторирования АД. Установлено, что кривая дозы – ответ для монотерапии всеми АРА, включая лозартан, является пологой: увеличение суточной дозы с 50% до максимальной приводило к усилению эффекта менее чем на 2 мм рт. ст. Лозартан в виде монотерапии в этом отношении уступал, по данным этого анализа, другим АРА [30].

Более продуктивным подходом к стратегии применения АРА, включая лозартан, является раннее комбинирование с тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком. Ключевое преимущество комбинированной терапии лозартаном с гидрохлортиазидом заключается в достижении аддитивного синергического эффекта. В классическом исследовании MacKay и соавт., которое включало 703 пациента с первичной АГ,

Таблица 1
Эффективность комбинации лозартан + гидрохлортиазид [30]
Table 1
Efficacy of the combination of losartan + hydrochlorothiazide [30]

Параметр	Лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг	Лозартан 50 мг (монотерапия)	ГХТ 12,5 мг (монотерапия)
Снижение САД (сидя), мм рт. ст.	–17,2	–9... –12	–6... –10
Снижение ДАД (сидя), мм рт. ст.	–13,2	–6... –8	–4... –6
Отношение trough/peak, %	62–85	~60	~55
Достижение целевого АД, %	~75	~45–50	~40–45

Примечания: trough/peak – отношение антигипертензивного эффекта в конце интервала дозирования к эффекту на максимуме действия препарата (через 24 часа); САД – системическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГХТ – гидрохлортиазид.

фиксированная комбинация лозартана 50 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг обеспечивала выраженное снижение офисного АД при плацебо-корректированном коэффициенте остаточный эффект / максимальный эффект (trough/peak) 62–85%, что указывает на устойчивый контроль АД на протяжении суток без выраженного «прорыва» в конце дозового интервала (табл. 1) [31]. Более того, комбинированная терапия лозартаном 50 мг + гидрохлортиазидом 12,5 мг более эффективна для контроля утреннего АД и снижения альбумина в моче, чем монотерапия лозартаном 100 мг в сутки [32].

■ ЗНАКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛОЗАРТАНА ПРИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследование LIFE: снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) представляло собой рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем, в которое были включены 9193 пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка, верифицированной методом электрокардиографии (ЭКГ) [33]. Критериями включения служили возраст от 55 до 80 лет и уровень систолического АД от 160 до 200 мм рт. ст. в сочетании с диастолическим АД от 95 до 115 мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы в группы терапии лозартаном или атенололом в дозах от 50 до 100 мг 1 раз в сутки с возможностью добавления гидрохлортиазида и других антигипертензивных препаратов для достижения целевых значений АД. Медиана длительности наблюдения составила 4,8 года.

Первичная комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, была зарегистрирована у 508 пациентов (11,0%) в группе лозартана и у 588 пациентов (12,8%) в группе атенолола (табл. 2). Это соответствовало снижению относительного риска на 13% при применении лозартана по сравнению с атенололом ($p=0,021$). Следует подчеркнуть, что это преимущество было достигнуто при сопоставимом снижении АД в обеих группах, что свидетельствует о наличии дополнительных, клинически значимых и не связанных со снижением АД механизмов кардиопротективного действия лозартана. Так, было показано, что снижение уровня мочевой кислоты на фоне

Таблица 2
Основные конечные точки клинического исследования LIFE [33]
Table 2
Primary endpoints of the LIFE clinical trial [33]

Конечная точка	Лозартан (n=4605)	Атенолол (n=4588)	Снижение относи- тельного риска	p
Первичная (смерть от ССЗ/ИМ/инсульт)	508 (11,0%)	588 (12,8%)	13%	0,021
Инсульт (фатальный и нефатальный)	232 (5,0%)	309 (6,7%)	25%	0,001
Смерть от ССЗ	204 (4,4%)	234 (5,1%)	11%	0,206
ИМ (фатальный и нефатальный)	198 (4,3%)	188 (4,1%)	Нет	0,491
Впервые выявленный СД	241 (6,0%)	319 (8,0%)	25%	0,001

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет.

терапии лозартаном объясняло примерно 29% преимущества препарата в снижении риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с атенололом [34].

Наиболее впечатляющим результатом исследования LIFE стало снижение риска инсульта на 25% в группе лозартана по сравнению с группой атенолола. Это преимущество сохранялось для всех типов инсульта и имело особенно большое клиническое значение с учетом широкой распространенности цереброваскулярных осложнений у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Исследование LIFE продемонстрировало, что терапия лозартаном приводит к более выраженной регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с атенололом. Снижение произведения Cornell, используемого для количественной оценки гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ, составило 290 мм·мс в группе лозартана против 124 мм·мс в группе атенолола. Что касается других компонентов первичной конечной точки, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Важным дополнительным результатом исследования LIFE стало снижение частоты впервые выявленного СД на 25% в группе лозартана по сравнению с группой атенолола. Субанализ данных 1195 пациентов с СД, включенных в исследование LIFE, выявил еще более выраженные преимущества терапии лозартаном [35]. В этой субпопуляции терапия лозартаном ассоциировалась со снижением общей смертности на 39% ($p=0,002$) и сердечно-сосудистой смертности на 37% ($p=0,028$) по сравнению с атенололом. Эти результаты подчеркивают особую значимость блокады РАС у пациентов с сочетанием АГ, гипертрофии левого желудочка и СД.

Исследование RENAAL: нефропротективный эффект при диабетической нефропатии

Исследование RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 1513 пациентов с СД 2-го типа и нефропатией [36]. Критериями включения служили альбуминурия не менее 300 мг на грамм креатинина и уровень креатинина сыворотки от 1,3

Таблица 3

Основные конечные точки клинического исследования RENAAL [36]

Table 3

Primary endpoints of the RENAAL clinical trial [36]

Конечная точка	Лозартан (n=751)	Плацебо (n=762)	Снижение относительного риска	p
Первичная конечная точка (удвоение уровня креатинина, ТПН, смерть)	327 (43,5%)	359 (47,1%)	16%	0,02
Удвоение уровня креатинина	162 (21,6%)	198 (26,0%)	25%	0,006
ТПН	147 (19,6%)	194 (25,5%)	28%	0,002
Смерть от любых причин	158 (21,0%)	155 (20,3%)	Нет	0,88
ТПН или смерть	255 (34,0%)	300 (39,4%)	20%	0,01
Снижение протеинурии	-35%	Тенденция к росту	-	<0,001

Примечание: ТПН – терминальная почечная недостаточность.

до 3,0 мг/дл у мужчин или от 1,2 до 3,0 мг/дл у женщин. Пациенты были рандомизированы в группы терапии лозартаном в дозе от 50 до 100 мг 1 раз в сутки или плацебо на фоне стандартной антигипертензивной терапии, за исключением иАПФ и других АРА. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,4 года.

Первичная комбинированная конечная точка, включавшая удвоение уровня креатинина сыворотки, развитие терминальной почечной недостаточности, требующей диализа или трансплантации почки, и смерть от любой причины, была зарегистрирована у 327 пациентов (43,5%) в группе лозартана и у 359 пациентов (47,1%) в группе плацебо. Это соответствовало снижению относительного риска на 16% при применении лозартана ($p=0,02$) (табл. 3). Важно отметить, что это преимущество было достигнуто при минимальной разнице в уровне АД между группами, что свидетельствует о наличии специфических нефропротективных механизмов действия лозартана, частично не зависящих от снижения системного АД. Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки выявил статистически значимое снижение риска удвоения уровня креатинина на 25% и развития терминальной почечной недостаточности на 28% в группе лозартана по сравнению с группой плацебо. В то же время различия в общей смертности между группами не достигли статистической значимости.

Важным дополнительным результатом исследования RENAAL стало выраженное антипротеинурическое действие лозартана. К 6 месяцам терапии протеинурия снизилась на 35% от исходного уровня в группе лозартана, в то время как в группе плацебо отмечалась тенденция к ее увеличению ($p<0,001$). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и рассматривается как важный суррогатный маркер нефропротекции.

Исследование RENAAL впервые продемонстрировало, что терапия АРА лозартаном приводит к клинически значимому замедлению прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией. Темп снижения скорости клубочковой фильтрации составил 4,4 мл/мин/1,73 м² в год в группе лозартана по сравнению с 5,2 мл/мин/1,73 м² в год в группе плацебо, что соответствует замедлению прогрессирования на 15,2%. Статистический анализ показал, что этот эффект лишь частично объяснялся различиями в уровне АД между группами, и это подтверждает наличие специфических нефропротективных механизмов действия лозартана на уровне почечной ткани. В последующем другие АРА также продемонстрировали свои нефропротективные свойства, в основном по степени снижения протеинурии; лишь ирбесартан в клиническом исследовании IDNT показал схожее с лозартаном влияние на почечные клинические исходы [36].

■ БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Общий профиль безопасности

Профиль безопасности лозартана хорошо изучен и характеризуется отличной переносимостью, сопоставимой с плацебо [37]. Частота отмены лозартана из-за нежелательных явлений не превышает таковую при применении плацебо и достоверно ниже, чем при приеме иАПФ [38]. Сравнения с другими АРА также подтверждают благоприятный профиль безопасности препарата, где наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение и головная боль, не требующие отмены лечения [39]. Важным преимуществом лозартана по сравнению с иАПФ является существенно более низкая частота сухого кашля, которая сопоставима

с частотой этого симптома в группе плацебо (2,5%), в то время как при терапии иАПФ кашель развивается у 10–20% пациентов. Ангионевротический отек при терапии лозартаном регистрируется крайне редко – менее чем у 0,1% пациентов, что значительно ниже частоты этого осложнения при применении иАПФ, где оно встречается у 0,1–0,7% пациентов. Такое различие объясняется тем, что механизм развития ангионевротического отека при терапии иАПФ, вероятно, связан с накоплением брадикинина, в то время как АРА не влияют на метаболизм этого медиатора. Артериальная гипотония, требующая прекращения терапии, развивается у 1–2% пациентов, получающих лозартан. Факторами риска развития гипотонии являются пожилой возраст, исходная гиповолемия, одновременный прием больших доз диуретиков и наличие тяжелой сердечной недостаточности.

Гиперкалиемия с уровнем калия выше 5,5 ммоль/л и повышение уровня креатинина сыворотки крови представляют собой потенциально серьезное осложнение терапии всеми блокаторами РАС, включая лозартан. Риск развития гиперкалиемии особенно высок у пациентов с ХБП, СД, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов. Поэтому всем пациентам, получающим лозартан, особенно при наличии факторов риска, необходим регулярный мониторинг уровня калия сыворотки. Важно отметить, что транзиторное повышение уровня креатинина на 20–30% от исходного в течение первых 2–4 недель терапии лозартаном не является основанием для отмены препарата, если в дальнейшем происходит стабилизация или снижение этого показателя. Однако при повышении креатинина более чем на 30% от исходного или при развитии гиперкалиемии, не поддающейся коррекции, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или отмене препарата.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку лозартан подвергается активному метаболизму в печени, он демонстрирует чувствительность к лекарственным взаимодействиям через систему цитохрома Р450. Ингибиторы CYP2C9, такие как амиодарон и флуконазол, подавляют биотрансформацию лозартана в его активную форму. Клинические данные показывают, что флуконазол значительно снижает экспозицию (AUC) активного метаболита EXP-3174, что обуславливает уменьшение антигипертензивного эффекта препарата [40]. Амиодарон, являясь мощным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4, может производить аналогичный эффект, снижая образование активного метаболита и эффективность контроля за АД, что требует осторожности при их совместном назначении у кардиологических пациентов [41]. С другой стороны, рифампицин, являющийся мощным индуктором ферментов CYP2C9 и CYP3A4, ускоряет метаболизм и выведение как самого лозартана, так и его метаболита. Установлено, что рифампицин снижает концентрацию активного метаболита EXP-3174 в плазме крови примерно на 40–50%, что также может клинически проявляться в недостаточной эффективности терапии. Другие взаимодействия, такие как комбинация с ингибиторами CYP3A4 (например, эритромицином, кетоконазолом), не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активного метаболита, поскольку основной путь метаболизма лозартана опосредован CYP2C9 [7]. Клиницистам следует учитывать эти фармакокинетические особенности при выборе комбинированной терапии, особенно у сердечно-сосудистых пациентов, требующих противогрибковой или антиаритмической фармакотерапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут ослаблять антигипертензивное действие лозартана (как и других АРА) и повышать риск развития острого повреждения почек, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии дегидратации. Комбинация лозартана с иАПФ или прямым ингибитором ренина алискиреном (не зарегистрирован в Республике Беларусь) категорически не рекомендуется в рутинной клинической практике. В частности, исследование ONTARGET продемонстрировало, что такая комбинация (телмисартан + рамиприл) не приводит к дополнительному снижению сердечно-сосудистого риска, но значительно повышает частоту развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и других серьезных нежелательных явлений [42].

Применение в особых популяциях пациентов

Безопасность применения лозартана не зависит от возраста пациента. Субанализ данных исследования LIFE показал, что преимущества терапии лозартаном в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий были более выражены у пациентов старше 67 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Тем не менее у пожилых пациентов следует проявлять осторожность в связи с повышенным риском развития артериальной гипотонии, особенно при наличии исходной гиповолемии или одновременном приеме диуретиков.

АРА и иАПФ относятся к препаратам с документированным риском развития дефектов плода у человека. Применение лозартана при беременности абсолютно противопоказано в связи с риском развития фетотоксических эффектов, включая нарушение функции почек плода, олигогидрамнион и гипоплазию костей черепа. Данные о проникновении лозартана в грудное молоко ограничены, поэтому препарат не рекомендуется к применению в период лактации.

■ ПОКАЗАНИЯ, МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ И АЛГОРИТМ ВЫБОРА

Лозартан имеет широкий спектр официально зарегистрированных показаний, основанных на результатах крупных РКИ, которые проводились практически на всем протяжении сердечно-сосудистого и почечного континуума событий (рис. 2, табл. 4). Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (EMA), Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и национальных регуляторных органов, включая Республику Беларусь, основными показаниями к назначению лозартана являются: АГ – в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки; нефро-протекция у пациентов с СД 2-го типа и протеинурией не менее 0,5 г в сутки – в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки; ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации при непереносимости иАПФ – начальная доза 12,5 мг и последующая титрация до 150 мг 1 раз в сутки; снижение риска инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка – в дозе 50–100 мг в комбинации с диуретиком на основании данных исследования LIFE.

В общем плане АРА рассматриваются как альтернативные группе иАПФ препараты в ситуациях, когда необходимо оказать терапевтическое воздействие на активность РАС – как правило, это АГ, ХСН, ХБП, прежде всего диабетического

происхождения, и сам СД 2-го типа при наличии вышеупомянутых сердечно-сосудистых и почечных нарушений. Основным преимуществом APA (и лозартана в частности) по сравнению с АПФ является существенно лучшая переносимость, обусловленная отсутствием риска возникновения кашля и намного более низкой частотой развития ангионевротического отека.

При выборе конкретного АРА следует в первоочередном порядке учитывать регуляторный статус препарата и одобренные показания к применению, которые свидетельствуют о наличии убедительных данных по позитивному соотношению польза/риск в этих ситуациях (см. табл. 4). Так, вероятно, все АРА могут оказывать нефропротективное действие, однако наиболее убедительная доказательная база в этом отношении имеется у лозартана и ирбесартана.

Кроме того, лозартан является препаратом выбора в следующих клинических ситуациях: у пациентов с АГ в сочетании с гиперурикемией или подагрой благодаря уникальному урикоурическому эффекту препарата; у пациентов, получающих тиазидные диуретики, для профилактики или коррекции диуретик-индуцированной гиперурикемии; у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка для снижения риска инсульта на основании результатов исследования LIFE.

В то же время другие представители класса АРА могут иметь преимущества в определенных клинических ситуациях. Телмисартан предпочтителен у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на основании результатов исследования ONTARGET, а также при необходимости обеспечения максимально продолжительного

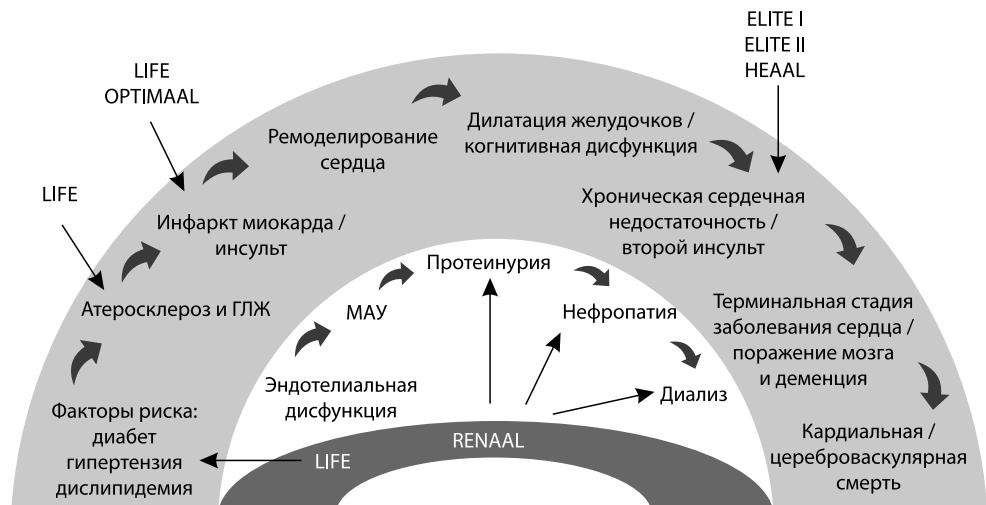


Рис. 2. Основные клинические исследования лозартана на различных этапах сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума
Fig. 2. Key clinical studies of losartan at different stages of the cardiovascular and cardiorenal continuum

Примечание: приведены акронимы основных исследований программы клинического изучения лозартана. Адаптировано из: Dzau, Braunwald. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1244–63. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия.

Таблица 4**Одобренные клинические показания для медицинского применения различных антагонистов рецепторов ангиотензина****Table 4****Approved clinical indications for medical use of various angiotensin receptor antagonists**

Препарат	Артериаль- ная гипертензия	Диабетиче- ская нефро- патия	Профи- лактика инфаркта	Вторичная профилак- тика ССЗ	Хрони- ческая сердечная недостаточ- ность	Недавний инфаркт миокарда
Лозартан	●	●	●		●	
Валсартан	●				●	●
Кандесартан	●				●	
Ирбесартан	●	●				
Телмисартан	●			●		
Эпросартан	●					
Олмесартан	●					
Азилсартан	●					

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

24-часового контроля АД благодаря длительному периоду полувыведения. Кандесартан и валсартан, наряду с лозартаном, изучены и могут применяться у пациентов с ХСН как альтернатива иАПФ. Азилсартан может быть предпочтительным при резистентной АГ благодаря более выраженному антигипертензивному эффекту по данным суточного мониторирования АД. В табл. 5 приведены основные ориентиры по обоснованному применению лозартана в качестве препарата выбора или альтернативного средства при назначении АРА в различных клинических состояниях.

Наличие на фармацевтическом рынке качественных генерических препаратов лозартана обеспечивает экономическую доступность длительной терапии для широких слоев населения. В настоящее время оригинальный препарат лозартана в Республике Беларусь не зарегистрирован, что делает необходимым оптимальный выбор конкретного генерического препарата для медицинского применения. Не все факторы дифференцированной объективной оценки того или иного генерика доступны для практикующего врача, но вполне логично отдавать предпочтение препаратам, положительно зарекомендовавшим себя в отношении риска нежелательных реакций и имеющим научные данные, обобщающие опыт клинического применения в реальных условиях локальной клинической практики. Наиболее изученным в этом отношении в Республике Беларусь является лозартан производства ОАО «Гедеон Рихтер» (торговые наименования Сентор, Ко-Сентор). Доказательная база клинико-фармакологических и наблюдательных исследований включает данные о том, что применение препаратов Сентор/Ко-Сентор в стандартных дозах 1 раз в сутки приводит к клинически и статистически значимому снижению показателей суточного АД до целевых значений [43]; обеспечивает выраженную защиту органов-мишеней [44]; положительно влияет на процессы ремоделирования миокарда при фибрилляции предсердий и гипертрофической кардиомиопатии [45, 46]. Имеет место клинически значимая коррекция основных патогенетических звеньев метаболического синдрома и альбуминурии при диабетической нефропатии [47, 48].

Таблица 5

Дифференцированный выбор antagonista рецепторов ангиотензина при различных клинических состояниях

Table 5

Differentiated choice of angiotensin receptor antagonist in various clinical conditions

Клиническая ситуация	Препарат(-ы) выбора	Альтернативные препараты / комментарии
СД 2-го типа + нефропатия с протеинурией	Лозартан Ирбесартан	Валсартан, телмисартан, кандесартан – возможны, но для них нет столь же убедительных данных по снижению риска ТПН (есть данные по альбуминурии). Ингибиторы АПФ остаются стандартом там, где переносимы
АГ + гипертрофия левого желудочка	Лозартан	Другие АРА – в основном данные по суррогатным точкам (масса миокарда левого желудочка, АД). Исследование LIFE показало преимущество лозартана над атенололом, но прямых сравнений АРА нет
АГ + метаболический синдром с гиперурикемией	Лозартан	Только лозартан обладает доказанным урикозурическим эффектом; при его замене гиперурикемию нужно контролировать отдельно. Кандесартан, олмесартан, валсартан могут повышать уровень мочевой кислоты в крови
АГ + метаболический синдром с выраженной инсулинорезистентностью	Телмисартан	Лозартан (менее выраженный и более вариабельный метаболический эффект, особенно при полиморфизмах CYP2C9); ирбесартан, валсартан, кандесартан – как нейтральные варианты
Резистентная АГ	Азилсартан	Кандесартан Телмисартан
ХСН со сниженной фракцией выброса, непереносимость иАПФ (кашель, ангионевротический отек)	Лозартан (с титрацией до 100–150 мг/сут)	Валсартан, кандесартан
АГ у пациента с подагрой	Лозартан	ARA без урикозурического компонента (как у лозартана) – риск подагрических атак остается повышенным, особенно на фоне тиазидов и других диуретиков
АГ у пожилого пациента со множественной полипрагмазией, высоким риском лекарственных взаимодействий по CYP2C9	Валсартан, кандесартан, телмисартан	Лозартан – с осторожностью, особенно при сопутствующем приеме сильных ингибиторов CYP2C9 (флуконазола, амиодарона, котримоксазола): возможна потеря эффективности за счет нарушения превращения в EXP-3174
Пациент с АГ и высоким риском инсульта (гипертрофия миокарда левого желудочка, высокое АД и др.)	Лозартан в комбинации с тиазидным диуретиком – при условии эффективного контроля АД	Любой другой АРА в комбинации – при условии эффективного контроля АД

Примечания: АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; АРА – антигистерин рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Документированы положительные влияния на когнитивную функцию при лечении АГ [49]. В целом результаты отечественных исследований генерического лозартана (Сентор) и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-Сентор) подтверждают терапевтическую эквивалентность этих препаратов оригинальному и воспроизводимость в реальной клинической практике выявленных в основополагающих регистрационных РКИ полезных эффектов лозартана. Динамика показателей безопасности (частота нежелательных явлений, лабораторные параметры) не выявила каких-либо новых сигналов и соответствовала известному профилю безопасности класса АРА. Совокупность накопленных данных позволяет рассматривать Сентор и Ко-Сентор как клинически эффективные и безопасные генерические варианты лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом, пригодные для широкого применения в реальной амбулаторной практике.

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Начальные дозы и схемы титрации

Выбор начальной дозы лозартана и схемы ее титрации зависят от клинической ситуации и характеристик пациента (табл. 6). При АГ рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки утром независимо от приема пищи. При недостаточном антигипертензивном эффекте примерно через месяц доза может быть увеличена до 100 мг 1 раз в сутки или (оптимально) добавлен второй базовый антигипертензивный препарат, предпочтительно в виде фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом, или блокатор кальциевых каналов в средних дозах.

У пациентов с диабетической нефропатией и протеинурией начальная доза лозартана также составляет 50 мг 1 раз в сутки с возможностью увеличения до 100 мг примерно через месяц лечения. Целью терапии является достижение снижения протеинурии не менее чем на 30% от исходного уровня при одновременном контроле АД.

При ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, когда лозартан назначается в качестве альтернативы иАПФ при их непереносимости, начальная доза должна быть меньшей и составлять 12,5–25 мг 1 раз в сутки. Титрация дозы должна проводиться медленно, с увеличением до 50 мг, затем до 100 мг в течение нескольких недель под тщательным контролем за АД, функцией почек и уровнем калия в крови. При хорошей переносимости дозу целесообразно увеличить до 150 мг в сутки, что обеспечивает максимальную пользу применения данного АРА при ХСН.

У пациентов с нарушением функции почек, как правило, коррекции дозы не требуется, что отражает удобство и надежность применения препарата в амбулаторной практике. Также необходим динамический контроль за АД, функцией почек и уровнем калия в крови каждые 1–2 недели в начале терапии и при изменении дозы. Лозартан не удаляется при гемодиализе, поэтому дополнительное введение препарата после сеанса диализа не требуется.

У пациентов с легкими нарушениями функции печени коррекции дозы лозартана обычно не требуется. Однако печень активно участвует в метаболических превращениях лозартана, и при ее патологии следует соблюдать осторожность в дозировании препарата (начинать терапию с малой дозы 25 мг 1 раз в сутки с последующей титрацией под контролем переносимости и эффективности). При тяжелых поражениях печени применение лозартана противопоказано.

Таблица 6

Схемы дозирования лозартана в зависимости от клинической ситуации

Table 6

Losartan dosing regimens based on clinical situation

Клиническая ситуация	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг	Максимальная доза, мг
Артериальная гипертензия	50	50–100	100
Диабетическая нефропатия	50	100	100
ХСН	12,5–25	50–100	150
Легкое и умеренное нарушение функции печени	25	25–50	50

Комбинированная фармакотерапия

Рациональная комбинированная терапия с использованием лозартана базируется на общем клинико-фармакологическом принципе сочетания препаратов с различными взаимодополняющими механизмами действия. Как уже отмечалось, наиболее распространенной и патофизиологически обоснованной является комбинация лозартана с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, такими как гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон. Диуретики активируют РАС, что приводит к повышению уровня ангиотензина II, в то время как лозартан блокирует эту компенсаторную реакцию, обеспечивая синергическое снижение АД при нивелировании побочных эффектов диуретической терапии гипокалиемии и гиперурикемии. Доступность фиксированных комбинаций лозартана с гидрохлортиазидом в диапазоне доз 50/12,5 мг, 100/12,5 мг и 100/25 мг (например, Ко-Сентор) существенно упрощает режим терапии и улучшает приверженность пациентов лечению.

Комбинация лозартана с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин или лерканидипин, также является высокоэффективной и хорошо переносимой. Лозартан способствует уменьшению периферических отеков, которые являются частым побочным эффектом дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, а комбинация обеспечивает выраженное и стабильное снижение АД при оптимальном влиянии на метаболические показатели, включая уровень мочевой кислоты. При резистентной АГ возможно назначение тройной комбинации, включающей лозартан, блокатор кальциевых каналов и тиазидный диуретик.

Комбинация лозартана с β -адреноблокаторами может быть рассмотрена у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца или перенесенным инфарктом миокарда. Однако следует помнить, что такая комбинация не имеет доказанных преимуществ перед комбинацией иАПФ с β -адреноблокаторами в этих клинических ситуациях.

Мониторинг эффективности и безопасности лечения

Адекватный мониторинг является ключевым компонентом успешной терапии лозартаном. До начала лечения необходимо оценить исходный уровень АД, креатинина и калия сыворотки крови, а у пациентов с СД также уровень гликированного гемоглобина и альбуминурию. Через 2 недели после начала терапии или изменения дозы следует повторно оценить уровень креатинина и калия в крови для своевременного выявления возможного избыточного повышения этих показателей.

В дальнейшем при стабильном состоянии пациента такой контроль проводится каждые 3–6 месяцев.

АД следует измерять регулярно, при этом целевые значения составляют менее 140/90 мм рт. ст. для большинства пациентов, а согласно последним международным рекомендациям, для лиц с СД 2-го типа целевой уровень должен составлять 130/80 мм рт. ст., для пациентов с ХБП – 120/70 мм рт. ст. [50, 51]. Использование суточного мониторирования АД или его домашнего самоконтроля может существенно повысить качество оценки эффективности терапии и выявить феномен «белого халата» или маскированную АГ.

У пациентов с диабетической нефропатией необходим регулярный контроль за альбуминурией или протеинурией каждые 3–6 месяцев с целью оценки эффективности нефропротективной терапии. Снижение альбуминурии на 30% и более от исходного уровня рассматривается как достижение терапевтической цели и ассоциируется с благоприятным долгосрочным прогнозом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лозартан занимает прочные позиции в современном арсенале средств для лечения АГ и ассоциированных с ней метаболических нарушений, сердечно-сосудистых и почечных осложнений благодаря доказанной эффективности в крупных клинических исследованиях, благоприятному профилю безопасности и уникальным плейотропным эффектам, выходящим за рамки блокады РАС. Почти тридцатилетний опыт клинического применения, основанный на результатах крупных РКИ (LIFE, RENAAL и др.), убедительно продемонстрировал способность препарата не только эффективно снижать АД, но и обеспечивать органопротекцию, включая снижение риска инсульта у пациентов с гипертрофией левого желудочка и замедление прогрессирования диабетической нефропатии.

Уникальный урикоурический эффект лозартана выделяет его среди всех других блокаторов РАС и делает препаратом выбора у пациентов с сочетанием АГ и гиперурикемии или подагры. Благоприятный профиль безопасности, характеризующийся низкой частотой сухого кашля и ангионевротического отека по сравнению с иАПФ, обеспечивает лучшую приверженность пациентов длительной терапии. Ее безопасность может быть обеспечена соблюдением рекомендаций по мониторингу функции почек и уровня калия в процессе лечения.

Хотя по собственно антигипертензивной эффективности лозартан несколько уступает более новым представителям класса АРА, комбинирование с тиазидными диуретиками и другими базисными средствами лечения АГ позволяет при необходимости существенно усилить антигипертензивный эффект. При этом может быть целесообразным более активное применение дозы лозартана 100 мг в сутки, а в случае ХСН – 150 мг в сутки. В то же время следует помнить о генетическом полиморфизме фермента CYP2C9, который нужно предположить при нетипично низком ответе АД на применение лозартана, и в таких случаях переводить пациента на другие препараты класса АРА.

В эпоху пандемии ожирения и связанных с ней кардиометаболических нарушений клинико-фармакологический профиль лозартана имеет особую ценность. Лозартан является препаратом выбора при АГ в сочетании с гипертрофией левого

желудочка, гиперурикемией, подагрой, сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией благодаря наличию обширной доказательной базы и изученному фармакологическому профилю. Таким образом, рациональное применение лозартана должно основываться на тщательной оценке всех индивидуальных характеристик пациента, а не только профиля АД, на наличии и степени выраженности сопутствующих заболеваний/состояний при первоочередном учете современных принципов и данных доказательной медицины. При правильном определении показаний, адекватном выборе генерического препарата и схемы дозирования, качественном мониторинге эффективности и безопасности лозартан остается ценным инструментом в руках практикующего врача для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с АГ и ее осложнениями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP-3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(6):641–649.
2. Stearns RA, et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1782–1789.
3. Kappert K, Tsuprykov O, Kaufmann J, et al. Chronic treatment with losartan results in sufficient plasma serum levels for the metabolite EXP3179 for PPAR gamma activation. *Hypertension.* 2009;54(4):738–743.
4. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II type-1 receptor antagonists. *Circulation.* 2000;103(20):2449–2454.
5. Takezako T, Unal H, Karnik SS, et al. Structure-function basis of attenuated inverse agonism of angiotensin II type 1 receptor blockers for active-state angiotensin II type 1 receptor. *Mol Pharmacol.* 2015;88(3):488–501.
6. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803.
7. Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797–814.
8. Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(5):643–649.
9. Park YA, et al. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite EXP-3174. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1383.
10. Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, et al. CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2009;65(9):947–953.
11. Zhou Y, et al. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles: a systematic review. *Pharmacogenomics J.* 2023;23(1):5–15.
12. Sconce EA, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in a Caucasian population. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):309–315.
13. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT1) in the kidney. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1157–1162.
14. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, et al. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(6):339–346.
15. Zhou J, Zhang Y, Cheng L. Meta-analysis of the effect of losartan relative to other angiotensin receptor antagonists on serum uric acid level. *Tropical J Pharm Res.* 2023;22(9):1999–2008.
16. Choi HK, Li L, Curhan G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population-based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190.
17. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratett JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 1995;26(1):112–117.
18. Ueda T, et al. Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan for morning hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35(4):433–439.
19. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al; COMFORT Investigators. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(3):192–196.
20. Krämer C, Sunkomat J, Schultheiss HP, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP-3179. *Circulation Research.* 2002;90(7):770–776.
21. Srivastak K, et al. Losartan as a repositioning therapeutic agent in acute respiratory distress syndrome: modulating inflammatory responses and cytokine production. *Int J Mol Cell Med.* 2024;13(2):120–132.
22. Chaudhary A, Sehar S, Iqbal S, et al. Efficacy of losartan potassium and benazepril in hypertensive patients with insulin resistance: impact on blood pressure, insulin sensitivity, and diabetes risk. *Cureus.* 2025;17(3):e80833.
23. Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, et al. Losartan, an angiotensin receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1461–1466.
24. González A, Zalba G, Fortuño A, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017;7:41865.
25. Amirkhosravi A, Mahmoodi M, Roohbakhsh A, et al. Combination of losartan with pirfenidone: a protective anti-fibrotic treatment against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2024;14(1):8995.
26. Salama ZA, Sadek A, Abdelhady AM, et al. Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(3):249–255.
27. Pitcher A, Spata E, Emberson J, et al; Marfan Treatment Trialists. Angiotensin receptor blockers and aortic root dilation in Marfan's syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2022;400(10358):1093–1103.
28. van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(43):4181–4187.
29. Heran BS, Wong MM, Heran IK, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;2008(4):CD003822.

30. Makani H, Bangalore S, Supariwalaet A, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1732–1742.
31. Mackay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Intern Med.* 1996;156(3):278–85.
32. Ueda T, Kai H, Imaizumi T; MAPPY Study Investigators. Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan in patients with morning hypertension – a prospective, randomized, open-labeled, parallel-group, multicenter trial. *Hypertens Res.* 2012;35(4):708–714.
33. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003.
34. Hieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041–1049.
35. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. On behalf of the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):1004–1010.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851–860.
37. Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther.* 1997;19(4):604–616.
38. Siragy HM. A current evaluation of the safety of angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors. *Adv Ther.* 2011;28(5):257–284.
39. Zheng Z, et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):365–374.
40. Wu S, et al. Drug-drug interactions in the management of patients with cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e025384.
41. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug interactions. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):391–396.
42. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(15):1547–1559.
43. Liventseva M.M., Nechesova T.A., Chernyak S.V. New indicators of daily blood pressure monitoring and their changes in patients with arterial hypertension under the influence of Centor (losartan). *Medical news.* 2012; 3.
44. Ersh I.R., Zaitsev V.I., Luchko V.S., et al. Hemodynamic and organoprotective effects of losartan and its combination with hydrochlorothiazide during long-term therapy in patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus.* 2012;4:118–130.
45. Pristrom A.M., Rachok S.M., Kazakov S.A., et al. Atrial fibrillation: atrial remodeling as a therapeutic target and a marker for predicting treatment efficacy. *Cardiology in Belarus.* 2014;4:128–140.
46. Komissarova S.M., Melnikova O.P., Sevruk T.V., et al. Effect of losartan on diastolic function and neurohumoral activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Medical news.* 2015;3:28–31.
47. Sudzhaeva O.A., et al. Potential of Centor (losartan) in correcting the main pathogenetic links of metabolic syndrome. *Medical news.* 2011;10:36–43.
48. Zabarovskaya Z.V., Cherenkevich S.A. Correction of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical news.* 2012;4:67–70.
49. Trisvetova E.L. Losartan in the treatment of vascular dementia in arterial hypertension. *Medical news.* 2013;1:71–74.
50. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071.
51. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S1–S164.



Демидик С.Н.✉, Алексо Е.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Анализ исходов лечения SARS-CoV-2-ассоциированных интерстициальных пневмоний

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста – Демидик С.Н.; редактирование – Алексо Е.Н.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: svdemidik@tut.by

Резюме

Введение. Проведен анализ исходов лечения SARS-CoV-2-ассоциированных интерстициальных пневмоний по данным КТ-исследований. Ретроспективно изучены данные 53 пациентов с интерстициальными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2. Оценка отдаленных результатов осуществлялась по данным КТ органов грудной клетки.

Результаты. Через 2–5 месяцев полное разрешение достигнуто у 10 (34,4%) пациентов. У 22 (65,6%) сохранялись изменения в виде минимальной интерстициальной инфильтрации и/или «матового стекла». Через 6 и более месяцев у 21 (77,8%) пациента достигнутое полное разрешение, у 5 (18,5%) сохранялись минимальные интерстициальные изменения в легких, у 1 (3,7%) – минимальные ретикулярные изменения и участок тяжистого пневмофиброза.

Выводы. Сохранение изменений при контрольных лучевых исследованиях до 6 месяцев не свидетельствует о формировании стойких остаточных изменений, требует дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, интерстициальное поражение легких, пневмония, компьютерная томография

БРОНХОПЛЮС

Сироп с отхаркивающим и бронхолитическим эффектами

Сальбутамол
Бромгексин
Гвайфенезин
Левоментол

2+



В комбинированной терапии:

- бронхиальной астмы
- острого и хронического бронхита
- хронической обструктивной болезни легких
- пневмонии

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ



Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан во время беременности и во время грудного вскармливания. Реклама. ООО «Фармтехнология»
www.ft.by

Для записей



Demidik S.✉, Aleksa A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Analysis of Treatment Outcomes for SARS-CoV-2-Associated Interstitial Pneumonia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text – Demidik S.; editing – Aleksa E.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: svdemidik@tut.by

Abstract

Introduction. Analysis of treatment outcomes for SARS-CoV-2-associated interstitial pneumonia according to CT studies. A retrospective analysis of data from 53 patients with interstitial pneumonia caused by SARS-CoV-2 was carried out. Long-term results were assessed using chest CT data.

Results. After 2–5 months, complete resorption was achieved in 10 (34.4%) patients. In 22 (65.6%) patients, changes remained in the form of minimal interstitial infiltration and/or "ground glass". After 6 months and more, 21 (77.8%) patients had complete resorption, 5 (18.5%) had minimal interstitial changes in the lungs, 1 (3.7%) patient had minimal reticular changes and an area of cords of pneumofibrosis.

Conclusion. The persistence of changes during control radiological studies for up to 6 months does not indicate the formation of persistent residual changes and requires further observation.

Keywords: new coronavirus infection, interstitial lung disease, pneumonia, CT scan

■ ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 вызывает острую и часто тяжелую форму вирусной пневмонии – потенциально опасное острое респираторное заболевание [1, 2]. Тяжелое течение заболевания может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности с высокой летальностью. Пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2, схожа с другими вирусными пневмониями. Это чаще двустороннее поражение легких, при котором в патологический процесс вовлекается интерстиций [3, 4].

Компьютерная томография (КТ) является одним из первых методов обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией, позволяющим увидеть признаки вирусного поражения легких. Первичными типичными изменениями на КТ при инфекции COVID-19 являются картина инфильтрации отдельных вторичных легочных долек по типу «матового стекла» с последующим при благоприятном течении уменьшением объема поражения или их нарастанием, присоединение КТ-картины «бульжной мостовой» и появление в зоне «матового стекла» альвеолярной инфильтрации при неблагоприятном варианте течения заболевания [5].

Мониторинг КТ-изменений может быть использован для прогноза течения и коррекции терапии пациентов с поражениями легких при коронавирусной инфекции. Актуальным является также изучение остаточных изменений в легочной ткани после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии [6–8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исходов лечения SARS-CoV-2-ассоциированных интерстициальных пневмоний по данным компьютерно-томографических исследований.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В научно-исследовательской работе был проведен ретроспективный анализ медицинских данных 53 пациентов – жителей Гродненской области, которые находились на обследовании и лечении в учреждении здравоохранения «Гродненская университетская клиника» в период с 2020 по 2021 год с диагнозом «вирусная инфекция SARS-CoV-2». Внебольничная интерстициальная пневмония». Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, положительные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке и/или выявление в крови иммуноглобулинов класса M против антигенов вируса SARS-CoV-2, наличие изменений легких, подтвержденных методом КТ при поступлении в клинику, а также наличие информированного согласия на проведение исследования.

Среди пациентов в группе несколько преобладали женщины – 52,8%. Возраст обследуемых составлял от 23 до 90 лет, медиана (Me) – 59 лет, нижний quartиль (Q25) – 50 лет, верхний quartиль (Q75) – 69 лет. Абсолютное большинство заболевших было городскими жителями. По степени тяжести чаще других встречались пациенты со среднетяжелой формой течения заболевания – 77,4%. Дыхательная недостаточность отмечена у 75,5% пациентов. У всех пациентов наблюдались факторы риска, среди которых преобладали ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет.

Проведен анализ результатов первичных и контрольных КТ-исследований по протоколам КТ в картах стационарных и амбулаторных пациентов, а также описаниям результатов КТ, топограммам и сериям аксиальных сканов, размещенных в онлайн-базе центра визуализации медицинских изображений Гродненской университетской клиники. Следует отметить, что лечение пациентов, включенных в исследовательскую работу, проводилось в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь рекомендациями (временными) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 без использования противовирусных препаратов, ингибиторов интерлейкина-6 и янус-киназ.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, у всех пациентов исходно наблюдались двусторонние интерстициальные поражения легких различной степени: КТ1 – 39,6%, КТ2 – 34,0%, КТ3 – 22,6%, КТ4 – 3,8%.

Всем пациентам, включенным в исследование, проведены контрольные КТ, в том числе у 6 – повторно. КТ-контроль осуществлялся в разные сроки от начала заболевания (2–22 месяца), независимо от исходной распространенности изменений в легких, характера поражения. Оценка отдаленных результатов лечения COVID-19-ассоциированных пневмоний проводилась в динамике на двух временных отрезках: до 6 месяцев (n=32) и через 6 и более месяцев от начала терапии (n=27). При контрольных КТ ОГК оценивались показатели: полное разрешение, остаточные



интерстициальные изменения, минимальные интерстициальные изменения, фиброзные изменения (неспецифическая интерстициальная пневмония, обычная интерстициальная пневмония), КТ-признаки констриктивного бронхиолита, КТ-признаки персистенции COVID-19-поражения легких, КТ-признаки формирования легочной гипертензии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам 32 КТ высокого разрешения установлено, что через 2–5 месяцев полное разрешение изменений в легких достигнуто у 10 (34,4%) пациентов. У 22 (65,6%) пациентов сохранялись изменения в легких в виде минимальной интерстициальной инфильтрации и/или «матового стекла».

При анализе 27 повторных КТ через 6 и более месяцев от начала заболевания отмечено, что у 21 (77,8%) пациента достигнуто полное разрешение, у 5 (18,5%) сохранялись минимальные интерстициальные изменения в легких, у 1 (3,7%) пациента с исходной стадией КТ3 и тяжелым течением заболевания через 8 месяцев сохранялись минимальные ретикулярные изменения и одиночный участок тяжистого пневмофиброза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КТ высокого разрешения позволяет оценить исходный характер и распространенность поражения легких, их стадийность, что важно для оценки прогноза заболевания и определения тактики лечения. Для оценки исходов необходимо длительное наблюдение, так как через 2–5 месяцев полное разрешение изменений было достигнуто лишь у 34,4% пациентов, а через 6 и более месяцев от начала заболевания – у 77,8%.

Сохранение изменений при контрольных лучевых исследованиях, выполненных в срок до 6 месяцев от начала заболевания, не свидетельствует о формировании стойких остаточных изменений, требует дальнейшего динамического наблюдения и продолжения мероприятий по легочной реабилитации этих пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zabolzaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., et al. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. DOI: 10.17816/clinpract34849 (in Russian)
2. Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., et al. Epidemiology, clinical picture, diagnostics, assessment of the severity of the disease COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(2):7–30. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30 (in Russian)
3. Wang W., Su B., Pang L., et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):650–652. DOI: 10.1038/s41423-020-0447-2
4. Sokolina I.A., Lobanov M.N., Balanjuk Je.A. X-ray logical criteria for differential diagnostics of inflammatory changes in the organs of the chest wall in viral etiology (COVID-19) during MSCT. *Moscow Medicine*. 2020;4:58–62. (in Russian)
5. Petrikov S.S., Popugaev K.A., Barmina T.G., et al. Comparison of clinical data and computed tomography semiotics of the lungs in COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):14–25. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-14-25 (in Russian)
6. Speranskaja A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;11(1):18–25. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25 (in Russian)
7. Lin X., Gong Z., Xiao Z., et al. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *Korean J Radiol*. 2020;21(3):365–368. DOI: 10.3348/kjr.2020.0078
8. Speranskaya A.A., Osipov N.P., Lyskova Yu.A., et al. CT patterns of residual changes in COVID-19 lung lesions. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021;12(4):58–64. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-4-58-64 (in Russian)



Слизень В.В.✉, Гуревич Г.Л.

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Генотипическая структура *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Беларусь в условиях применения новых противотуберкулезных препаратов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Слизень В.В. – разработка методов исследования изолятов *M. tuberculosis*, анализ данных, написание статьи; Гуревич Г.Л. – критический пересмотр в части интеллектуального содержания статьи и окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Благодарность: выражаем искреннюю благодарность к. м. н., доценту Т.Н. Глинской за научное сопровождение проекта, в рамках которого проводились публикуемые исследования.

Подана: 06.10.2025

Принята: 27.11.2025

Контакты: veronal@tut.by

Резюме

Введение. Изучение генотипического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) имеет ключевое значение для понимания механизмов распространения лекарственно устойчивых форм и совершенствования стратегий контроля за туберкулезом. Систематический анализ генетического профиля циркулирующих штаммов МБТ необходим для молекулярно-эпидемиологического мониторинга, оптимизации схем лечения и интеграции национальных данных в международные базы геномного надзора.

Цель. Мониторинг генотипов, циркулирующих в Республике Беларусь, разработка средств эпидемиологического типирования возбудителя туберкулеза.

Материалы и методы. Исследовано 289 культур МБТ, выделенных от пациентов с туберкулезом легких в Гродненской, Витебской, Брестской, Могилевской областях и г. Минске. Идентификацию генотипов проводили с использованием ПЦР в реальном времени на основании выявления генотипспецифических мутаций (для генотипа LAM, Ural, Haarlem, EAI, подтипа B0/W148 генотипа Beijing) и крупных генетических перестроек (генотип Beijing).

Результаты. Из исследованных 289 культур МБТ 156 изолятов ($53,9 \pm 2,9\%$) относились к генотипу Beijing, к подтипу B0/W148 – 108 ($37,3 \pm 2,8\%$). В структуре генотипа Beijing подтип B0/W148 является доминирующим – на его долю приходится $69,2 \pm 3,7\%$. Детекцию МБТ генотипа LAM проводили по специфичной для данного генотипа мутации C996G в гене *mc3F*. Среди изолятов, не относящихся к генотипу Beijing ($n=100$), преобладал генотип LAM ($54 \pm 4,9\%$), реже встречались Haarlem ($11 \pm 3,1\%$), EAI и Ural (по $6 \pm 2,4\%$). МБТ генотипа LAM преимущественно инфицировали мужчин (84% против 16% женщин) и включали штаммы со множественной, широкой (устойчивость к фторхинолонам или аминогликозидам) и широкой лекарственной устойчивостью.



Выводы. Полученные данные подтверждают, что генотип LAM играет существенную роль в эпидемиологической структуре лекарственно устойчивого туберкулеза в Беларуси. Разработанный в исследовании метод молекулярной дифференциации генотипов *M. tuberculosis* может быть использован для эпидемиологического надзора, выявления кластеров передающихся штаммов и разграничения рецидивов, обусловленных реактивацией ТБ или экзогенной реинфекцией.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, генотипирование, генотип LAM, лекарственная устойчивость, молекулярная эпидемиология туберкулеза

Slizen V.✉, Gurevich G.

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry,
Minsk, Belarus

Genotypic Structure of *Mycobacterium Tuberculosis* in the Republic of Belarus under the Conditions of the Use of New Anti-Tuberculosis Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Slizen V. – development of methods for studying *Mycobacterium tuberculosis* isolates, data analysis, writing the article; Gurevich G. – critical revision of the article for intellectual content and final approval of the version of the article for publication.

Gratitude: we express our sincere gratitude to Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Glinskaya T.N. for her scientific support of the project within which the published research was conducted.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 27.11.2025

Contacts: veronal@tut.by

Abstract

Introduction. The study of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) genotypic diversity is crucial for understanding the mechanisms driving the spread of drug-resistant forms and for improving tuberculosis (TB) control strategies. The Republic of Belarus is among the countries with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB), yet data on circulating *M. tuberculosis* genotypes remain limited. A systematic analysis of the genetic profiles of circulating Mtb strains is essential for molecular epidemiological surveillance, optimization of treatment regimens, and integration of national data into international genomic monitoring databases.

Purpose. To monitor the genotypes circulating in the Republic of Belarus and to develop tools for molecular epidemiological typing of M. tuberculosis.

Materials and methods. A total of 289 *M. tuberculosis* cultures isolated from patients with pulmonary tuberculosis in the Grodno, Vitebsk, Brest, and Mogilev regions, as well as in the city of Minsk, were examined. Genotypes were identified by real-time PCR targeting genotype-specific mutations (for LAM, Ural, Haarlem, and EAI lineages, and the B0/W148 subtype of the Beijing genotype) and large-scale genomic rearrangements (for the Beijing family).

Results. Among the 289 *M. tuberculosis* isolates analyzed, more than half ($53.9 \pm 2.9\%$) belonged to the Beijing genotype, with a substantial proportion ($37.3 \pm 2.8\%$) representing the highly transmissible B0/W148 subtype. Within the Beijing genotype structure, the B0/W148 subtype is dominant, accounting for $69.2 \pm 3.7\%$ of the isolates. Among isolates not belonging to the Beijing genotype ($n=100$), the prevalence of the LAM genotype was determined using the lineage-specific C996G mutation in the mce3F gene. The LAM genotype predominated ($54 \pm 4.9\%$), while Haarlem ($11 \pm 3.1\%$), EAI, and Ural genotypes were less frequent ($6 \pm 2.4\%$ each). *M. tuberculosis* strains of the LAM genotype predominantly infected males (84% versus 16% females) and exhibited multidrug resistance (MDR), pre-extensively drug resistance (pre-XDR; resistance to fluoroquinolones or aminoglycosides), and extensively drug resistance (XDR).

Conclusion. These findings indicate that the LAM genotype plays a significant role in the epidemiological structure of drug-resistant tuberculosis in Belarus. The developed molecular differentiation method for *M. tuberculosis* genotypes provides an effective tool for epidemiological surveillance, detection of transmission clusters, and differentiation between TB relapse and exogenous reinfection.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, genotyping, Beijing genotype, LAM genotype, drug resistance, molecular epidemiology of tuberculosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Изучение генотипического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) имеет ключевое значение для эпидемиологического надзора и совершенствования программ по контролю за туберкулезом в Республике Беларусь. Беларусь относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью. В мировой популяции *M. tuberculosis* выделяют несколько основных филогенетических линий и генотипов, среди которых Beijing, LAM, S, T, EAI, Haarlem, X, Ural и Manu. Их распространенность имеет выраженную географическую вариабельность [1, 2]. Для Беларуси, как и для других стран Восточной Европы, характерно преобладание Beijing-генотипа, ассоциированного с повышенной вирулентностью, способностью к быстрому распространению и множественной лекарственной устойчивостью. Так, для Беларуси является актуальной детекция генотипов Beijing, Beijing B0/W148, а также T (T1), LAM (LAM 9), U, X, Manu 2 [3, 4]. Генотипирование *M. tuberculosis* позволяет не только идентифицировать эпидемически значимые клонны, но и проследить пути внутригородской и межрегиональной передачи, оценить вклад реинфекций и эндогенной реактивации, а также спрогнозировать тенденции к формированию устойчивости. Систематическое изучение генетического профиля штаммов *M. tuberculosis* в Беларусь имеет большое значение для молекулярной эпидемиологии, оптимизации лечения и интеграции национальных данных в глобальные базы геномного надзора.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мониторинг генотипов, циркулирующих в Республике Беларусь, разработка средств эпидемиологического типирования возбудителя туберкулеза.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе изучения роли генотипов МБТ в этиологической структуре туберкулеза было исследовано 289 культур МБТ, выделенных от пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в областных противотуберкулезных учреждениях и в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии». С целью ретроспективного изучения особенностей клинических проявлений туберкулеза легких и вариантов лекарственной устойчивости МБТ в группах с разными генотипами анализировали материал Государственного регистра «Туберкулез».

ДНК микобактерий экстрагировали путем нагревания их суспензии при 98 °C 20 минут в 5% Chelex-100 и 1xTAE буфере с последующим центрифугированием (13 000 g 20 минут). Для определения генотипов МБТ и их подтипов разрабатывали и использовали диагностические олигонуклеотиды согласно табл. 1, в которой также отражены температуры отжига для проведения ПЦР. Для постановки ПЦР готовили реакционные смеси, в которые входили праймеры (по 15 пкмоль / реакцию каждого), зонды (10 пкмоль / реакцию каждого). В реакционную смесь также вносили $MgCl_2$ – 3 mM, дНТФ (2 mM дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ) – 5 мкл, 10X Таq буфер с $(NH_4)_2SO_4$ – 5 мкл, бетаин 5M – 5 мкл, трегалозу 5M – 3 мкл, воду деионизованную – add 40 мкл, изучаемую ДНК – 10 мкл, Таq полимеразу – 2,5 ед. Детекцию флюоресценции для всех реакционных

Таблица 1
Генотипспецифические олигонуклеотиды для генотипирования *M. tuberculosis* и условия проведения ПЦР
Table 1
Diagnostic oligonucleotides and PCR parameters for genotyping of *M. tuberculosis*

Генотип	Отжиг	Тип	Состав олигонуклеотида 5'→3'
Beijing [5]	58 °C – 80 с	BjTM nBjTM BjF BjR nBjF nBjR	JOE-ACGCCAGAGACCAGCCGCCGGCT-BHQ1 FAM-TCCAAGAGGGTCTTG-BHQ1 CTGGCAGCTCCTCGAT CGAACTCGAGGCTGCTACTAC AAGCATTCCCTTGACAGTCGAA GGCGCATGACTCGAAAGAAG
Beijing Bo/W148 GCA95GCG (Rv1720)	67 °C – 75 с	He-B0/W148 B0/W148 B0/W148 F B0/W148 R	FAM-GAAACCGTGACGCCCTGCA-BHQ1 JOE-GAAACCGTGCGGCCCTGCA-BHQ1 GCCGTGAGCTATGCTACGAA ACGGCAGGCTAAGGAAGTTCACA
Haarlem GGG1781GAG (rpoC)	69 °C – 90 с	He-Haarlem Haarlem Haarlem-F Haarlem-R	FAM-TG TCC CCG GGG ACC TCG GT –BHQ1 JOE-TGTCTCTGGGGACCTCGGT-BHQ1 TGCGCGGGCTGGACATGGTGA CGGTCGGCCGCCATGATCGCT
Ural TCA940TGA (mce3B)	65 °C – 75 с	He-Ural Ural Ural-F Ural-R	FAM-TGGCCGGTCAAGGACAGCG-BHQ1 JOE-TGGCCGGTCAAGGACAGC-BHQ1 CGACAAATACCAGGCGCTGG CAGACGGTTGCCTCGGCAG
EAI C810T (Rv0557)	65 °C – 80 с	He-EAI EAI EAI-F EAI-R	FAM-TCCATGCTGGCATACGCCCT-BHQ1 JOE-ACGAAGACGTCCATGCTAGCA-BHQ1 TGATCGTCGGCAGCGCAT GGTTATCAGATCACGGTCCGC
LAM C996G (mce3F)	66 °C – 75 с	He-LAM LAM LAM-F LAM-R	FAM-ACCTGCCGCCGCGTGCACCA-BHQ1 JOE-ACCTGCCGCCGCGTGCACCA-BHQ1 CCGGCATCTGGCCAACCTCA CGGGCGATCCGGTAGTCCT

смесей осуществляли на стадии отжига на канале R6G (возбуждение – 526 нм, экспанкция – 555 нм), FAM (возбуждение – 492 нм, экспанкция – 517 нм).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовано 289 культур МБТ, выделенных от пациентов с ТБ легких. 156 изолятов из данных культур ($53,9 \pm 2,9\%$) относились к генотипу Beijing, а к подтипу B0/W148 – 108 ($37,3 \pm 2,8\%$) (табл. 2). В структуре генотипа Beijing подтип B0/W148 является доминирующим – на его долю приходится $69,2 \pm 3,7\%$. Среди не относившихся к генотипу Beijing изолятов *M. tuberculosis* проведено определение встречаемости генотипа LAM. Детекцию *M. tuberculosis* генотипа LAM проводили по специфичной для данного генотипа мутации C996G в гене *mce3F*. Среди изолятов, не относящихся к генотипу Beijing ($n=100$), преобладал генотип LAM ($54 \pm 4,9\%$), реже встречались Haarlem ($11 \pm 3,1\%$), EAI и Ural (по $6 \pm 2,4\%$).

Были проанализированы клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза, вызываемого *M. tuberculosis* генотипа LAM, в Брестской, Гродненской, Могилевской областях. На рис. 1 проведена оценка уровней устойчивости к ПТЛС изолятов генотипа LAM. МБТ генотипа LAM регистрируются у пациентов с ТБ во всех исследованных областях.

МБТ генотипа LAM поражают преимущественно мужчин: среди заболевавших мужчин 84%, женщин – 16%.

Таблица 2
Интегральные результаты генотипирования изолятов *M. tuberculosis*
Table 2
Integrated results of genotyping of *M. tuberculosis* isolates

Регион выделения МБТ	Кол-во культур	Beijing		He-Beijing	LAM	Haarlem	EAI	Ural	Нет ДНК
		B0/W148	Другие подтипы						
Брестская область	51	23	8	20	9	1	3	2	
Гродненская область	65	25	10	29	18	4	2	2	1
Могилевская область	57	17	16	24	16	4	1	1	
Витебская область	65	19	14	33	–	–	–	–	
Минск	51	24	–	27	11	2	0	1	0
ИТОГО	289	108	48	133	54	11	6	6	1
Удельный вес среди изолятов Beijing/не-Beijing		$69,2 \pm 3,7\%$	$30,8 \pm 3,7\%$		$54 \pm 4,9\%$	$11 \pm 3,1\%$	$6 \pm 2,4\%$	$6 \pm 2,4\%$	–
Удельный вес среди всех изолятов МБТ		$37,3 \pm 2,8\%$	$62,7 \pm 2,8\%$		$24,1 \pm 2,9\%$	$4,9 \pm 1,4\%$	$2,7 \pm 1,1\%$	$2,7 \pm 1,1\%$	
Удельный вес генотипа Beijing		$53,9 \pm 2,9\%$							

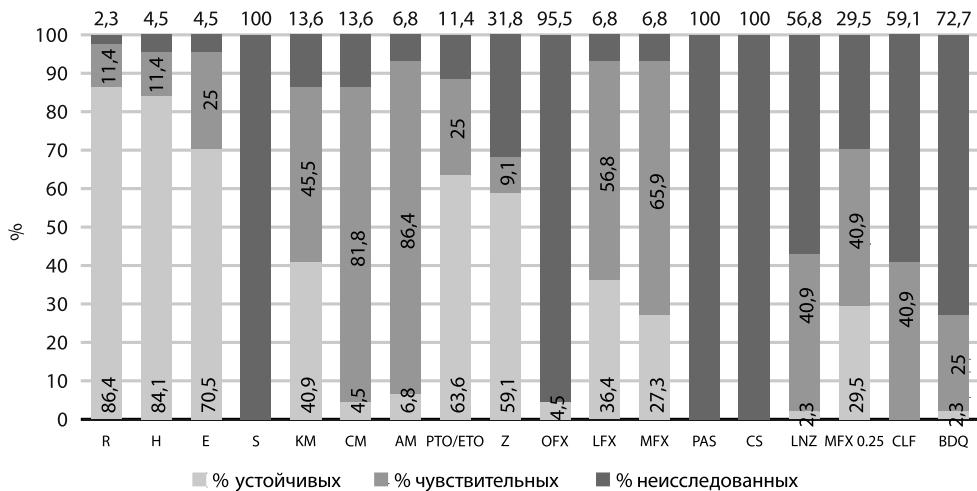


Рис. 1. Резистентность МБТ генотипа LAM

Примечание: R – рифампицин; H – изониазид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Km – канамицин; Cm – капреомицин; Am – амикацин; Pto/Eto – протионамид/этионамид; Z – пиразинамид; Ofx – офлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Mfx – моксифлоксацин; Pas – ПАСК; Cs – циклосерин; LNZ – линезолид; CLF – клофазимин; BDQ – бедаквилин.

Fig. 1. Resistance of *M. tuberculosis* genotype LAM

Среди представителей генотипа LAM присутствуют резистентные формы, проявляющие МЛУ, ШЛУ, пре-ШЛУ (с устойчивостью к фторхинолонам либо аминогликозидам) (рис. 2). МБТ генотипа LAM приводят преимущественно к инфильтративным формам туберкулеза органов дыхания, могут быть причиной казеозной пневмонии и, как правило, в ходе диагностики выявляются микроскопически и бактериологически у 76% пациентов, только бактериологически – у 24%.

Генетическое разнообразие МБТ играет ключевую роль в понимании эпидемиологии, патогенеза и распространения туберкулеза. Среди наиболее изученных генотипов выделяют клады LAM, X, S, Manu, Haarlem, T и Ural. Эти генотипические группы характеризуются различиями в географическом распространении, вирулентности, а также в способности к развитию лекарственной устойчивости [6, 7].

Наряду с генотипом Beijing, гетерогенным глобальным семейством является LAM. Генотип LAM (латиноамериканский-средиземноморский) широко распространен в Латинской Америке, странах Африки и Средиземноморья.

В Африке на долю генотипа LAM приходится 19,3% изолятов МБТ. Этот генотип зачастую ассоциируется с относительно высокой чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, однако встречаются изоляты МБТ генотипа LAM с МЛУ [6, 7]. Например, в Бразилии сублиния LAM_RDRio выявлена в 37% случаев и ассоциирована с кавернозным туберкулезом легких. Поскольку кавернозный ТБ связан с большим бактериовыделением, было высказано предположение, что связь LAM_RDRio с более тяжелой формой заболевания представляет эволюционную стратегию патогена, направленную на увеличение трансмиссии в некоторых этнических группах.

Субклон LAM-RUS преобладает в Центральной России и ассоциирован со множественной лекарственной устойчивостью и кластеризацией [1]. В Турции 46,6% МБТ принадлежат к генотипу T, 12,3% – к LAM и 12,3% – к Haarlem [8]. В Южной Африке 21,2% МБТ, выделяемых у детей, относятся к LAM, 20% – к Beijing [7].

Генотип Haarlem широко распространен в Центральной Европе, включая Польшу, и в некоторых регионах Ирана и часто ассоциируется с лекарственной устойчивостью. На его долю в структуре генотипов МЛУ-МБТ приходится в Польше и Иране 17,4 и 18% соответственно [9, 10].

В Нидерландах 65% изолятов (n=2589) принадлежат к Евро-Американской линии, 9% (n=373) – к Восточноафриканско-Индийской линии (EAII), 8% (n=335) – к Центральноазиатской линии (CAS) и 7% (n=296) – к Beijing-генотипу [11].

В России частота выделения различных генотипов зависит от региона. В Республике Саха (Якутия) 34,2% (68 из 199) изолятов относилось к генотипу Beijing, к подтипу B0/W148 – 9,5% (19 из 199), при этом среди них выявлено значимое преобладание ($\chi^2=15,5$; $p<0,001$) МЛУ и ШЛУ. К семейству LAM относилось 8,5% (17/199), генотипы T и Haarlem были минорными [12]. В Самарском регионе также зарегистрирована широкая распространенность генотипа Beijing – 71,6% (по данным скрининга 1304 изолятов МБТ), доля штаммов семейств, принадлежащих к Евро-Американской группе (Haarlem, LAM, S, Uganda, Ghana, Cameroon, Ural и X), составляла 23,2%, из них LAM – 8,9%, Ural – 7,5% [13]. В Калининградской области выделяли МБТ, относящиеся

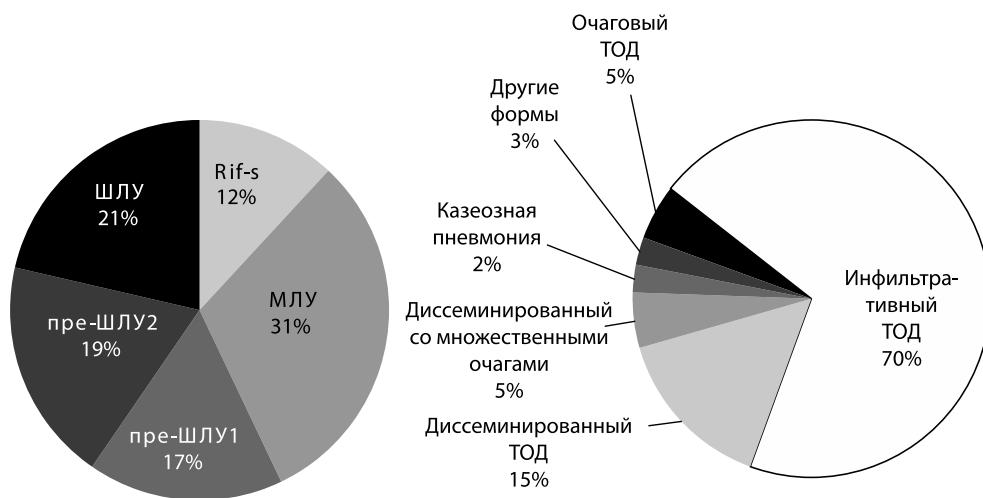


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза, вызываемого *M. tuberculosis* генотипа LAM, и типы их резистентности (n=42)

Примечание: (пре-)ШЛУ – (пре-)широкая лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

Fig. 2. Clinical forms of tuberculosis caused by *M. tuberculosis* genotype LAM and their resistance types (n=42)



к генотипам T, LAM, Ural, S, X. МБТ генетической группы T были преимущественно лекарственно чувствительными, более половины (55,6%) штаммов генотипа LAM проявляли лекарственную устойчивость [14].

Разработанные методы определения генотипов МБТ позволяют разграничивать рецидив туберкулеза, обусловленного реактивацией латентной инфекции, и повторного эпизода заболевания вследствие экзогенной реинфекции, в то время как клинические, эпидемиологические и микробиологические показатели зачастую не позволяют достоверно отличить реактивацию от реинфекции. Применение молекулярно-генетических методов типирования предоставляет такую возможность, что реализуется путем сравнения генетических свойств изолятов МБТ, выделяемых пациентом [15–17].

Сравнительные эпидемиологические исследования, проведенные в странах с различным бременем туберкулеза, выявили значительные различия в доле рецидивов, обусловленных экзогенной реинфекцией, что подчеркивает влияние эпидемиологического контекста на структуру повторных случаев заболевания [18–20].

Исследование, проведенное Verver S., Warren R.M., Beyers N. et al., выявило, что в Кейптауне – регионе с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (313 случаев на 100 000 населения) – уровень заболеваемости, обусловленной реинфекцией после успешно завершенного лечения, в 4 раза превышал частоту первичного заболевания [21]. Эти данные указывают на то, что ранее инфицированные лица сохраняют повышенную восприимчивость при повторном контакте с МБТ. Авторы выдвинули гипотезу о существовании подгруппы пациентов с врожденной (генетической) или приобретенной (иммунной) предрасположенностью к туберкулезу. Также не исключается, что перенесенная инфекция может повышать уязвимость организма к последующим заражениям [22–24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено доминирование среди *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Беларуси, генотипов Beijing ($53,9 \pm 2,9\%$) и LAM ($24,1 \pm 2,9\%$), что указывает на большую генетическую неоднородность возбудителя туберкулеза в стране. Подтип B0/W148 является преобладающим среди Beijing-подтипов, что согласуется с тенденциями, отмеченными в России и странах Восточной Европы. Среди изолятов генотипа LAM выявлены случаи множественной и широкой лекарственной устойчивости. Эти данные подтверждают, что генотип LAM играет существенную роль в эпидемиологической структуре лекарственно устойчивого туберкулеза в Беларуси и может представлять локально адаптированный вариант возбудителя. Полученные результаты сопоставимы с данными из России, Турции и стран Южной Африки, где LAM также входит в число доминирующих генотипов и ассоциирован с различными уровнями лекарственной устойчивости. Разработанный в работе метод молекулярной дифференциации генотипов *M. tuberculosis* может быть использован для эпидемиологического надзора, выявления кластеров передающихся штаммов и разграничения рецидивов, обусловленных реактивацией ТБ или экзогенной реинфекцией. Эти данные имеют большое значение для оптимизации противотуберкулезных стратегий и повышения эффективности программ контроля за ТБ в Беларуси и сопредельных регионах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mokrousov I.V. Methodological approaches to genotyping *Mycobacterium tuberculosis* for evolutionary and epidemiological studies. *Infektsiya i imunitet*. 2012;2(3):603–614. (In Russian) DOI: 10.15789/2220-7619-2012-3-603-614
2. Sloot R., Borgdorff M.W., de Beer J.L., et al. Clustering of tuberculosis cases based on variable-number tandem-repeat typing in relation to the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2427–2431. DOI: 10.1128/jcm.00489-13
3. Vasilenko N.V., Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., et al. Spoligotyping of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Belarus. *Immunopathol Allergol Infectol*. 2006;4(4):70–74.
4. Zalutskaya A., Wijkander M., Jureen P., et al. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* caused by the Beijing genotype and a specific T1 genotype clone (SIT No. 266) is widely transmitted in Minsk. *Int J Mycobacteriol*. 2013;2(4):194–198. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2013.08.001
5. Hillemann D., Warren R., Kubica T., et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):302–306. DOI: 10.1128/JCM.44.2.302-306.2006
6. Bhunu N.V., van Soolingen D., van Embden J., et al. Predominance of a novel *Mycobacterium tuberculosis* genotype in the Delhi region of India. *Tuberculosis (Edinb)*. 2002;82(2–3):105–112. DOI: 10.1054/tube.2002.0330
7. Chihota V.N., Niehaus A., Streicher E.M., et al. Geospatial distribution of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Africa. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200632. DOI: 10.1371/journal.pone.0200632
8. Çavuşoğlu C., Yılmaz F.F., Durusoy-Onmuz I.R., et al. Genotype distribution of *Mycobacterium tuberculosis* in the Aegean Region and associated demographic factors. *Turk J Med Sci*. 2017;47(5):1593–1601. DOI: 10.3906/sag-1607-115
9. Khanipour S., Amini S., Tazhibi M., et al. Haarlem 3 is the predominant genotype family in multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the capital of Iran: a 5-year survey. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;5:7–10. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.01.007
10. Jagielski T., Augustynowicz-Kopeć E., Zozio T., et al. Spoligotype-based comparative population structure analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* complex clinical isolates in Poland. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):3899–3909. DOI: 10.1128/jcm.00572-10
11. de Beer J.L., van Ingen J., de Vries G., et al. Comparative study of IS6110 restriction fragment length polymorphism and variable-number tandem-repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the Netherlands, based on a 5-year nationwide survey. *J Clin Microbiol*. 2013;51(4):1193–1198. DOI: 10.1128/jcm.03061-12
12. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Alekseeva G.I., et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Republic of Sakha (Yakutia), Russia. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 2016;34(2):51–57. DOI: 10.3103/S0891416816020105
13. Kontsevaia I.S., Nikolaevsky V.V., Sadykhova A.V., et al. Prevalence of genetic groups of *Mycobacterium tuberculosis* in Samara Region. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2014;16(1):1. (In Russian)
14. Vyazovaya A.A., Akhmedova G.M., Solovyeva N.S., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kaliningrad region of Russia: 10 years later. *Infektsiya i imunitet*. 2017;7(4):367–374. (In Russian) DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-367-374
15. Gagnieux S., DeRiemer K., Van T. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(8):2869–2873. doi.org/10.1073/pnas.0511240103
16. van Rie A., Warren R.M., Richardson M., et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1174–1179. DOI: 10.1056/NEJM19991014341160
17. Caminero J.A., Pena M.J., Campos-Herrero M.I., et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3):717–720. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2003070
18. Jasmer R.M., Bozeman L., Schwartzman K., et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1360–1366. DOI: 10.1164/rccm.200408-1081OC
19. Sonnenberg P., Murray J., Glynn J.R., et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*. 2001;358(9294):1687–1693. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06712-5
20. Verver S., Warren R.M., Beyers N., et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1430–1435. DOI: 10.1164/rccm.200409-1200OC
21. Bellamy R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis. *Microbes Infect*. 2006;8(4):1119–1123. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.10.025
22. Casanova J.L., Schurr E., Abel L., et al. Forward genetics of infectious diseases: immunological impact. *Trends Immunol*. 2002;23(10):469–472. DOI: 10.1016/S1471-4906(02)02289-5
23. Yew W.W., Leung C.C., Wong P.C., et al. Are some people not safer after successful treatment of tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1324–1325. DOI: 10.1164/rccm.2502005



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.28.6.005>



Майсеенко В.И.¹✉, Буйневич И.В.¹, Журавлева Н.Ю.², Ануфриев А.А.²,
Жуковский В.В.², Тарасовец Е.А.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Значение видеоторакоскопии в диагностике недифференцированных заболеваний легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Майсеенко В.И., Буйневич И.В., Журавлева Н.Ю.; сбор материала – Ануфриев А.А., Жуковский В.В., Тарасовец Е.А.; обработка материала, написание текста – Майсеенко В.И.; редактирование – Буйневич И.В.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: vikamaiseenko@gmail.com

Резюме

Цель. Установить эффективность видеоассистированной торакоскопической резекции легких (BATC) в диагностике недифференцированных патологических процессов в легких в различные периоды времени.

Материалы и методы. Исследована ткань легких, полученная от 106 пациентов, находившихся в туберкулезном хирургическом торакальном отделении в учреждении «Гомельская туберкулезная клиническая больница», разделенных на 3 группы в зависимости от периода нахождения в стационаре (до начала пандемии COVID-19, с начала первого зарегистрированного случая в Республике Беларусь и после окончания пандемии COVID-19 по официальному заявлению Всемирной организации здравоохранения).

Результаты. Осуществление BATC сделало возможным верификацию диагноза «туберкулез» в 56 случаях из 109 выполненных исследований (51,4%), при этом большая часть заболеваний нетуберкулезной этиологии диагностирована после окончания пандемии COVID-19.

Заключение. В постковидный период заметна тенденция к уменьшению встречаемости туберкулеза. Таким образом, BATC с обязательными лабораторными и инструментальными исследованиями является неотъемлемой частью дифференциальной диагностики не только во фтизиатрической, но и в пульмонологической практике.

Ключевые слова: легкие, туберкулез, саркоидоз, рак легких

Maiseenka V.¹✉, Bujnevich I.¹, Zhuravleva N.², Anufryiev A.², Zhukouski V.², Tarasovets E.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Belarus

The Importance of Videothoracoscopy in the Diagnostics of Undifferentiated Lung Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Maiseenka V., Bujnevich I., Zhuravleva N.; collection and processing of material – Anufryiev A., Zhukouski V., Tarasovets E.; writing the text – Maiseenka V.; editing – Bujnevich I.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: vikamaiseenka@gmail.com

Abstract

Purpose. To establish the effectiveness of video-assisted thoracoscopic lung resection (VATS-resection) in the diagnosis of undifferentiated pathological processes in the lungs at various time periods.

Materials and methods. Lung tissue obtained from 106 patients who were in the tuberculosis surgical thoracic department at the Gomel Tuberculosis Clinical Hospital institution, divided into three groups depending on the period of stay in the hospital (before the start of the COVID-19 pandemic, from the beginning of the first registered case in the Republic of Belarus and after the end of the COVID-19 pandemic according to the official statements by the World Health Organization).

Results. The implementation of the VATS made it possible to verify the diagnosis of tuberculosis in 56 cases out of 109 completed studies (51.4%), while most of the diseases of non-tuberculosis etiology were diagnosed after the end of the COVID-19 pandemic.

Conclusion. There is a noticeable tendency to decrease the incidence of tuberculosis in the post-COVID-19 period. Thus, VATS with mandatory laboratory and instrumental studies is an integral part of differential diagnosis not only in phthisiological, but also in pulmonological practice.

Keywords: lungs, tuberculosis, sarcoidosis, lung cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

В Глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом в 2022 году было отмечено, что прогрессу в уменьшении глобального бремени туберкулеза серьезно воспрепятствовала пандемия COVID-19. В то же время в публикациях последнего времени все чаще представляются свидетельства о наличии взаимодействия 2 инфекций – SARS-CoV-2 и туберкулеза. Влияние пандемии на резервуар туберкулезной инфекции как на глобальном, так и на региональном уровне еще только предстоит оценить в течение ближайших лет. ВОЗ настойчиво информирует о том, что одним из ближайших последствий пандемии окажется снижение эффективности реализации программ по борьбе с туберкулезом за счет отвлечения финансовых и медицинских ресурсов [1], а также рост заболеваемости



бронхолегочной патологией [2]. 5 мая 2023 года ВОЗ объявила о снятии с COVID-19 характера пандемии. Тем не менее не существует общепринятых количественных определений окончания пандемии COVID-19 [3].

При этом отмечается, что пандемия COVID-19 могла изменить патоморфоз заболеваний легких, приведя к изменению разнообразия их клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений [4]. В этих условиях неоспорима ценность гистологического метода, для которого необходим образец ткани легкого. Получить данный образец можно при различных видах инструментальных биопсий, вплоть до диагностической торакотомии. В последнее время широко применяются видеоассистированные торакоскопические (BATC) резекции легкого. Подобные операции характеризуются малой травматичностью и кровопотерей, коротким сроком реабилитации [5].

BATC появилась как минимально инвазивный подход для различных торакальных процедур, предлагая такие преимущества, как уменьшение послеоперационной боли, более кратковременное пребывание в больнице и более быстрое восстановление по сравнению с традиционной открытой торакотомией. В процессе BATC хирурги используют небольшие разрезы и торакоскоп, оснащенный камерой, для визуализации и доступа к грудной полости, что позволяет проводить точные хирургические вмешательства, сводя к минимуму травмирование окружающих тканей. BATC все чаще заменяет открытую торакотомию для таких процедур, как резекция легких, биопсия плевры и хирургия пищевода, добиваясь для пациентов улучшенных результатов и качества жизни.

Впервые методика была применена шведским врачом Якобеусом в 1912 году (по другим данным – в 1910 году) для лечения плевральных выпотов у пациентов с туберкулезом [6]. Торакоскопия в течение 40 лет активно использовалась во фтизиатрической практике. В 1950-х годах появились эффективные противотуберкулезные лекарственные средства, и торакоскопические вмешательства в качестве лечебной процедуры утратили свое значение. В то же время были расширены показания к малоинвазивным операциям. Появление оптоволоконной оптики, совершенствование эндоскопического оборудования привело в 1980-х годах к внедрению в практику техники BATC [7]. Традиционно основным показанием к торакоскопии являются диагностические операции, позволяющие произвести визуализацию патологического процесса и выполнить биопсию для морфологической верификации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 106 пациентов, находившихся в туберкулезном хирургическом торакальном отделении в учреждении «Гомельская туберкулезная клиническая больница» с 2019 по 2024 г. В зависимости от периода нахождения в стационаре, пациенты были разделены на 3 группы: до выявления первого случая COVID-19 на территории Гомельской области (2019 г. – 23.03.2020), во время пандемии COVID-19 (23.03.2020 – 05.05.2023), после окончания пандемии по официальному заявлению ВОЗ (05.05.2023 – 13.03.2024). В исследование были включены пациенты, которым была выполнена видеоторакоскопия с диагностической целью из-за выявленных при рентгенологическом обследовании изменений в легких. В предоперационном периоде пациентам проводилось обследование по общепринятой схеме, включавшей лабораторные исследования, бактериологическое исследование

мокроты, рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки и другие, однако окончательный диагноз установить не удалось. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica v.10 и Excel с использованием стандартных методов описательной статистики. Средние величины представлены в виде $M \pm \sigma$. Для относительных значений определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ min – max) методом Клоппера – Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе пациентов (2019 г. – 23.03.2020) из 42 человек проведение ВАТС позволило установить диагноз туберкулеза у 26 (61,9%) обследуемых. Использование традиционных диагностических возможностей не позволило диагностировать туберкулез у этой группы пациентов в связи с патоморфологическими особенностями специфического процесса и олигобациллярностью. При этом из клинических форм туберкулеза преобладал диссеминированный – 9 случаев (21,4%) и туберкулома – 8 случаев (19,0%). На втором месте по частоте встречаемости среди нетуберкулезной этиологии находилась гамартома [8] (8 случаев, 19,0%). Более подробно данные ВАТС представлены в таблице.

Во второй группе пациентов (23.03.2020 – 05.05.2023) из 35 человек после проведения ВАТС туберкулез выявлен у 24 (68,5%) пациентов. В данной группе из клинических форм туберкулеза преобладала туберкулома – 9 случаев (25,7%). Заболевания нетуберкулезной этиологии наблюдались приблизительно с одинаковой частотой (см. таблицу).

В третьей группе пациентов (05.05.2023 – 13.03.2024) из 29 человек заболевания туберкулезной и нетуберкулезной этиологии встречались одинаково часто (14 и 15 случаев соответственно). При этом значительно возросло количество случаев саркоидоза (до 6 случаев, 20,6%; см. таблицу).

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика диссеминированных и инфильтративных процессов, округлых образований в легких, имеющих схожие клинико-рентгенологические проявления, на основе результатов обязательного диагностического минимума

Результаты ВАТС по группам (2019 г. – 23.03.2020, 23.03.2020 – 05.05.2023, 05.05.2023 – 13.03.2024)
VATS results by groups (2019 – 03/23/2020, 03/23/2020 – 05/05/2023, 05/05/2023 – 03/13/2024)

Клинические диагнозы после проведения ВАТС	Количество случаев, <i>n</i>	%	95% ДИ min – max
Туберкулома	8/9/5	19/25,6/17,2	9–34/12–43/6–35
Инфильтративный туберкулез легких	6/5/8	14,2/14,3/27,5	5–28/5–30/13–47
Диссеминированный туберкулез легких	9/6/1	21,4/17,1/3,4	10–37/7–34/1–18
Очаговый туберкулез легких	3/4/0	7,2/11,4/0	2–19/3–26/–
Гамартома	8/4/1	19/11,4/3,4	9–34/3–27/1–17
Киста	3/2/0	7,2/5,7/0	2–19/1–19/–
Абсцесс	3/2/0	7,2/5,7/0	2–19/1–19/–
Первичный рак	2/3/4	4,8/8,6/13,7	6–16/2–23/4–31
Саркоидоз	0/0/6	0/0/20,6	0/0/8–40
Интерстициальная пневмония	0/0/2	0/0/6,9	0/0/1–22
Постпневмонический фиброз легких	0/0/2	0/0/6,9	0/0/1–22



представляет определенные трудности. В нашем исследовании осуществление ВАТС сделало возможным верификацию диагноза «туберкулез» в 56 случаях из 109 выполненных исследований (51,4%). При этом в постковидный период заметна тенденция к уменьшению встречаемости туберкулеза: в первой группе туберкулез был выявлен в 26 (62,9%), во второй – в 24 (69%), а в третьей – в 14 (48,3%) случаях. Эксперты ВОЗ, проводя расчеты эпидемических показателей в 2023 году, констатировали уменьшение числа заболевших туберкулезом в различных странах мира [9]. Однако туберкулез по-прежнему представляет угрозу жизням, а для здравоохранения – проблему во многих странах. Очевидно необходим дальнейший анализ данных о течении COVID-19 у пациентов с туберкулезом и о течении заболевания после перенесенной вирусной инфекции. В сложившейся ситуации ВАТС с обязательными лабораторными и инструментальными исследованиями является неотъемлемой частью диагностики не только во фтизиатрической, но и в пульмонологической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Fund Results Report Reveals COVID-19 Devastating Impact on HIV, TB and Malaria Programs. The Global Fund. 2021. Available at: <https://www.theglobalfund.org/en/news/2021/2021-09-08-global-fund-results-report-reveals-covid-19-devastating-impact-on-hiv-tb-and-malaria-programs> (accessed 01 September 2024)
2. Potvin L. Is the end of the pandemic really in sight? *Can J Public Health*. 2021;112(1):1-3. DOI: 10.17269/s41997-020-00465-5
3. Ioannidis J.P.A. The end of the COVID-19 pandemic. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(6): 13782. DOI: 10.1111/eci.13782
4. Adibani Afkham S., Hessami A., Saghazadeh A. An overview of possible solutions putting an end to the COVID-19 pandemic. *Acta Biomed*. 2022;93(2):e2022202. DOI: 10.23750/abm.v93i2.12130
5. Samorodov N.A., Sabanchieva Zh.Kh., Vasiliev I.V. Application of video-assisted thoracoscopic lung resections for differential diagnosis of lung diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(2):16–20. (In Russian) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-16-20
6. Mehrotra M., D'Cruz J.R., Bishop M.A., et al. Video-Assisted Thoracoscopy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532952> (accessed 01 September 2024)
7. Loddenkemper R., Mathur P.N., Lee P. History and clinical use of thoracoscopy/pleuroscopy in respiratory medicine. *Breathe*. 2011;8:144–155. DOI: 10.1183/20734735.011711
8. Fiorelli A., D'Andrilli A., Carlucci A., et al. Pulmonary Hamartoma Associated With Lung Cancer (PHALC Study): Results of a Multicenter Study. *Lung*. 2021;199(4):369–378. DOI: 10.1007/s00408-021-00460-8
9. Global Tuberculosis Report 2023. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/featured-topics/country-case-studies> (accessed 01 September 2024)



Юденко М.А.¹✉, Буйневич И.В.¹, Алейникова Л.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Инвалидность вследствие туберкулеза в Гомельской области

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Юденко М.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Буйневич И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Алейникова Л.В.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: dryudenkomarina@gmail.com

Резюме

Введение. Инвалидность вследствие туберкулеза (ТБ) остается значимой медицинской и социальной проблемой, оказывающей серьезное влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов. Важной характеристикой является то, что среди лиц с инвалидностью по причине ТБ преобладают молодые люди трудоспособного возраста. Показатель инвалидности в связи с ТБ отражает все аспекты оказания противотуберкулезной помощи: своевременность выявления, уровень диагностики, эффективность лечения и диспансерного наблюдения пациентов с туберкулезом.

Цель. Провести анализ показателей инвалидности, связанной с ТБ, в период улучшения и стабилизации эпидемической ситуации по ТБ в Гомельской области за период 2018–2022 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование структуры инвалидности вследствие ТБ за период 2018–2022 гг. в Гомельской области. Проанализированы данные по 399 пациентам.

Результаты. За период наблюдения заболеваемость ТБ в Гомельской области снизилась на 46%. Показатели первичного выхода на инвалидность вследствие ТБ снизились на 43,7%. Показатели повторной инвалидности вследствие ТБ снизились на 86,1%. Это демонстрирует тесную связь между показателями заболеваемости и инвалидности. В структуре первичной и повторной инвалидности вследствие ТБ в Гомельской области преобладают лица трудоспособного возраста. Пик первичной инвалидности отмечается в возрасте 41–60 лет, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин пик повторно признанной инвалидности приходится на возраст 41–60 лет (63,7%), у женщин – на возраст 31–60 лет (96,6%). В результате исследования выявлено, что женщины в возрасте 31–40 лет статистически достоверно чаще имеют риск развития как первичной, так и вторичной инвалидности вследствие ТБ, чем мужчины того же возраста.

Выводы. В ходе исследования выявлены положительные тенденции в снижении заболеваемости туберкулезом и показателей инвалидности вследствие данного заболевания в Гомельской области за 2018–2022 гг. Снижение первичной и повторной



инвалидности свидетельствует о повышении эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов с туберкулезом. Анализ возрастной структуры подтвердил высокую социальную значимость проблемы, так как основная часть инвалидов приходится на трудоспособный возраст. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования профилактических программ и клинико-экспертной работы для снижения бремени инвалидности. Важно продолжать внедрение современных методов лечения и организацию комплексной поддержки пациентов, что позволит сохранить трудоспособность и улучшить качество жизни пациентов с туберкулезом. Перспективным направлением остается углубленное изучение факторов риска инвалидизации и разработка адаптированных реабилитационных стратегий с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, инвалидность, первичная инвалидность вследствие туберкулеза, повторная инвалидность вследствие туберкулеза

Yudenko M.¹✉, Buinevich I.¹, Aleinikova L.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Disability Due to Tuberculosis in the Gomel Region

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and study design, editing, data collection, processing, and manuscript writing – Yudenko M.; concept and study design, editing, data processing, and manuscript writing – Buinevich I; concept and study design, editing, data collection, and manuscript writing – Aleinikova L.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: dryudenkomarina@gmail.com

Abstract

Introduction. Disability resulting from tuberculosis (TB) remains a significant medical and social issue, profoundly affecting patients' quality of life and work capacity. A critical characteristic is that young individuals of working age constitute the majority among those disabled due to tuberculosis. The disability rate associated with TB reflects all aspects of tuberculosis care: timeliness of detection, level of diagnosis, treatment efficacy, and patient follow-up monitoring.

Purpose. To analyze disability indicators related to tuberculosis during the period of epidemiological improvement and stabilization in the Gomel region from 2018 to 2022.

Materials and methods. A retrospective cohort comparative study of the structure of disability due to tuberculosis was conducted covering 2018–2022 in the Gomel region. Data from 399 patients were analyzed.

Results. During the observation period, tuberculosis incidence in the Gomel region decreased by 46%. Primary disability decreased by 43.7%, and recurrent disability by 86.1%, demonstrating a close relationship between incidence and disability rates. The structure of primary and secondary disability due to TB in the Gomel region is dominated by individuals of working age. The peak of primary disability occurs at 41–60 years in both men and women. Among men, the peak of recurrent disability

occurs at 41–60 years (63.7%), while among women it occurs at 31–60 years (96.6%). The study revealed that women aged 31–40 years statistically significantly have a higher risk of developing both primary and secondary disability due to TB compared to men of the same age group.

Keywords: tuberculosis, disability, primary disability due to tuberculosis, recurrent disability due to tuberculosis

■ ВВЕДЕНИЕ

В эпидемиологии ТБ основное внимание уделяется показателям заболеваемости и смертности вследствие данного заболевания. Но необходимо отметить еще один немаловажный показатель – инвалидность. Установление инвалидности у пациентов с туберкулезом является не только медицинской, но и социальной проблемой [1, 2]. Если инвалидность или стойкое снижение трудоспособности чаще ассоциируется с пожилым возрастом, то при туберкулезе инвалидами являются в основном лица среднего и даже молодого возраста [3, 4].

Показатель инвалидности в связи с ТБ отражает все аспекты оказания противотуберкулезной помощи: своевременность выявления, уровень диагностики, эффективность лечения и диспансерного наблюдения пациентов с ТБ [1–3]. Основной причиной в формировании инвалидности по ТБ является невозможность излечения пациента в определенные сроки. Такими формами ТБ чаще являются распространенные процессы в легких с наличием полостей распада, очагов обсеменения, массивного бактериовыделения и множественной лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) [5].

Изучение инвалидности является основой для разработки научно обоснованных мероприятий по ее предупреждению.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ показателей инвалидности, связанной с ТБ, в период улучшения и стабилизации эпидемической ситуации по ТБ в Гомельской области за период 2018–2022 гг.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование структуры инвалидности вследствие ТБ за период 2018–2022 гг. в Гомельской области. Проанализированы данные по 399 пациентам.

Для анализа использованы материалы отчетов по клинико-экспертной работе, медицинские карты стационарных пациентов, которым инвалидность по причине ТБ определена впервые и повторно. Показатели оценивались в динамике по годам.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета SPSS версии 17.0 для Microsoft Windows с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определяли 95% доверительный интервал (95% ДИ min-max) методом Клоппера – Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения заболеваемость ТБ в Гомельской области снизилась с 35,8 до 19,3 на 100 тыс. населения, снижение составило 46%. Показатели первичного выхода на инвалидность вследствие туберкулеза снижаются с 4,87 в 2018 г. до 2,74 на 100 тыс. населения в 2022 г., снижение составило 43,7%. Повторная инвалидность вследствие туберкулеза снижается с 4,31 на 100 тыс. населения в 2018 г. до 0,6 в 2022 г., снижение составило 86,1%.

Всего за период 2018–2022 гг. в Гомельской области общее число впервые признанных инвалидами вследствие туберкулеза (ВПИ) составило 215 пациентов, повторно признаны инвалидами (ППИ) вследствие туберкулеза 184 пациента.

В структуре инвалидности доли ВПИ и ППИ на протяжении 2018–2019 гг. распределялись равномерно, в 2022 гг. доля ВПИ значительно превысила долю ППИ и составила 82,2% (табл. 2). Это демонстрирует изменения в общей структуре пациентов с инвалидностью вследствие ТБ за счет снижения доли пациентов с ППИ, что характеризует более успешное излечение от ТБ.

Таблица 1

Динамика показателя заболеваемости туберкулезом, первичной и повторной инвалидности вследствие туберкулеза населения Гомельской области в период 2018–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Table 1

Dynamics of tuberculosis incidence and primary and recurrent disability due to tuberculosis in the population of Gomel Region during 2018–2022 (per 100,000 population)

Показатель	2018		2019		2020		2021		2022	
	Уро-вень	Тем-пы роста или убы-ли								
Заболевае-мость ТБ	35,8		32,1	-10,3	22,8	-28,9	26,2	+13	19,3	-26,3
Первичная инвалид-ность вслед-ствие ТБ	4,87		3,97	-18,4	2,53	-36,3	1,33	-47,4	2,74	+51,5
Повторная инвалид-ность вслед-ствие ТБ	4,31		3,48	-19,2	3,40	-2,3	1,40	-59	0,60	-57

Таблица 2

Структура инвалидности

Table 2

Disability structure

Показатель	2018	2019	2020	2021	2022
Общее число ВПИ, абс. (%)	69 (53,1%)	56 (53,8%)	35 (42,7%)	18 (48,6%)	37 (82,2%)
Общее число ППИ, абс. (%)	61 (46,9%)	48 (46,2%)	47 (57,3%)	19 (51,4%)	8 (17,8%)
Всего	130	104	82	37	45

Анализ возрастной структуры первичной инвалидности взрослого населения вследствие ТБ показал, что чаще всего инвалидность устанавливалась в возрасте старше 40 лет (85,2%), пик первичной инвалидности отмечается в возрасте 41–60 лет включительно (59,6%). У мужчин пик первичной инвалидности приходится на возраст 41–60 лет (60,6%), у женщин – также на возраст 41–60 лет (56%). Самые низкие показатели первичной инвалидности выявлены в возрасте 18–40 лет (14,8%) (табл. 3).

Анализ возрастной структуры пациентов с повторно признанной инвалидностью взрослого населения вследствие ТБ показал, что чаще всего повторно инвалидность

Таблица 3
Распределение пациентов с впервые признанной инвалидностью вследствие туберкулеза по возрасту и полу

Table 3

Distribution of patients with newly recognized disability due to tuberculosis by age and sex

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
18–30 лет	2	1,2 (0,1–4,3)	2	4 (0,4–13,7)	4	1,8 (0,5–4,7)
31–40 лет	18	10,9 (6,6–16,7)	10	20 (10,0–33,7)	28	13 (8,8–18,3)
41–50 лет	50	30,3 (23,4–37,9)	16	32 (19,5–46,7)	66	30,7 (24,6–37,3)
51–60 лет	50	30,3 (23,4–37,9)	12	24 (13,0–38,2)	62	28,9 (22,9–35,4)
Старше 60 лет	45	27,3 (20,6–34,7)	10	20 (10,0–33,7)	55	25,6 (19,9–31,9)
Итого	165	100	50	100	215	100

Таблица 4
Распределение пациентов с повторно признанной инвалидностью по туберкулезу по возрасту и полу

Table 4

Distribution of patients with recurrent disability due to tuberculosis by age and sex

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
18–30 лет	1	0,6 (0,01–3,5)	1	3,3 (0,08–17,2)	2	1 (0,1–3,9)
31–40 лет	14	9,1 (5,0–14,8)	9	30 (14,7–49,4)	23	12,6 (8,1–18,2)
41–50 лет	41	26,6 (19,8–34,3)	10	33,3 (17,3–52,8)	51	27,7 (21,4–34,8)
51–60 лет	58	37,7 (29,9–45,8)	10	33,3 (17,3–52,8)	68	36,9 (29,9–44,4)
Старше 60 лет	40	26 (19,2–33,6)	0	0	40	21,7 (16,0–28,4)
Итого	154	100	30	100	184	100

Таблица 5
Доля пациентов трудоспособного возраста с впервые и повторно признанной инвалидностью вследствие туберкулеза за отчетный период

Table 5

Proportion of working-age patients with newly and recurrently recognized disability due to tuberculosis during the reporting period

Показатель	2018	2019	2020	2021	2022
Доля лиц трудоспособного возраста (среди ВПИ), %	45 (65,2%)	41 (73,2%)	24 (68,6%)	14 (77,8%)	24 (64,9%)
Доля лиц трудоспособного возраста (среди ППИ), %	41 (67,3%)	38 (77,5%)	36 (76,6%)	12 (63,2%)	7 (77,8%)



устанавливалась в возрасте старше 40 лет (86,3%). У мужчин пик повторно признанной инвалидности приходится на возраст 41–60 лет (63,7%), у женщин – на возраст 31–60 лет (96,6%) (табл. 4).

Анализ инвалидности вследствие туберкулеза по возрасту в динамике показал, что удельный вес пациентов трудоспособного возраста среди ВПИ и ППИ остается стабильно высоким в течение наблюдавшегося периода (табл. 5). Эти данные подтверждают социальную значимость изучаемой проблемы, так как туберкулез приводит к инвалидности преимущественно лиц трудоспособного возраста.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты демонстрируют устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом и показателей инвалидности, что свидетельствует о высокой эффективности организации противотуберкулезной службы в Гомельской области. Значительный спад повторной инвалидности указывает на улучшение качества лечения и диспансерного наблюдения, что снижает хронизацию заболевания и риск осложнений. При этом сохраняется высокая доля инвалидности среди лиц трудоспособного возраста, что подчеркивает значительную социально-экономическую нагрузку. Отмеченное увеличение доли женщин с инвалидностью в возрасте 31–40 лет требует дальнейшего изучения гендерных и возрастных факторов риска, а также разработки адаптированных программ поддержки. Результаты подчеркивают важность комплексного подхода, включающего не только своевременную диагностику и терапию, но и реабилитацию с учетом индивидуальных потребностей пациентов, для снижения инвалидизации и повышения качества жизни. Таким образом, данные исследования подтверждают необходимость дальнейших целенаправленных мер по оптимизации профилактики, лечения и комплексной помощи при туберкулезе с целью минимизации инвалидности и социального бремени заболевания.

■ ВЫВОДЫ

1. За период наблюдения заболеваемость ТБ в Гомельской области снизилась на 46%. Первичная инвалидность снизилась на 43,7%, повторная инвалидность на 86,1%. Это демонстрирует тесную связь между показателями заболеваемости и инвалидности. Одновременное снижение данных показателей говорит о хорошо налаженной комплексной работе противотуберкулезной службы.
2. В общей структуре инвалидности пациентов вследствие ТБ уменьшается количество пациентов с ППИ, что свидетельствует об успешном излечении от ТБ и меньшем проценте хронизации данной инфекции.
3. В структуре первичной и повторной инвалидности вследствие ТБ в Гомельской области преобладают лица трудоспособного возраста.
4. Анализ возрастной структуры пациентов, ВПИ вследствие туберкулеза, показал, что чаще всего инвалидность устанавливалась в возрасте старше 40 лет (85,2%), пик первичной инвалидности отмечается в возрасте 41–60 лет, как у мужчин, так и у женщин.
5. Анализ возрастной структуры пациентов, ППИ вследствие туберкулеза, показал, что чаще всего повторно инвалидность устанавливалась в возрасте старше 40 лет (86,3%). У мужчин пик повторно признанной инвалидности приходится на возраст 41–60 лет (63,7%), у женщин – на возраст 31–60 лет (96,6%).

6. Сравнение половозрастной характеристики групп пациентов с ВПИ и ППИ между собой выявило, что женщины в возрасте 31–40 лет статистически достоверно чаще имеют риск развития как первичной, так и вторичной инвалидности вследствие ТБ, чем мужчины того же возраста.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Romanowski K. Tuberculosis-associated respiratory impairment and disability in children and adolescents: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*. 2025;25(1):45. doi: 10.1186/s12890-025-01234-x. Available at: <https://bmcplmmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-025-01234-x>
2. Gupta A., Sarria J., Kwan A., et al. Evaluating disability, comorbidities and risk factors after tuberculosis: protocol for the post-tuberculosis morbidity cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(3):e94–e104. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00785-5. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00785-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00785-5/fulltext)
3. Stakhovsky L., Stakhovsky S. Features of primary disability indicators due to tuberculosis of the respiratory organs among the adult population in the Republic of Belarus in 2013–2022. *Med J BSMU*. 2024;4:25–32. Available at: <https://medmag.bsmu.by/article/особенности-показателей-первичной-инвалидности-вследствие-туберкулёза>
4. Smychek V. Features of primary disability indicators due to tuberculosis of the respiratory organs in the adult population in the Republic of Belarus for the period 2013–2022. *Med J*. 2025;1(1):25–32. Available at: <https://medjournal.ejournal.by/article/особенности-показателей-первичной-инвалидности-вследствие-туберкулёза>
5. Alene K.A., Wangdi K., Colquhoun S., Furuya-Kanamori L., Chani K., Clark J., Byrne A. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2021;19(1):105. doi: 10.1186/s12916-021-02063-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8424999/>

<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.28.6.002>



Мановицкая В.О.✉, Мановицкая Н.В., Давидовская Е.И., Глинская Т.Н.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Современные подходы к медикаментозному лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала – Глинская Т.Н., Мановицкая В.О., написание текста – Мановицкая Н.В., Мановицкая О.В., редактирование – Давидовская Е.И., Мановицкая Н.В., Глинская Т.Н.

Подана: 03.11.2025

Принята: 10.12.2025

Контакты: niipulm@tut.by

Резюме

Проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза является актуальной. На фоне постарения населения и распространенности факторов риска развития ХОБЛ заболеваемость данной патологией имеет достаточно высокий уровень. У пациентов с ХОБЛ отмечается более тяжелое течение туберкулеза с более низкими результатами лечения, а распространенные деструктивные поражения при туберкулезе, в свою очередь, усугубляют бронхобструктивный синдром. Актуальной задачей на современном этапе является разработка эффективных схем лечения пациентов с ХОБЛ и туберкулезом, предусматривающих использование современных лекарственных препаратов с учетом лекарственного взаимодействия и минимизацией нежелательных реакций. Авторами представлен обзор литературных источников за последние 10 лет, в которых рассматриваются современные походы к фармакотерапии ХОБЛ, туберкулеза и коморбидного сочетания этих болезней.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), туберкулез, коморбидное сочетание, медикаментозное лечение

Manavitskaya V.✉, Manavitskaya N., Davidovskaya E., Glinskaya T.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Modern Approaches to Drug Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tuberculosis (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of material – Manavitskaya V., Glinskaya T.; text writing – Manavitskaya N., Manavitskaya V.; editing – Davidovskaya E., Glinskaya T., Manavitskaya N.

Submitted: 03.11.2025

Accepted: 10.12.2025

Contacts: niipulm@tut.by

Abstract

The comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and tuberculosis is a pressing issue. With an aging population and the prevalence of COPD risk factors, the incidence of this condition is quite high. Patients with COPD experience a more severe course of tuberculosis and are less effectively treated. The widespread destructive lesions associated with tuberculosis, in turn, exacerbate broncho-obstructive syndrome. The development of effective treatment regimens for patients with COPD and tuberculosis, including the use of modern medications, taking into account drug interactions and minimizing adverse effects, is currently crucial. The authors present a literature review covering the past 10 years, highlighting current research on pharmacotherapy for COPD, tuberculosis, and the comorbidity of these conditions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), tuberculosis, comorbidity of COPD and tuberculosis, drug treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

В современных эпидемиологических условиях, характеризующихся сохранением напряженной ситуации по туберкулезу и увеличением распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проблема коморбидности этих заболеваний приобретает важное научно-практическое значение. Нарушение местного иммунитета в бронхиальном дереве при ХОБЛ наряду с приемом глюкокортикоидов облегчает присоединение и/или активную репликацию микобактерий туберкулеза. Рядом исследований показано, что применение ингаляционных глюкокортикоидов у пациентов с ХОБЛ увеличивает риск развития туберкулеза в 2,04 раза, а периодическое добавление системных глюкокортикоидов – в 4,31 раза. И ХОБЛ, и туберкулез имеют общие факторы риска: воздействие курения на дыхательные пути, низкий нутритивный статус, гиповитаминоз D. Табачный аэрозоль увеличивает риск инфицирования микобактериями туберкулеза, повышая вероятность развития у пациента туберкулеза в 15 раз по сравнению с некурящими лицами. Кроме того, табачный дым меняет биологические свойства микобактерий

туберкулеза и способствует формированию лекарственной устойчивости. С одной стороны, у пациентов с ХОБЛ отмечается более тяжелое течение туберкулеза с деструктивными проявлениями и более низкими результатами успешного лечения, а распространенные деструктивные поражения при туберкулезе, с другой стороны, усугубляют бронхобструктивный синдром [1–3]. В последнее десятилетие произошла принципиальная переоценка взаимосвязи ХОБЛ и туберкулеза. В настоящее время туберкулез выделяется как фактор развития ХОБЛ. Химиотерапия противотуберкулезными препаратами сопровождается большим количеством нежелательных явлений, что может приводить к регионарному ухудшению газообмена, дыхательной недостаточности, формированию хронического легочного сердца, что в свою очередь становится причиной инвалидизации и смертности пациентов с туберкулезом и ХОБЛ, влияет на мотивацию и эффективность лечения у данной группы пациентов. Повышение эффективности лечения в группе пациентов с ХОБЛ и туберкулезом является актуальной задачей современной фтизиатрии и пульмонологии [4].

■ ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Анализ научной литературы, посвященной современным подходам к лечению ХОБЛ и туберкулеза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников в двух электронных библиотеках – русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru/> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> – за последние 10 лет по следующим ключевым словам: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, медикаментозное лечение хронической обструктивной болезни легких, медикаментозное лечение туберкулеза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В последние годы появились новые подходы к диагностике, классификации, оценке фенотипов, а также характеристике и оценке тяжести обострений ХОБЛ. Существенно изменились современные подходы к стартовой и последующей медикаментозной терапии. Это во многом связано с результатами крупных исследований, продемонстрировавших высокую эффективность двойных фиксированных комбинаций, включающих длительно действующие β -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ), а также тройных – с включением ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) при наличии показаний к ИГКС. Важными остаются вопросы использования немедикаментозных методов терапии, современные подходы к лечению дыхательной недостаточности и антибактериальная терапия [5, 6].

По современным представлениям, двойные бронходилататоры длительного действия являются основой терапии стабильной ХОБЛ. Совместное воздействие ДДБА и ДДАХ на β -адренорецепторы и М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов усиливает релаксационный эффект, обеспечивает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели вентиляционной функции легких по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ. Подход с использованием фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ способствует лучшей приверженности к лечению пациентов с ХОБЛ, чем применение двух отдельных препаратов [7, 8].

Установлено, что использование комбинации ДДБА/ДДАХ, в частности индакатерол/гликопирроний, у пациентов с ХОБЛ с высоким риском обострений предпочтительнее, чем использование монокомпонентов и ИГКС/ДДБА. Точный механизм влияния ДДБА/ДДАХ на частоту обострений до конца не изучен, однако предполагается, что в основе лежит уменьшение гиперинфляции легких, улучшение вентиляции легких и мукоцилиарного клиренса, уменьшение продукции слизи и тяжести симптомов и их вариабельности, а также потенциальный противовоспалительный эффект (в т. ч. за счет уменьшения высвобождения ацетилхолина эпителиальными клетками) [9]. По данным исследовательской программы III фазы IGNITE (52 страны; $n > 10\ 000$) и исследования QUANTIFY показано, что индакатерол/гликопирроний 110/50 мг, назначаемый однократно в сутки, вызывал более быстрое и более продолжительное увеличение объема форсированного выдоха в 1-ю сек. (ОФВ1), чем терапия индакатеролом, гликопирронием, тиотропием, салметеролом/флутиказоном и комбинацией тиотропий + формотерол [10].

В настоящее время могут применяться следующие фиксированные комбинации препаратов, используемых в базисной терапии ХОБЛ (представлены на основании Российских клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких 2024»): ДДАХ/ДДБА – гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид, вилантерол + умеклидиния бромид, аклидиния бромид + формотерол; ДДАХ/ДДБА/ИГКС – вилантерол + флутиказона фуроат + умеклидиния бромид, беклометазона дипропионат + гликопиррония бромид + формотерол, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол [5].

При назначении терапии пациентам с ХОБЛ в первую очередь следует ориентироваться на частоту обострений, в том числе приводящих к госпитализации, и выраженность клинической симптоматики. В то же время у многих пациентов стандартная терапия ХОБЛ оказывается неэффективной и требуется назначение персонифицированной, фенотип-ориентированной терапии [6].

Считается, что эозинофильное воспаление дыхательных путей имеет место у 20–30% из 210 миллионов пациентов во всем мире, страдающих ХОБЛ. Стандартная терапия при обострениях ХОБЛ включает в себя лечение воспаления системными глюкокортикоидами, что связано с сокращением продолжительности пребывания в стационаре и ускорением выздоровления. Глюкокортикоиды отвечают за ранний апоптоз эозинофилов и обычно приводят к снижению эозинофилии. К сожалению, длительная гормональная терапия связана с существенными побочными эффектами, такими как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и остеопороз. Также глюкокортикоиды не предотвращают обострения у всех пациентов с эозинофильной формой ХОБЛ. В настоящее время происходит накопление клинического опыта по применению биологической терапии у пациентов с обструктивными заболеваниями органов дыхания [11]. Бенрализумаб представляет собой первый биологический препарат, продемонстрировавший существенное уменьшение выраженности эозинофильного воспаления и благоприятные эффекты при ХОБЛ. Бенрализумаб представляет собой гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело (mAb), которое специфически связывается с альфа-цепью альфа-рецептора интерлейкина-5 человека (IL-5Ra), который экспрессируется на эозинофилах. Он индуцирует апоптоз этих клеток посредством антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Так, было установлено,



что лечение бенрализумабом привело к снижению частоты обострений ХОБЛ, улучшению показателей функции внешнего дыхания и уменьшению выраженности клинических симптомов у пациентов с более высоким содержанием эозинофилов в крови в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [12].

Многообещающим средством в лечении пациентов с ХОБЛ с эозинофилией в крови стал дупилумаб – моноклональное антитело, блокирующее рецепторы интерлейкинов-4 и -13, которое демонстрирует способность снижать частоту обострений и улучшать показатели легочной функции у пациентов с ХОБЛ, воздействуя на Т2-воспаление. Результаты клинических испытаний показывают, что дупилумаб обеспечивает значительное клиническое улучшение и может стать важным инструментом в терапии ХОБЛ с признаками Т2-воспаления, обеспечивая новый подход к лечению, основываясь на понимании молекулярных механизмов заболевания [13]. В фазе 3 в двойном слепом рандомизированном исследовании, пациентам с ХОБЛ, у которых количество эозинофилов в крови было не менее 300 на микролитр, а также наблюдался повышенный риск обострения, несмотря на использование стандартной тройной терапии, назначались дупилумаб (300 мг) или подкожное введение плацебо один раз в 2 недели. Лечение дупилумабом привело к более низкой годовой частоте умеренных или тяжелых обострений, чем плацебо. Годовой показатель умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ составил 0,78 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,64 до 0,93) в группе дупилумаба и 1,10 (95% ДИ 0,93 до 1,30) в группе плацебо (коэффициент скорости 0,70; 95% ДИ 0,58 до 0,86; $P<0,001$). Дупилумаб также был связан со значительно большим улучшением функции легких и качества жизни и значительно менее тяжелыми респираторными симптомами, чем те, которые наблюдались при плацебо, и эти различия наблюдались в течение 2–4 недель после начала применения дупилумаба и поддерживались в течение 52-недельного испытательного периода [14].

Терапия бронхитического фенотипа ХОБЛ, помимо традиционно назначаемых бронходилататоров длительного действия и ИГКС, должна включать препараты с противовоспалительным эффектом, среди которых наибольшим потенциалом обладает ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) – рофлумиласт. Фермент ФДЭ-4 содержится как в структурных, так и в иммунных клетках, вовлеченных в патогенез воспаления при ХОБЛ, и регулирует метаболизм циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ), катализируя его переход в неактивную форму аденоzinмонофосфата. Подавление фермента ФДЭ-4 способствует накоплению внутриклеточного цАМФ, что приводит к снижению активности провоспалительных клеток и медиаторов [15]. Установлено модифицирующее влияние ингибитора ФДЭ-4 на частоту обострений ХОБЛ по данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования REACT, включавшего 1935 пациентов из 21 страны. В этом исследовании у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями, получавших комбинированную трехкомпонентную ингаляционную терапию, добавление рофлумиласта позволило снизить риск госпитализаций по причине обострений на 24% [15].

Пациентам с постоянными обострениями на фоне тройной комбинированной терапии ДДБА/ДДАХ/ИГКС или пациентам с уровнем эозинофилов в крови <100 клеток/мкл рекомендовано добавление рофлумиласта (особенно пациентам с хроническим бронхитом и прогнозируемым ОФВ1 $<50\%$) [5, 6].

Российские исследователи разработали математическую модель прогнозирования эффективности одногодичного лечения пациентов с ХОБЛ «с частыми» и «редкими» обострениями с включением препарата рофлумиласта, на основе дискриминантного анализа путем интегральной оценки клинико-функциональных показателей и маркеров системного воспаления. Разработанные математические модели прогнозирования позволяют клиницистам решать задачу персонифицированного подхода к отбору пациентов с ХОБЛ разных фенотипов для включения препарата рофлумиласта в базисную терапию. К факторам, определяющим клиническую эффективность одногодичной терапии с применением препарата рофлумиласт у пациентов с ХОБЛ категории «с редкими обострениями», отнесены: исходные значения оценочного теста ХОБЛ COPD Assessment Test (оценочного самоактуализационного теста) – САТ, уровни сывороточной концентрации ФНО- α и ИЛ-8; у пациентов категории «с частыми обострениями» – исходные значения САТ и уровни СРБ, ИЛ-6 [17].

Как показали многочисленные исследования, основная роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит инфекционному фактору. Патологические процессы, происходящие при ХОБЛ (эмфизематозная деструкция, ремоделирование бронхиальной и бронхоальвеолярной ткани и инфильтрация стенок бронхиол CD4+-лимфоцитами), коррелируют с нейтрофильной, эозинофильной и В-клеточной инфильтрацией и ассоциируются со снижением микробного разнообразия. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что взаимоотношение микробиома и иммунного ответа организма лежит в основе прогрессирования ХОБЛ. В настоящее время можно с уверенностью говорить о наличии «дисбиоза» микробиоты дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. В исследовании Dy R. и соавт. показано, что состав микробиома легких изменяется при курении, в зависимости от тяжести ХОБЛ, при обострениях и при применении стероидов и/или антибиотиков [18]. Оценка нейтрофильного и эозинофильного воспаления важна с клинической точки зрения, поскольку в связи с различными воспалительными профилями дифференцируются и терапевтические подходы к лечению пациентов. Нейтрофильное воспаление ассоциировалось со снижением микробного разнообразия и увеличением количества представителей *Proteobacteria*, эозинофильное – с ростом количества *Firmicutes* [19]. Кроме этого, при нейтрофильном воспалении были выделены два основных подтипа, различающихся по преобладанию *H. influenzae*. Роль микробиоты дыхательных путей в эозинофильном воспалении остается неопределенной. Возможно, что существует специфическая популяция человеческого микробиома, благоприятствующая формированию эозинофилии. С эозинофилией, в частности, могут быть ассоциированы такие бактерии, как *Campylobacter* spp. (*Proteobacteria*), *Granulicatella* spp. (*Firmicutes*), *Aggregatibacter* spp. (*Proteobacteria*), а также продукция медиаторов T2 воспаления [20].

В настоящее время возрастает частота выявления сочетания ХОБЛ и бронхэкстазов, преимущественно в связи с широким распространением методов визуализации в проведении диагностики у пациентов с хроническим продуктивным кашлем и одышкой. В ряде исследований показано, что примерно у 50% пациентов со среднетяжелой и тяжелой стадиями ХОБЛ выявляются бронхэкстазы, это свидетельствует о наличии причинно-следственной связи, при которой ХОБЛ можно рассматривать как фактор риска развития бронхэкстазов. Наличие бронхэкстазов у пациентов с ХОБЛ сопровождается хронической бактериальной инфекцией потенциально

патогенными микроорганизмами, что способствует поддержанию высокого уровня локального и системного воспаления. По данным российских ученых, для пациентов с ХОБЛ и бронхэкстазами статистически значимо наличие большего числа обострений ХОБЛ (≥ 2 в течение года), увеличение длительности обострений, характерны повторные госпитализации. Перечисленные события и особенности ассоциированы с риском неблагоприятного исхода [21].

Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми нарушениями воздушного потока (III–IV по GOLD) значение приобретает *Pseudomonas aeruginosa*. Однако причина обострения в 1/3 случаев остается не выявленной. Выбор тактики проводимой антибактериальной терапии при ХОБЛ зависит от многих факторов, в первую очередь от степени тяжести, выраженности биомаркеров воспаления, а также характера мокроты. Чаще всего пациентам назначаются защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. При наличии факторов риска в отношении *P. aeruginosa* рекомендованы респираторные фторхинолоны с антисинегнойной активностью в монотерапии или в комбинации с антисинегнными β -лактамами. В связи с ростом антибиотикорезистентности наиболее эффективным подходом к решению данной проблемы является иммунизация против разных респираторных патогенов на ранних стадиях заболевания, которая, как доказано, существенно снижает бремя инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериями [22].

Последнее двадцатилетие отмечено для фтизиатрии качественными изменениями подходов к диагностике и лечению туберкулеза, которые сказываются прежде всего на уменьшении сроков постановки пациенту диагноза для как можно более раннего начала лечения с учетом лекарственной чувствительности возбудителя, а также на повышении эффективности лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с использованием новых противотуберкулезных лекарственных средств (режимов их назначения). Разработан комплексный метод диагностики мультирезистентного туберкулеза, заключающийся в одновременном проведении на одном образце клинического материала микроскопического исследования мазка по Цилю – Нильсену, молекулярно-генетического теста, позволяющего обнаружить ДНК *M. tuberculosis* и определить устойчивость возбудителя туберкулеза к рифампицину, молекулярно-генетического метода гибридизации с ДНК-зондами, позволяющего выявить устойчивость МБТ к противотуберкулезным лекарственным препаратам (ПТЛП) первого и второго ряда, посева и теста лекарственной чувствительности с использованием автоматизированной бактериологической системы. Значимым достижением является возможность использования молекулярно-генетических методов не только в нативных респираторных и нереспираторных образцах, но также в гистологическом биоматериале парафиновых блоков [23].

В настоящее время актуальную проблему представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ). В рамках научных исследований было дано научное обоснование эффективности и переносимости лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью с использованием новых схем лечения, включающих новые и перепрофилированные противотуберкулезные препараты (ПТП). В настоящее время при лечении

МЛУ/РУ-ТБ применяются три новых ПТП – бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm) и претоманид (Pa). В Республике Беларусь, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ применяются модифицированный короткий режим лечения (мКРЛ) (включающий бедаквилин Bdq, левофлоксацин (Lfz), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz) и циклосерин (Cs) или деламанид (Dlm)) и режим ВРaLM (Bdq, претоманид (Pa), Lzd и моксифлоксацин (Mfx)). Длительность мКРЛ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составляет 39 недель, режима ВРaLM – 24 недели. Было установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с применением мКРЛ и режима ВРaLM является высокой и составляет 90,7% (487/537 пациентов) и 94,2% (131/139) соответственно [24].

Проведено проспективное когортное исследование безопасности 9-месячных и 6-месячных курсов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, получавших мКРЛ и режим ВРaLM. В исследование были включены 550 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Установлено, что мКРЛ и режим ВРaLM характеризуются хорошим профилем безопасности. Серьезные нежелательные явления при применении мКРЛ и режима ВРaLM возникают нечасто (у 16,0% и 7,2% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения по этим режимам. Отмена одного или нескольких ПТП потребовалась в 16,8% в когорте мКРЛ, а также в 25,0% случаев развития в когорте ВРaLM. Выявлено, что пациенты с наличием хронической почечной недостаточности и ишемической болезни сердца (ИБС) при применении мКРЛ (ОШ=5,8, 95% ДИ 1,7–19,4, $p=0,009$; ОШ=3,68, 95% ДИ 2,1–6,6, $p<0,0001$, соответственно) и ИБС при применении режима ВРaLM (ОШ=7,78, 95% ДИ 1,9–31,7, $p<0,004$) имеют более высокие шансы развития серьезных нежелательных явлений [25].

В настоящее время установлена взаимосвязь дефицита витамина D и прогрессирования воспалительных заболеваний органов дыхания, однако основной механизм этого влияния до сих пор неизвестен. Витамин D оказывает ингибирующее действие на воспаление в легких, одновременно усиливает врожденную иммунную защиту, влияя на функции воспалительных клеток, включая дендритные клетки, моноциты/макрофаги, Т-клетки и В-клетки вместе со структурными эпителиальными клетками [26].

Результаты исследования Li Cai et al. показали, что включение витамина D в комплексную терапию пациентов с туберкулезом может значительно сократить время конверсии мокроты. Благодаря исследованиям «случай – контроль» исследователи обнаружили, что добавление витамина D ускоряет клиническую и рентгенографическую динамику у пациентов с активным туберкулезом легких. Соответствующие исследования также показали, что витамин D может быть использован в комплексном лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Витамин D стимулирует выработку метилгликоля и β -фенина 2 (анти микробного пептида), что способствует проникновению моноцитов, нейтрофилов и Т-клеток в очаг инфекции, играя иммуномодулирующую роль в лечении туберкулеза [27].

Выявлено многофакторное участие витамина D во многих патофизиологических процессах, способных ухудшать эволюцию ХОБЛ. Базовые механизмы такого влияния метаболизма витамина D часто сложные и не вполне изученные. Метаанализ 21 исследования ($n=11\ 993$) показал, что дефицит витамина D ассоциируется с повышенным риском ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ уровни витамина D в сыворотке были существенно ниже, чем у лиц контрольной группы (-11 нг/мл; 95% ДИ от -15



до -6 ; $p<0,001$), особенно при тяжелой форме ХОБЛ ($-13,5$ нг/мл; 95% ДИ от -22 до $-3,5$ нг/мл; $p=0,001$). Дефицит витамина D ассоциировался с повышением риска ХОБЛ почти в 2 раза (ОР 1,77; 95% ДИ 1,18–2,64; $p=0,006$), а тяжелого течения ХОБЛ – в 3 раза (ОР 2,83; 95% ДИ 2,00–4,00; $p < 0,001$) [28]. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с ХОБЛ может быть важной частью их лечения, позволяя уменьшить число обострений болезни и повысить качество жизни пациентов.

Изучалось влияние комплексной терапии с назначением статинов и метилурацила на состояние системного воспалительного ответа и адаптивных механизмов у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. В исследование были включены 90 пациентов с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ. В ходе исследования все пациенты были разделены на группы: 52 человека, получавших стандартную противотуберкулезную терапию, и 38 человек, получавших стандартную противотуберкулезную терапию в комплексе с симвастатином и метилурацилом в режиме адаптогена. У пациентов, получавших только ПТЛП, малые остаточные туберкулезные изменения (ОТИ) сформировались только у 7 (13,5%), умеренные и выраженные ОТИ – у 11 (21,1%) и 34 (65,4%) соответственно. В то же время включение патогенетической терапии способствовало формированию малых ОТИ у 50,0% пациентов ($rs=0,46$, $p=0,003$), умеренных и выраженных ОТИ – у 9 (23,7%) и 10 (26,3%) соответственно. У пациентов, получавших комплексную терапию, в 2 раза чаще определяли менее выраженные клинические проявления с низким риском обострений ХОБЛ ($U=748,5$, $p=0,04$). Также было выявлено существенное влияние комплексной патогенетической терапии на восстановление функциональных параметров кардиореспираторной системы, подавление системного воспалительного ответа, улучшение функции эндотелия и липидного обмена, восстановление гомеостатического равновесия [29].

Российские ученые оценивали влияние фиксированной комбинации гликопиррония бромида (50 мкг) / индакатерола (110 мкг) на показатели функции внешнего дыхания и качество жизни у 40 пациентов с активным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии ПТЛП (проспективное когортное исследование). Установлено, что однократная ингаляция гликопиррония бромида / индакатерола привела к увеличению ОФВ1 в среднем на 17,5% через 15 мин., на 21,0% через 30 мин., на 23,19% через 120 мин. и на 18,0% через 23 ч. 45 мин. В сравнении с исходными показателями изменения ОФВ1 в процессе лечения в среднем увеличились на 20,6% через 30 дней, на 17,9% – через 60 дней, на 22,2% – через 90 дней. После двух месяцев лечения общий балл теста САТ снизился на 6,3 балла, интегральный показатель физического здоровья увеличился на 9,9 балла. Улучшилось качество жизни пациентов (Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия, St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)) – уменьшение баллов в разделах респираторных симптомов на 10,1 балла, активности – на 15,1 балла, влияния на социальную жизнь и самочувствие – на 26,1 балла. В результате исследования сделан вывод о том, что ингаляции гликопиррония бромида / индакатерола 1 раз в день улучшают параметры функции внешнего дыхания как в 1-й день, так и при длительном лечении, качество жизни пациентов и могут быть рекомендованы пациентам с активным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ [30].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении как ХОБЛ, так и туберкулеза, в том числе его лекарственно-устойчивых форм. Однако комбинированное лечение при сочетании данных заболеваний представляет собой сложную клиническую задачу, в том числе и в связи наличием побочных эффектов от применяемых лекарственных средств. Знание современных подходов к лечению ХОБЛ и туберкулеза поможет разработать адекватные схемы терапии у пациентов с сочетанной патологией с использованием эффективных лекарственных препаратов, что в условиях противотуберкулезных учреждений приведет к повышению эффективности лечения туберкулеза, уменьшению сроков стационарного лечения и повышению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K. et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507–516. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516>
2. Khanin A.L., Kravets S.I. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice (review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(6):60–70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70
3. Cheryl L., Taha S., Elebeoba E. Investigating the comorbidity of COPD and tuberculosis, a computational study. *Front Syst Biol*. 2023;3:94–97. doi: 10.3389/fsysb.2023.940097
4. Kupriyanov Y.Y., Lyamina Y.L., Sarganova Y.V. et al. The synergy of tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease – a real problem of modernity. *Phthisiology*. 2025;1(151):1–7. DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.63>
5. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. et al. On behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
7. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;138(1):16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2018;6(11):855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0
9. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017;196(2):139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI
10. Cazzola M., Rogliani P. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Comp. Eff. Res*. 2017;6(7):627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037
11. Anaev E.Kh. Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):696–700. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316
12. Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. et al. The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):628–634. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5628-634
13. Trushenko N.V., Lavginova B.B., Belkina O.S. et al. Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD. *Medical Council*. 2024;20:10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-519/>
14. Surya P. Bhatt, Klaus F. Rabe, Nicola A. Hanania et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389:205–214. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951
15. Prozorova G.G., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S. et al. The role of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2017;67:152–158. (In Russ.)
16. Fernando J. Martinez, Peter M.A. Calverley, Udo-Michael Goehring et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):857–66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7
17. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Predicting the effectiveness of treatment with roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2019;1(71). DOI: 10.12737/article_5c898bc73eda90.73117662
18. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):196202. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000268
19. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K. et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47(4):10821092. DOI: 10.1183/13993003.014062015
20. Ruan R., Deng X., Dong X. et al. Microbiota emergencies in the diagnosis of lung diseases: a metaanalysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:634–709. DOI: 10.3389/fcimb.2021.709634
21. Ignatova G.L., Blinova E.V. Clinical and functional characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis: results of a 10-year prospective observational study. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(11):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222511154>
22. Zaytsev A.A., Leshchenko I.V. Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):616–621. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202406

23. Hurevich H.L., Skrahina A.M., Glinskaya T.N. et al. Development and implementation of new approaches to the diagnosis and treatment of multidrug resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *The most important achievements of domestic and foreign medical science*. 2022; 8:21–25.
24. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L. et al. Evaluation of effectiveness of 9- and 6-month treatment regimens in patients with multiple drug resistant or rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(6):34–41. (In Russ.). <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41>
25. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L. et al. Evaluation of safety of 9- and 6-month treatment regimens in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(1):34–39. (In Russ.). <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39>
26. Shaniya Ahmad, Shweta Arora, Salman Khan et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases. *Nutr Biochem*. 2021 Apr;90:108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571
27. Li Cai, Gaoming Wang, Peijun Zhang et al. The Progress of the Prevention and Treatment of Vitamin D to Tuberculosis. *Front Nutr*. 2022 May 17;9:873890. DOI: 10.3389/fnut.2022.873890
28. Min Zhu, Ting Wang, Chengdi Wang et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Oct 19;11:2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382
29. Brazhenko O.N., Katicheva A.V., Chujkova A.G. et al. The effect of complex therapy on the state of the systemic inflammatory response and adaptive mechanisms of the body in patients with pulmonary tuberculosis with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2024;12(2):36–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-36-42>
30. Yaushev M.F., Alekseev A.P. Use of a fixed combination of glycopyrronium bromide/indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with tuberculosis. *Vestnik TsNIIT*. 2022;2:62–71. SDI: 007.001.2587-6678.2022.000.002. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667822020078>



Чижевская И.Д.¹✉, Матюшко Т.С.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Лекарственно-индуцированная красная волчанка – клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: irinachizhevskaya@gmail.com

Резюме

В статье представлен клинический случай, когда у пациента, наблюдающегося у неврологов с диагнозом «пароксизмальные состояния в виде фокальных моторных приступов тонического характера с нарушением сознания неуточненной этиологии» на фоне терапии антиконвульсантами, появились новые клинические проявления и лабораторные изменения, характерные для системной красной волчанки. Возникла клиническая версия, что неврологические изменения являлись дебютом заболевания с последующим развитием остальных клинических и лабораторных симптомов. Но на фоне непродолжительной терапии метилпреднизолоном, а также смены противосудорожной терапии произошла нормализация специфических анти-тел, улучшение клинической симптоматики, что позволило предположить у данного пациента лекарственно-индуцированную красную волчанку.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная красная волчанка, антиконвульсанты

Chyzheuskaya I.¹✉, Matyushko T.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Minsk, Belarus

Drug-Induced Lupus Erythematosus – a Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: authors contributed equally to the article.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: irinachizhevskaya@gmail.com

Abstract

This article presents a clinical case of a patient undergoing neurological care with a diagnosis of "paroxysmal conditions in the form of focal tonic motor seizures with impaired

consciousness of unspecified etiology" who developed new clinical manifestations and laboratory findings characteristic of systemic lupus erythematosus while receiving anticonvulsant therapy. It was hypothesized that the neurological changes were the onset of the disease, with subsequent development of other clinical and laboratory symptoms. However, short-term methylprednisolone therapy and a change in anticonvulsant therapy resulted in normalization of specific antibodies and improvement of clinical symptoms, suggesting that this patient has drug-induced lupus erythematosus.

Keywords: drug-induced lupus erythematosus, anticonvulsants

Термин «лекарственно-индуцированная красная волчанка» (ЛИКВ) относится к заболеванию, характеризующемуся появлением симптомокомплекса с клиническими и иммунологическими проявлениями, имеющими сходство с системной красной волчанкой (СКВ). ЛИКВ хронологически связана с длительным (от нескольких месяцев до нескольких лет) приемом определенных лекарственных препаратов (ЛП) и регрессирует после их отмены [1].

Первое упоминание о ЛИКВ принадлежит В.И. Hoffman, который впервые сообщил о волчаночно-подобных симптомах после лечения сульфадиазином в 1945 г. [2]. В дальнейшем появились сообщения о связи ЛИКВ с сульфаниламидаами [3]. В 1953 г. опубликовано сообщение о развитии ЛИКВ на фоне приема гидралазина, а в 1957 г. – на фоне терапии антиконвульсантами [4, 5]. В 1962 г. получены данные об ассоциации ЛИКВ с прокаинамидом, в 1966 г. – с изониазидом, позднее – с психотропными препаратами [6]. В 1985 г. сообщалось о возникновении подострой кожной красной волчанки на фоне приема гидрохлоротиазида [7]. На сегодняшний день более 100 препаратов из более чем 10 групп могут выступать индукторами развития ЛИКВ [8].

Наиболее распространенные классы лекарств, которые могут быть связаны с ЛИКВ, включают [8, 9]:

1. Ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО) а (этанерцепт и инфликсимаб) [10–13].
2. Противомикробные препараты, включая тербинафин (также связанный с лекарственно-индуцированной подострой кожной красной волчанкой), миноциклин (ЛИКВ с более высокой частотой возникновения гепатита) и противотуберкулезные препараты, включая изониазид, пиразинамид и рифабутин [14].
3. Антиконвульсанты, такие как фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин [15–17].
4. Антиаритмические препараты, такие как прокаинамид, хинидина сульфат и пропафенон [14].
5. Антигипертензивные, такие как гидроксизин, миноксидил, и тимолол [14].
6. Ингибиторы протонной помпы [18].

До настоящего времени патогенез ЛИКВ до конца не изучен, не разработаны диагностические критерии, что определяет трудности диагностики и определения терапевтических подходов. Механизмы индукции аутоиммунитета различными препаратами, вызывающими волчанку, различны. Существуют некоторые генетические факторы риска, такие как наличие HLA-DR4, HLA-DR0301 и нулевой аллель

комплемента С4, которые различаются у разных препаратов. Известно несколько теорий, объясняющих развитие ЛИКВ [19–21]:

- гаптеновая теория предполагает, что лекарство или его метаболиты связываются с белками, приводя к стимуляции лимфоцитов и выработке аутоантител с перекрестной реактивностью;
- теория прямой цитотоксичности предполагает, что метаболиты лекарств непосредственно воздействуют на клетки, вызывая их гибель, с последующим превращением компонентов этих клеток в аутоантигены;
- теория активации лимфоцитов говорит о том, что в результате активации лимфоцитов повышается пролиферация антигенпредставляющих клеток с последующей стимуляцией дифференцировки В-лимфоцитов, производящих аутоантитела.

Одним из возможных звеньев также может являться повреждение механизмов центральной иммунной толерантности к аутоантигенам, в результате чего зрелые Т-лимфоциты активируются при контакте со сходным антигеном [22, 23].

Механизм развития ЛИКВ отличается от обычной реакции гиперчувствительности, так как не обнаруживаются специфические антитела к препаратам, а мишенью являются аутоантигены, образующиеся вследствие воздействия ЛП. Кроме того, ЛИКВ развивается гораздо медленнее, чем классическая реакция гиперчувствительности. Отмечаются влияние кумулятивной дозы препарата и быстрый рецидив симптоматики после возобновления терапии, что подразумевает отсутствие иммунной сенсибилизации [24, 25].

Хотя в настоящее время нет четко установленных критерии диагностики, общепринятое определение ЛИКВ заключается в развитии СКВ-подобных симптомов (обычно лихорадки, поражения опорно-двигательного аппарата в виде артрита, миалгии, развития серозита, реже нефрита), которые возникают параллельно с продолжением приема препарата (не менее месяца) и исчезают после его отмены. Это состояние обычно сопровождается серологическими результатами с положительными антинуклеарными антителами (АНА) и антигистоновыми антителами. Дифференциальный диагноз идиопатической СКВ и ЛИКВ иногда может быть очень сложным, поскольку оба заболевания часто имеют одинаковые клинические проявления и схожие серологические и гистопатологические данные.

ЛИКВ редко встречается в детском возрасте, наиболее частый возраст проявления приходится на 50–70 лет. Обзор литературы выявил 49 статей, описывающих 65 детей с ЛИКВ. Наиболее распространенными клиническими проявлениями были лихорадка (33 случая), артрит (31 случай), сыпь (30 случаев) и артрит (29 случаев). Антинуклеарные антитела (ANA) были положительными у 93,5% пациентов, а антигистоновые антитела были обнаружены у 72,2% пациентов. Что касается лечения, то у всех пациентов препарат, вызвавший заболевание, был отменен, а кортико-стериоиды назначены в 53,3% случаев. Улучшение состояния достигнуто у 92,0% пациентов [26].

Клинический случай

Пациент мужского пола, 8 лет, обратился к детскому кардиоревматологу с жалобами на рецидивирующие ангионевротические отеки, уртикарные высыпания

на конечностях. Из анамнеза жизни: родился от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных родов с весом 3050 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Рос и развивался на первом году и в дальнейшем в соответствии с возрастом. Привит в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Патологических реакций на вакцинацию не отмечено. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: ОРИ, отиты, ларинготрахеиты, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз. В октябре 2022 г. (в возрасте 6 лет) в связи с приступами в виде замирания с перекосом лица влево, тоническим напряжением кистей, продолжительностью до 30 секунд госпитализирован в неврологическое отделение, где был выставлен диагноз «пароксизмальные состояния в виде фокальных моторных приступов тонического характера с нарушением сознания неуточненной этиологии». На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируются нечастые разряды полиспайковой активности и комплексы «полиспайк – медленная волна» с акцентом в левой височной области. Гипервентиляция замедляет корковую ритмику, единичная вспышка диффузных гиперсинхронных медленных волн, увеличение разрядов эпилептиформной активности до 3 в минуту. Назначена противосудорожная терапия – карбамазепин 200 мг 2 раза в день.

На фоне продолжающегося приема карбамазепина 24.08.2023 у пациента появились синяки на ногах, 31.08.2023 проведена вакцинация от полиомиелита, после которой появились отек правого лучезапястного сустава, уплотнение на левом бедре, в дальнейшем появились геморрагические высыпания на конечностях, в связи с чем был госпитализирован в педиатрическое отделение, где находился в течение 3 недель с диагнозом: геморрагический васкулит, смешанная форма (кожный, суставной, почечный синдром), средней степени тяжести, получал пентоксифиллин, дипиридамол, метилпреднизолон 16 мг, затем 20 мг в сутки.

Для дальнейшего лечения переведен в кардиоревматологическое отделение. При проведении лабораторного обследования 23.09.2023 выявлено присутствие антинуклеарных антител: dsDNA – ++ положит., Nucleosomes – ++ положит., Histones – + слабоположит., Ribosomal P-protein – ++ положит., nRNP/Sm – отриц., Sm – отриц., SS-A – отриц., Ro-52 – отриц., SS-B – отриц., Scl-70 – отриц., PM-Scl – отриц., Jo-1 – отриц., Centrometra – отриц., PCNA – отриц., AMA-M2 – отриц. Белки системы комплемента 25.09.2023: C3 – 0,54 г/л (норма 0,9–1,8); C4 – 0,02 г/л (норма 0,1–0,4). Анализ крови на антифосфолипидный синдром (АФС) 29.09.2023 – CLP-IgG – отриц., b2-GP1-IgG – отриц., b2-GP1-IgM – отриц., CLP-IgM – отриц. Анализ крови на ANCA 29.09.2023 – отриц. В общем анализе мочи отмечалась гематурия – эритроциты 25–30–40 в поле зрения. 28.09.2023 в гемостазиограмме зарегистрировано удлинение АЧТВ до 43,5–63,8 сек. (норма 25,4–36,9), Ratio АЧТВ до 1,57 (норма 0,8–1,2), связанное со снижением FXII – 1,62% на фоне положительного результата волчаночного антикоагулянта (ВА) – Ratio LA=2,44. Присутствие патологических ингибиторов свертывания доказано в тестах переноса. Проводился дифференциальный диагноз между врожденной коагулопатией и приобретенной, связанной с носительством ВА. При проведении инструментальных методов обследования патологических изменений не выявлено.

В дальнейшем пациент наблюдался у детского кардиоревматолога, детского гематолога и детского невролога, дважды планово госпитализировался в кардиоревматологическое отделение (в декабре 2023 и апреле 2024 гг.) с диагнозом: геморрагический васкулит, смешанная форма (кожный, суставной, абдоминальный, почечный

синдромы), ремиссия. Угрожаем по развитию системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Носитель волчаночного антикоагулянта. Приобретенное снижение FXII, FVIII. Пароксизмальные состояния в виде фокальных моторных приступов тонического характера с нарушением сознания неуточненной этиологии (клинико-медицинская ремиссия). На протяжении всего периода наблюдения продолжал принимать карбамазепин и метилпреднизолон с постепенным снижением дозы до полной отмены 08.04.2024.

Консультация гематолога 18.03.2024 – заключение: D68. Носитель ВА LA=2,44 от 28.09.2023, ВА Ratio LA=1,28 от 15.12.023. ВА Ratio LA=1,79 от 18.03.2024. D68.4 Приобретенное снижение FXII 1,62% от 28.09.2023 и FXII 3,2% от 01.03.2024, приобретенное снижение FVIII до 1,76% от 01.03.2024 на фоне носительства ВА. Геморрагический васкулит, смешанная форма (кожный, суставной, почечный синдромы) средней степени тяжести в анамнезе (08.2023), реконвалесцент. Пароксизмальное состояние тонического характера с потерей сознания неясной этиологии (2022 г.). Выявленное приобретенное снижение FVIII до 1,76%, вероятно, вследствие присутствия приобретенных патологических ингибиторов свертывания. Выявленные изменения свертывания на момент осмотра специальной гематологической коррекции не требуют.

При проведении лабораторного обследования антинуклеарные антитела IgG 12.04.2024: dsDNA – сомнительный, Nucleosomes – сомнительный, Histones – ++ положит., Ribosomal P-protein – отриц., SmD1 – отриц., SS-A/Ro 60 – отриц., SS-A/Ro 52 – отриц., SS-B/La – отриц., Scl-70 – отриц., PM-Scl – отриц., Jo-1 – отриц., CENP-B – отриц., PCNA – отриц., AMA-M2 – отриц., U1-snRNP – отриц., Mi-2 – отриц., Ku – положит., DFS70 – положит. Белки системы комплемента 09.04.2024: C3 – 0,93 г/л (норма 0,9–1,8); C4 – 0,03 г/л (норма 0,1–0,4). Анализ крови на АФС 11.04.2024 – CLP-IgG – отриц., b2-GP1-IgG – отриц., b2-GP1-IgM – отриц., CLP-IgM – отриц.

В июне 2024 г. случился приступ судорог, в связи с чем была увеличена доза карбамазепина до 600 мг в сутки, на фоне увеличения дозы появились необыльная мелкоточечная сыпь на ногах, отеки в области левой голени и правой стопы, принимал кратковременно фенкарол.

МРТ головного мозга (3 Тесла) 18.07.2024 – МР-признаков интракраниального объемного процесса, мальформаций кортикального развития не выявлено. МР-признаки венозной аномалии развития правой лобной доли. Консультирован нейрохирургом 31.08.2024 – венозная ангиома правой лобной доли. В хирургическом лечении не нуждается.

В августе 2024 г. появились отеки в области коленных, голеностопных и локтевых суставов, на голенях и бедрах мелкоточечная геморрагическая сыпь, периодически появление плотных подкожных локальных отеков. В общем анализе крови в августе 2024 г. снизились лейкоциты до $3,25 \times 10^9/\text{л}$. Экстренно был госпитализирован в кардиоревматологическое отделение. Периодически возникают отеки верхней и нижней губы, левой половины носа, левого верхнего века, подбородка, пальцев кистей, которые купируются внутримышечным введением хлоропирамина. Консультирован детским аллергологом 13.09.2024 – данных за аллергопатологию нет. Дифференциальный диагноз с вторичным рецидивирующими ангионевротическим отеком.

Результаты лабораторного обследования: антинуклеарные антитела IgG 06.09.2024: dsDNA – сомнительный, Nucleosomes – отрицательный, Histones – положительный, Ribosomal P-protein – отриц., SmD1 – положит., SS-A/Ro 60 – отриц., SS-A/Ro 52 –



Характер кожных изменений у пациента
The nature of skin changes in the patient

отриц., SS-B/La – отриц., Scl-70 – отриц., PM-Scl – отриц., Jo-1 – отриц., CENP-B – отриц., PCNA – отриц., AMA-M2 – отриц., U1-snRNP – отриц., Mi-2 – отриц., Ки – сомнительный, DFS70 – положит. +++. Белки системы комплемента 09.04.2024: C3 – 0,64 г/л (норма 0,9–1,8); C4 – 0,02 г/л (норма 0,1–0,4). Антитела к C1q фактору комплемента IgG 22.11.2024: 10,99 RU/ml (норма <10). Секвенирование гена SERPING1 в работе (нельзя до конца исключить наследственный ангионевротический отек).

С учетом лейкопении, наличия антинуклеарных антител, волчаночного антикоагулянта, снижения белков системы комплемента, наличия судорожного синдрома был выставлен диагноз «системная красная волчанка». Возобновлена высокодозовая глюкокортикоидная терапия, продолжена противосудорожная терапия карбамазепином. Несмотря на проводимую глюкокортикоидную и противосудорожную терапию у пациента сохранялись кратковременные приступы во время

ночного сна в виде глубоких вздохов с кратковременной задержкой дыхания до 4 раз за ночь, отмечались приступы с потерей сознания до 30 секунд, непроизвольные движения левой рукой, частота приступов – до 6–8 за сутки. Диагноз СКВ поставлен под сомнение, предположена ЛИКВ. Начата смена противосудорожной терапии: с августа 2024 г. – постепенная отмена карbamазепина и титрование дозы леветирацетама, на фоне которого отмечалось временное улучшение, 23.09.2024 полная отмена карbamазепина, в связи с чем возобновились приступы. На фоне монотерапии леветирацетамом отмечает учащение приступов в виде замирания с перекосом лица влево, тоническим напряжением кистей 10–30 секунд, частота приступов 6–8 за сутки. В ноябре 2024 г. к лечению добавлен топирамат 25 мг в сутки, продолжен прием леветирацетама 1500 мг. На фоне проводимой терапии мама отмечает кратковременные приступы во время ночного сна в виде глубоких вздохов с кратковременной задержкой дыхания до 4 раз за ночь. Ангионевротические отеки, высыпания на коже не рецидивируют. ЭЭГ 15.01.2025 – на фоновой ЭЭГ и при проведении проб регистрируется эпилептиформная активность: комплексы ОМВ (обработка мозговых волн) чаще в редуцированном виде, с акцентом в правом лобном и центральном отведении, иногда с билатерализацией и генерализацией. Эпилептизация. Выставлен диагноз: эпилепсия с наличием фокальных приступов в виде поворота головы и глаз влево, гемифасциальных левосторонних приступов и билатеральных тонических. Проведена смена противосудорожной терапии на окскарбазепин с постепенным наращиванием дозы, топирамат и леветирацетам постепенно отменены. На фоне приема окскарбазепина отмечается положительная динамика – приступы отсутствуют. Клинические проявления волчанки отсутствуют. После установления диагноза «эпилепсия» начато постепенное снижение дозы метилпреднизолона. Пациент продолжает наблюдаваться у детского невролога и детского кардиоревматолога.

В настоящее время по аналогии с СКВ выделяют три основные клинические формы ЛИКВ [2]: системная ЛИКВ, лекарственно-индуцированная подострая кожная красная волчанка, хроническая кожная ЛИКВ. В связи с отсутствием утвержденных критериев для постановки диагноза ЛИКВ используются следующие [3, 4]:

- экспозиция потенциально провоцирующего ЛП не менее 1 месяца;
- наличие характерных симптомов, таких как артраптит, миалгия, лихорадка, сепсозиты;
- наличие антиядерных антител;
- регресс клинических проявлений и снижение количества аутоантител через несколько недель или месяцев после отмены провоцирующего ЛП.

В ряде случаев пациенты с ЛИКВ не соответствуют критериям СКВ в связи с отсутствием классических клинических проявлений СКВ и наличием лишь специфических аутоиммунных антител, что связано с поздней диагностикой, и, наоборот, случаи полного соответствия ЛИКВ критериям СКВ, скорее, приводят к гипердиагностике и трактовке клинико-лабораторных данных как СКВ, что также влечет несвоевременное принятие мер по отмене препарата, индуцирующего патологическое состояние, и более продолжительному лечению глюкокортикоидами.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость тщательного сбора информации о принимаемых ранее ЛП как факторах, потенциально способных быть первопричиной патологического состояния и индуктором аутоиммунных реакций.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- He Y, Sawalha A.H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490–497. doi: 10.1097/BOR.00000000000000522
- Hoffman B.J. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphilol*. 1945;51:190–192.
- Honey M. SLE presenting with sulphonamide hypersensitivity. *Br Med J*. 1956;1(4978):1272–5.
- Morrow J.D., Schroeder H.A., Perry H.M. Studies on the control of hypertension by Hyphen: II. Toxic reactions and side effects. *Circulation*. 1953;8(6):829–39.
- Beernink D.H., Miller J.J. Anticonvulsant-induced antinuclear antibodies and lupus-like disease in children. *J Pediatr*. 1973;82(1):113–7.
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006;15(11):757–61.
- Reed B.R., Huff J.C., Jones S.K. et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med*. 1985;103:49–51.
- Chang C., Gershwin M.E. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34(5):357–74.
- Bataille P., Chasset F., Monfort J-B., De Risi-Pugliese T., Soria A., Francès C., Barbaud A., Senet P. Cutaneous drug-induced lupus erythematosus: Clinical and immunological characteristics and update on new associated drugs. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(4):211–220.
- Araujo-Fernandez S., Ahijon-Lana M., Isenberg D.A. Drug-induced lupus: including antitumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus*. 2014;23:545–553.
- Dalle Vedove C., Simon J.C., Girolomoni G.J. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(12):889–97. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08000
- Shakoor N., Michalska M., Harris C.A., Block J.A. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet*. 2002;359(9306):579–80.
- Williams V.L., Cohen P.R. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011;50(5):619–25.
- Prete M., Marquès L. Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):18–30. doi: 10.1016/j.ad.2012.09.007
- Hidetaka Kuroda, Kentaro Taniguchi, Shota Tsukimoto, Uno Imaizumi, Motohiro Komaki, Takuro Sanuki. Carbamazepine-Induced Systemic Lupus Erythematosus in a Patient With Idiopathic Trigeminal Neuralgia: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(10):e47009. doi: 10.7759/cureus.47009
- Batra J., Kaur S., Kaushal S., Singh A. Lamotrigine-induced Systemic Lupus Erythematosus: A Diagnostic Dilemma. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(6):445–447.
- Aghigh Haydari, Feridoun Sabzi, Samsam Dabiri Alireza Poormotaabed. Drug-Induced by Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Recurrent Pericardial Effusion After Mitral Valve Repair. *Acta Med Iran*. 2017;55(9):597–601.
- Bataille P., Lebrun-Vignes B., Tubach F., Aroux-Pavard M., Philibert C., Chasset F. Proton Pump Inhibitors Associated With Drug-Induced Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2022;158(10):1208–1210. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2421
- Rubin R.L. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):361–78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089
- Vale E.C.S.D., Garcia L.C. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2023;98(3):355–372. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.005
- Vaglio A., Grayson P.C., Fenaroli P., Gianfreda D., Boccaletti V., Ghiggeri G.M., Moroni G. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17(9):912–918.
- Kretz-Rommel A., Rubin R.L. Disruption of positive selection of thymocytes causing autoimmunity. *Nat Med*. 2000;6(3):298–305.
- Yung R.L., Richardson B.C. Drug-Induced lupus mechanisms. *Systemic lupus erythematosus*. 5th Edition. Elsevier. 2011;385–404.
- Williams D.P., Pirmohamed M., Naisbitt D.J., et al. Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000;58(1):207–16.
- He Y., Sawalha A.H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490–497.
- Ummusen Kaya Akca, Seher Sener, Ezgi Deniz Batu, Zeynep Balik, Ozge Basaran, Yelda Bilginer, Seza Ozen. Drug-induced lupus erythematosus in childhood: Case-based review. *Lupus*. 2024;33(7):737–748. doi: 10.1177/09612033241245078



Щавелева М.В.✉, Сачек М.М.

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

Государственное регулирование как основной механизм обеспечения доступности медицинского обслуживания населения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: msachek@rambler.ru

Резюме

Авторами рассмотрена система нормативных правовых актов Республики Беларусь, направленная на реализацию одного из основных принципов государственной политики в области здравоохранения – обеспечение доступности медицинского обслуживания.

Ключевые слова: доступность, медицинское обслуживание, медицинская помощь

Schaveleva M.✉, Sacheck M.

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

State Regulation as the Main Mechanism for Ensuring the Availability of Medical Service for the Population

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: msachek@rambler.ru

Abstract

The authors consider the system of regulatory legal acts of the Republic of Belarus aimed at the implementation of one of the basic principles of state policy in the field of healthcare – ensuring the availability of medical service.

Keywords: accessibility, medical service, medical care



Республика Беларусь занимает 84-е место в мире по площади территории и 97-е – по численности населения; по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь на 01.01.2025, население республики составило 9 109 280 человек. В общей структуре населения преобладают женщины – 53,9%. Доля трудоспособного населения составляет 58,4%; на долю лиц старше трудоспособного возраста приходится 24,6%; моложе трудоспособного возраста – только 17%. Еще одной особенностью населения республики является высокий уровень урбанизации – 78,9% населения проживает в городской местности; 21,1% – в сельской. При этом распределение сельского населения является неравномерным. Регион, где в структуре населения представлено больше всего сельских жителей, – пристоличная Минская область (при общей численности населения 1 996 630 человек 45,4% проживает в сельской местности). Наиболее урбанизированным, кроме столицы, является самый малочисленный регион республики – Могилевская область (при общей численности населения 971 365 человек только 18,3% жителей проживает в сельской местности) [1]. Представленные особенности половозрастной структуры населения, а также особенности его расселения актуализируют значимость проблемы обеспечения доступности медицинского обслуживания населения нашей страны.

Именно нормативное правовое регулирование со стороны государства превращает доступность медицинского обслуживания из «декларации о намерениях» в действующую категорию отечественного здравоохранения.

В соответствии с Законом Республики Беларусь «О нормативных правовых актах» (Закон о НПА): «законодательство – система нормативных правовых актов, характеризующаяся их внутренней согласованностью, иерархией и обеспечивающая правовое регулирование общественных отношений» [2, статья 3]. Законодательство нашей страны представлено следующими НПА: Конституция Республики Беларусь; решения, принятые республиканским референдумом; законы Республики Беларусь; декреты, указы Президента Республики Беларусь; постановления Совета Министров Республики Беларусь; постановления Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь; постановления Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь; нормативные правовые акты Верховного Суда Республики Беларусь, Генеральной прокуратуры, нормотворческих органов, подчиненных (подотчетных) Президенту Республики Беларусь; нормативные правовые акты министерств, иных республиканских органов государственного управления; … технические нормативные правовые акты.

В состав законодательства входят решения Всебелорусского народного собрания, принятые по вопросам, предусмотренным пунктами 1, 2, 8 и 11 статьи 89³ Конституции Республики Беларусь [2].

Вопрос доступности медицинского обслуживания населения нашел свое отражение в значительной части из перечисленных НПА.

Так, часть вторая статьи 45 Конституции Республики Беларусь определяет «Государство создает условия доступного для всех граждан медицинского обслуживания» [3]. Референдум 2022 года дал новое звучание первой части статьи 45 Конституции: «Гражданам Республики Беларусь гарантируется право на охрану здоровья, включая бесплатное лечение за счет государственных средств в порядке, установленном законом. Граждане заботятся о сохранении собственного здоровья». Появление понятия «бесплатное лечение за счет государственных средств»

еще раз подтвердило законность существования государственного социального заказа в области здравоохранения для оказания медико-социальной помощи населению с привлечением индивидуальных предпринимателей, негосударственных организаций здравоохранения, негосударственных некоммерческих организаций к оказанию и повышению доступности этого вида медицинской помощи (МП) населению за счет средств бюджета.

Законом Республики Беларусь «О здравоохранении» (далее – Закон; гл. 2) четко определено, как проходит государственное регулирование в области здравоохранения. Статья 8 определяет, что Президент Республики Беларусь определяет государственную политику и осуществляет иное государственное регулирование в области здравоохранения; Совет Министров Республики Беларусь в области здравоохранения обеспечивает проведение единой государственной политики; Министерство здравоохранения эту единую государственную политику проводит. Таким образом, каждый из субъектов регулирования государственной политики выполняет свои полномочия по обеспечению доступности медицинского обслуживания населения, закрепленного Законом как один из основных принципов государственной политики в области здравоохранения [4]. Важным нормативным правовым актом в обеспечении передачи полномочий Министерству здравоохранения в области государственного регулирования является постановление Совета Министров Республики Беларусь от 28.10.2014 № 1446 «О вопросах Министерства здравоохранения Республики Беларусь» [5].

Статьей 4 Закона определено, как обеспечивается право граждан на доступное медицинское обслуживание: предоставлением бесплатной МП за счет государственных средств на основании государственных минимальных социальных стандартов (ГМСС) в области здравоохранения в государственных учреждениях здравоохранения (УЗ), в университетских клиниках; предоставлением МП в организациях здравоохранения различной формы собственности и у индивидуальных предпринимателей; доступностью лекарственных средств; осуществлением мер по санитарно-эпидемиологическому благополучию населения; доступностью медицинских экспертиз [4]. Нормы о ГМСС в области здравоохранения опираются на Закон Республики Беларусь от 11.11.1999 № 322-З «О государственных минимальных социальных стандартах» [6] и соответствующие постановления Совета Министров. Аналогичная ситуация складывается и с другими направлениями, обеспечивающими доступное медицинское обслуживание.

В республике в течение 2012–2024 гг. действовал Указ Президента Республики Беларусь от 16.04.2012 № 177 «О некоторых вопросах подготовки врачей-специалистов в клинической ординатуре» (далее – Указ) [7]. Действие Указа было направлено на совершенствование профессиональной подготовки врачей-специалистов и обеспечение их социальной поддержки. Клиническая ординатура не является образовательной деятельностью, следовательно, на нее не могли распространяться после его принятия нормы Кодекса Республики Беларусь «Об образовании» с его гарантиями социальной поддержки обучающихся. Вместе с тем по мере увеличения продолжительности жизни населения, накопления у него различных заболеваний, развития специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи потребность населения в данных видах помощи постоянно увеличивается. Последние не могут быть оказаны без должно подготовленных специалистов. Появление



данного Указа стало отражением реализации еще одного направления деятельности по реализации доступности медицинского обслуживания наших граждан. В дальнейшем в связи с внесением соответствующих изменений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» рассматриваемый Указ утратил силу.

Особое место в нормативном правовом регулировании доступности медицинского обслуживания населения играют нормативные правовые акты Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Среди них актуальными остаются нормативные правовые акты, которые были приняты в 2000-х гг.: приказы Министерства здравоохранения, регламентирующие объемы оказания медицинской помощи за счет средств бюджета; постановление от 16.08.2023 № 117 [8], регламентирующее порядок оказания медицинской помощи; постановление от 07.10.2025 № 137 [9], регламентирующее порядок информирования населения об оказании медицинской помощи и направлении пациентов для получения медицинской помощи. Особую роль в обеспечении доступного медицинского обслуживания граждан нашей страны играют клинические протоколы – технические НПА, разрабатываемые на принципах научной обоснованности, целесообразности, четкости и измеримости; единой структуры и последовательности изложения; простоты изложения; прозрачности; универсальности; достижимости запланированного результата [2, 10].

Таким образом, даже краткий обзор НПА свидетельствует о выполненном большом объеме работы в области государственного регулирования, направленного на обеспечение доступности медицинского обслуживания населения нашей страны.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://www.belstat.gov.by/>
2. *On regulatory legal acts: Law of the Republic of Belarus of July 17, 2018 No. 130-3.* <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=H11800130>
3. *Constitution of the Republic of Belarus: with amendments and additions adopted at the republican referendums of November 24, 1996, October 17, 2004 and February 27, 2022. Minsk: National Center of Legislation and Legal Information of the Republic of Belarus, 2022; 80 p.*
4. *On healthcare: Law of the Republic of Belarus of June 18, 1993 No. 2435-XII.* Access mode: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>
5. *On issues of the Ministry of Health of the Republic of Belarus: Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated October 28, 2011, No. 1446.* Access mode: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C21101446>
6. *On state minimum social standards: Law of the Republic of Belarus of November 11, 1999 No. 322-3.* Access mode: <https://pravo.by/document/?guid=39618&p0=H19900322>
7. *On some issues of training medical specialists in clinical residency: Decree of the President of the Republic of Belarus of April 16, 2012, No. 177.* Access mode: <https://president.gov.by/ru/documents/ukaz-177-ot-16-aprelja-2012-g-1508>
8. *On the procedure for providing medical care: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 16, 2023, No. 117.* Access mode: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340418>
9. *On the procedure for informing the population about the provision of medical care and referring patients for medical care: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated October 7, 2025, No. 137.* Access mode: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22543981>
10. *On the procedure for developing clinical protocols: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 20, 2021, No. 117.* Access mode: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BC%D0%97_2021_53.pdf

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, межстрочный 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):

І. 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 I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

ІІ. Информация об авторе (авторах)

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

ІІІ. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация 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.

ІV. 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 аннотации не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общезвестных), 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 подрисуночные подписи. Подрисуночная 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.

ПРИ ОСЛАБЛЕННОМ ИММУНИТЕТЕ И ЧАСТЫХ ИНФЕКЦИЯХ



ГРОПРИНОСИН®

для поддержки иммунитета

в качестве дополнительной терапии у лиц с ослабленным иммунитетом
при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

На правах рекламы. Курс лечения 5-14 дней. Противопоказан в период беременности. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные или побочные реакции.
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.