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

РЕЦЕПТ

2026, том 29, № 5

International Scientific–Practical Journal for General Practitioners and Family Doctors

Prescription

2026 Volume 29 Number 5



Карл Дейссерот

Питер Хегеманн

Георг Нагель



В начале 2000-х годов Петер Хегеман и Георг Нагель занимались сугубо биологическим вопросом: как одна растительная клетка ориентируется в воде с помощью света. Их открытие дало инструмент, решивший главную методологическую проблему нейрофизиологии. Карл Дейссерот соединил физиологию растений, молекулярную генетику и оптику, превратив теоретические знания в универсальную прикладную технологию. Оптогенетика перевела изучение мозга на новый уровень точности. Она позволила исследователям разбирать многокомпонентные сети головного мозга на составляющие элементы и управлять ими в режиме реального времени.
Нобелевская премия 2026 года.

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

9 771993 488007

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Сорбифер Дурулес



СОХРАНИ БАЛАНС

Профилактика
Дефицита Железа
1 таб 1 раз в сутки[1]

НОВИНКА
100
таблеток

СОРБИФЕР™ ДУРУЛЕС®

- 100 мг элементарного железа (Fe^{2+})
- 60 мг витамина С
- технология Durules®
- упаковка №100



100 таблеток соответствуют продолжительности полного профилактического курса*

С октября 2026 в аптеках Беларуси

* Согласно Клиническому протоколу МЗ Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с железодефицитной анемией». Актуальная версия доступна на сайте МЗ РБ: hupiZ/minzdravgovby

Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению ЛС Сорбифер Дурулес 50таб, 30таб, согласованной с МЗ РБ 31.05.2019 РУ 4055/99/04/07/09/14/19, бессрочно, приведено в соответствие с требованиями ЕАЭС 29.12.2025 ЛП-№000080-ГП-BY, ЛС Сорбифер Дурулес 100таб- ЕАЭС 29.12.2025 ЛП-№000080-ГП-BY. ЛС отпускаются по рецепту.
Рекламный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата создания 08.07.2026

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. При беременности в назначенных дозах применение разрешено. Реклама.

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

EGIS

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2026, том 29, № 5 **2026 Volume 29 Number 5**

Основан в 1998 г. Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

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

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

Редакция:
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель директора В.А. Глушук
Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман
Технический редактор Нужин Д.В.

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

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «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: 23.10.2026
Формат 70x100 $^{1}/_{16}$ (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 500 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

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

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of informationof 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.
Deputy director V. Glushuk
Head of advertising and marketing department M. Koval
Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman
Technical editor Nuzhyn D.

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

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv 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 23.10.2026
Format 70x100 $^{1}/_{16}$ (165x240 mm)
Litho
Circulation is 1 500 copies
Order № .....

Printed in printing house

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

Давидовская Е. И., кандидат медицинских наук, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; 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 государственный медицинский университет (Витебск)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2026, том 29, № 5 **2026 Volume 29 Number 5**

Основан в 1998 г. 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. Авторемзавод, 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 «Криэйтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

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

Подписано в печать: 23.10.2026
Дата выхода в свет: 30.10.2026
Тираж 3000 экз.
Заказ № .....
Формат 70x100 $^{1}/_{16}$ (165x240 мм)
Печать офсетная
+16

Отпечатано в типографии
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

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 No. 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 "Krieitiv 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 23.10.2026
Release date 30.10.2026
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", 2026

Editor-in-chief

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

Deputy Editor-in-chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Peer-Reviewed Edition
The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.
The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.
Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.
Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.
Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.



Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

Проблема полипрагмазии остается актуальной в современной медицинской практике, она сопряжена с серьезными клиническими, экономическими и социальными последствиями.

22 октября 2026 г. в УЗ «4-я ГКБ имени Н.Е. Савченко» кафедра клинической фармакологии УО «БГМУ» и ОМО «Клиническая фармакология и терапия» организовали и провели республиканскую школу с международным участием «Клинико-фармакологические инструменты борьбы с полипрагмазией».

Согласно определению экспертов ВОЗ: «Рациональное использование ЛС соответствует четырем основным принципам: пациенты принимают ЛС надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, соответствующих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени, и по наименьшей цене для пациентов и общества в целом» (World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva: WHO; 1985).

Однако нерациональное, а подчас потенциально опасное применение лекарственных препаратов продолжает оставаться серьезной проблемой современной медицины. Это связано как с ростом числа зарегистрированных лекарственных препаратов, появлением новых групп препаратов с принципиально разными механизмами действия, активным продвижением лекарств фармацевтическим бизнесом, так и требованиями внедрения новых клинических рекомендаций, методов и протоколов диагностики и лечения пациентов, основанных на принципах доказательности, которые содержат рекомендации по применению комплексной терапии с использованием нескольких препаратов по одному показанию. Нарастает проблема самолечения в связи с доступностью безрецептурного отпуска рецептурных лекарственных препаратов, увлечением БАДами. Пациенты могут принимать безрецептурные препараты и биодобавки параллельно с назначенными врачом лекарствами.

Вызывает серьезную озабоченность недостаточная компетентность врачей в области рационального выбора и применения лекарственных средств, особенно у пожилых пациентов, несогласованность медикаментозной терапии между разными специалистами, отсутствие преемственности между стационарным и амбулаторным этапами лечения. Сегодня крайне актуальны исследования межлекарственных взаимодействий, т. к. одновременный прием нескольких препаратов повышает вероятность изменений фармакокинетики

и фармакодинамики лекарств, снижает эффективность лечения. Например, взаимодействие варфарина с НПВП повышает риск желудочно-кишечных кровотечений в 3–5 раз.

Риск развития серьезных нежелательных лекарственных реакций возрастает с увеличением количества принимаемых лекарств: при одновременном приеме 2–3 препаратов он составляет около 39%, 4–5 – около 88%, 6–7 – почти 100%. От 17 до 23% назначаемых комбинаций лекарственных средств могут быть потенциально опасны, а в трети случаев – привести к летальным исходам, особенно у пациентов с полиморбидностью и у пожилых. Высока частота развития нежелательных лекарственных реакций, приводящих к инвалидизации или даже смерти, которые в некоторых странах выходят на 4–5-е место среди всех причин.

Существует понятие «особые уязвимые категории пациентов» – дети, женщины в периоды беременности и кормления грудью, пожилые лица.

Так, многие препараты, назначаемые детям, не подвергались полноценным клиническим исследованиям на этой возрастной группе. Дозы часто «экстраполируют» от взрослых, а незрелость ферментных систем ребенка повышает риск осложнений. Для многих лекарств отсутствуют также и доказательные данные об эффективности и безопасности при беременности и в период кормления грудью.

Среди посетителей аптек лица старшего возраста составляют около 60%, а частота ошибок при приеме лекарств пожилыми людьми достигает 70%. Риск развития серьезных нежелательных реакций у лиц старше 65 лет – в 1,5–2 раза выше, чем у молодых, у пациентов 70–79-летнего возраста лекарственная патология развивается в 7 раз чаще, чем у лиц 20–29 лет. Данных доказательной медицины по фармакотерапии у пожилых пациентов недостаточно, большинство имеющихся данных рандомизированных клинических исследований с оценкой фармакокинетики и фармакодинамики касаются «молодых пожилых» (до 75 лет). С возрастом постепенно снижается функция почек и печени, что замедляет метаболизм и выведение препаратов, а возрастные изменения в организме усиливают чувствительность к лекарствам. Когнитивные нарушения, затрудняющие понимание рекомендаций врача, и, как следствие, снижение приверженности терапии, низкая обучаемость пациентов; социальные факторы (одиночество, финансовые ограничения) и сопутствующие заболевания (нарушения слуха, зрения, двигательные расстройства) усугубляют проблему. Полипрагмазия может способствовать развитию когнитивных нарушений,

падений и других осложнений. Часто у пожилых людей встречается «фармакомания» – привычка принимать определенные препараты, которые могут быть совершенно неэффективны или потенциально опасны.

И, наконец, полипрагмазия приводит к значительному увеличению финансовых расходов как на лечение основных заболеваний, так и на коррекцию развившихся осложнений терапии. Для решения данной проблемы необходимы персонализированные подходы к фармакотерапии, которая подразумевает использование клинико-фармакологических технологий (определение биомаркеров, фармакогенетические и фармакотранскриптомные тесты), выявляющих индивидуальные особенности пациентов для снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций.

В 2018 году международная группа по сокращению ненадлежащего использования лекарств и полипрагмазии (IGRIMUP) разработала рекомендации по снижению нерационального применения лекарств и полипрагмазии Position Statement and 10 Recommendations for Action. Они были созданы с целью борьбы с нерациональным использованием лекарств (IMUP – Inappropriate Medication Use and Polypharmacy) и полипрагмазией – чрезмерным назначением лекарственных средств, которое повышает риск побочных эффектов, нежелательных реакций и снижает эффективность лечения (Drugs Aging (2018) 35:575–587. https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2). IGRIMUP была создана в 2009 году на симпозиуме Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, а официально сформирована на конгрессе в Сеуле в 2013 году. В группу входят представители различных дисциплин из более чем 26 стран.

Ключевые аспекты рекомендаций IGRIMUP:

- Краеугольный камень позиции – понимание, что при назначении лекарств для многих пациентов, особенно пожилых, принцип «меньше – лучше» должен учитываться, если нет четких доказательств определенной или значимой пользы.
- Акцент на депрескрайбинге – систематическом пересмотре и отмене ненужных, неэффективных или вредных лекарств, а также добавлении пропущенных полезных препаратов. Депрескрайбинг рассматривается как важный инструмент управления полипрагмазией и улучшения результатов лечения.
- Приоритизация назначений на основе целесообразности – использование не только ограничительных списков препаратов, но и прекращение назначения потенциально несоответствующих лекарств.
- Необходимость междисциплинарного сотрудничества и координации глобальных усилий для решения проблемы.

- Разработка инструментов для оценки способности к лечению и бремени терапии при мультиморбидности, а также для обнаружения и управления нежелательными реакциями лекарств.

Рекомендации предназначены не только для ведения пожилых пациентов, но и для субпопуляции мультиморбидных пациентов или с ограниченной продолжительностью жизни.

Глобальная стратегия к решению проблемы полипрагмазии требует системного подхода к управлению рисками, совершенствованию клинических рекомендаций, повышению компетентности врачей и развитию систем координации медицинской помощи. Необходимо внедрение в реальную клиническую практику действенных инструментов для минимизации полипрагмазии, например ограничительных перечней (критерии Бирса, STOPP/START), методов анализа каждого назначения лекарственных средств (индекс рациональности, шкала антихолинергической нагрузки).

Общепринятого универсального определения термина «полипрагмазия» не существует. В русскоязычных источниках определяется как одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованно, назначение пациенту большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация, и традиционно, но, как правило, ошибочно считают полипрагмазией назначение пациенту 5 ЛС и более. В зарубежной литературе встречается термин «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly – много и pharmacy – лекарство). А в научных публикациях насчитывается более 24 определений термина «полипрагмазия». Наиболее оптимальным представляется определение в Медицинском словаре Дорланда (Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers) полипрагмазии двумя пунктами: 1) сочетанное назначение множества лекарственных средств и 2) назначение излишнего ЛС (например, препарата, не показанного при данной патологии, с недоказанной эффективностью или дублирующего назначения).

В настоящее время разработаны инструменты анализа и контроля назначений лекарственных препаратов:

1. Ограничительные списки, которые позволяют выявлять нерациональные (или непоказанные) назначения (potentially inappropriate medications) – критерии Бирса.
2. Комбинированные перечни, позволяющие наряду с поиском нерациональных назначений выявлять «упущенные» назначения (prescribing omissions) – STOPP/START критерии и система (перечень) FORTA.

3. Перечни, позволяющие оценить рациональность назначений в целом и/или риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – индекс рациональности лекарственных назначений (Medication Appropriateness Index, MAI) и шкалу антихолинергической нагрузки ACB.
4. Инструмент для систематического и проактивного анализа процессов, в рамках которых может возникнуть риск нанесения вреда пациенту или персоналу – анализ потенциальных отказов и их последствий (FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), разработан Institute for Healthcare Improvement. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) Tool. Boston, MA.

Цели применения анализа потенциальных отказов и их последствий (FMEA – Failure Mode and Effects Analysis) при назначении лекарств:

- идентификация и оценка нежелательных последствий – выявление всех возможных нежелательных исходов, которые могут возникнуть в процессе назначения и применения лекарств;
- определение критичности и приоритетности мер – оценка тяжести последствий, вероятности возникновения отказов и возможности их обнаружения, чтобы сосредоточить усилия на наиболее рискованных участках;
- разработка предупреждающих и корректирующих действий – мероприятий по устранению причин отказов, снижению их вероятности или тяжести последствий;
- повышение надежности и безопасности лекарственной терапии.

Этапы проведения FMEA-анализа для лекарственной терапии:

- формирование мультидисциплинарной рабочей группы;
- определение процесса – прослеживают весь путь лекарственного препарата от момента назначения врачом до получения пациентом и разбивают процесс на этапы;
- выявление потенциальных ошибок для каждого этапа;
- оценка рисков – для каждого типа ошибок рассчитывают индекс RNP (Risk Priority Number) по трем параметрам: частота возникновения, тяжесть последствий для пациента и вероятность обнаружения ошибки;
- изучение предшествующих процессов – чтобы предусмотреть меры по предотвращению ошибок;
- разработка планов предупреждающих действий для ошибок высокого риска, в которые могут

входить корректирующие действия, обучение персонала, мониторинг «слабого звена» (например, в течение 6 месяцев).

Необходимо тщательное выявление потенциальных ошибок для каждого этапа. Для каждого этапа анализируют возможные ошибки, например:

- перепутывание препаратов из-за схожести упаковок или названий;
- неправильная дозировка; выдача препарата в неправильной форме или в неправильное время; выдача неправильному пациенту;
- ошибка при введении препарата (неправильная скорость, метод введения и т. д.).

Таким образом, FMEA – это систематический метод оценки процессов с целью выявления возможных ошибок, их причин и последствий, а также определения мер по снижению рисков. В контексте назначения лекарств FMEA позволяет проанализировать этапы процесса назначения, применения лекарств, выявить потенциальные ошибки и оценить их влияние на безопасность пациентов и качество лечения.

Целью республиканской школы «Клинико-фармакологические инструменты борьбы с полипрагмазией» являлось обсуждение наиболее значимых аспектов полипрагмазии и персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов, новых инструментов и технологий преодоления полипрагмазии (критерии Бирса, индекс рациональности лекарственных назначений (Medication Appropriateness Index, MAI), шкала антихолинергической нагрузки, STOPP/START критерии и система (перечень) FORTA, FMEA, депрескрайбинг) на основании внедрения в реальную клиническую практику клинико-фармакологических технологий (определение биомаркеров, фармакогенетические и фармакотранскриптомные тесты, выявляющие индивидуальные особенности пациентов, терапевтический лекарственный мониторинг). В следующих номерах журнала «Рецепт» планируется публикация ряда докладов, прозвучавших на республиканской школе «Клинико-фармакологические инструменты борьбы с полипрагмазией».

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Для записей



Торговое название: Ваксигрип®, сплит-вакцина для профилактики гриппа трехвалентная инактивированная
Производитель и Держатель РУ: Санофи Винтроп Индустрия, Франция
Группировочное название: сплит-вакцина для профилактики гриппа трехвалентная инактивированная
Действующее вещество: вирусы гриппа, культивированные на куриных эмбрионах, инактивированные, расщепленные, штаммов H1N1, H3N2, линии B
Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза.
Упаковка/форма выпуска: предварительно заполненный шприц (стекло I типа) с закрепленной иглой и наконечником поршня (эластомер: бромбутил) в закрытой ячейковой упаковке или в картонном вкладыше. По 1 закрытой ячейковой упаковке или по 1 шприцу в картонном вкладыше с листком-вкладышем в картонную пачку.
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ): J07BB02
Показания к применению:
Специфическая профилактика гриппа, вызываемого двумя подтипами вируса гриппа A и типом вируса гриппа B, входящими в состав вакцины.
Вакцина Ваксигрип® показана для:
- активной иммунизации взрослых, включая беременных женщин, и детей с 6-месячного возраста,
- пассивной защиты детей с рождения и до 6-месячного возраста за счет вакцинации беременных женщин.

Дозировка: по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа (H1N1, H3N2, линии B)
Режим дозирования:
Взрослые: одна доза 0,5 мл.
Дети:
Дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет: одна доза 0,5 мл.
Детям младше 9 лет, которые ранее не были вакцинированы, должны пройти ревакцинацию второй дозой 0,5 мл с интервалом не менее 4 недель.
Младенцы в возрасте до 6 месяцев: данные о безопасности и эффективности применения препарата Ваксигрип® (для активной иммунизации) отсутствуют.
Пассивная иммунизация: одна доза 0,5 мл, введенная в период беременности, может защитить младенцев от рождение до возраста младше 6 месяцев (см. разделы 4.4, 4.6 и 5.1).
Способ применения:
Вакцина вводится предпочтительно внутримышечно, хотя также может вводиться подкожно.
Рекомендуемые области введения:
дети в возрасте от 6 до 35 месяцев включительно – переднебоковая поверхность бедра или область дельтовидной мышцы при наличии достаточной мышечной массы;
дети с 36 месяцев и старше, взрослые – область дельтовидной мышцы.
Срок годности: 1 год
Условия хранения: Хранить в холодильнике (2–8 °C) в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.
Держатель РУ: Санофи Винтроп Индустрия, Франция. РУ: №11440 от 17.11.2025г.

1. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) Ваксигрип® №10014-2025 от 17.11.2025 г. (Регистрационное удостоверение №11440).
2. Frobert O, Gotberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Circulation. 2021;144(18):1476-1484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042
3. Omer SB, Clark DR, Madhi SA, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2020;8:597-608. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30479-5

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.
АО «Санофи Россия»: 125375, Москва, ул. Тверская, 22; Телефон/Факс (495) 721-14-00 / 721-14-11
MAT-BY-2600016-1.0-11/2026

sanofi

Оригинальные исследования

Позднякова А.С., Суркова Л.К., Кроткова Е.Н., Рузанов Д.Ю., Будник О.А., Бобрукевич Е.Л., Малютина Ю.А., Протько Е.Д., Глинская Т.Н., Готовко Ю.В.
Организационные аспекты выявления и профилактического лечения туберкулезной инфекции у взрослых из групп риска по заболеванию туберкулезом 563

Лескова Н.Ю., Акулёнок А.В., Лесков Н.Е.
Роль комбинаций, содержащих внутривенный фосфомицин, в борьбе с инфекциями, вызванными полирезистентной Klebsiella pneumoniae 572

Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Кроткова Е.Н., Солодовникова В.В., Скрягина Е.М.
Оценка безопасности и переносимости 6-, 9-, 18-месячных режимов лечения, а также анализ прогностических факторов развития серьезных нежелательных явлений у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь 584

Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Кроткова Е.Н., Солодовникова В.В., Аржакова А.В., Куцко М.А., Скрягина Е.М.
Оценка эффективности 6-, 9-, ≥18-месячных режимов лечения и анализ прогностических факторов неблагоприятного исхода лечения у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь 605

Суркова Л.К., Будник О.А., Протько Е.Д., Давидовская Е.И., Богуш Л.С., Голайдо М.М., Зозуля П.И.
Прогностическое значение уровня сывороточного биомаркера Krebs von den Lungen 6 (KL-6) при интерстициальных заболеваниях легких 625

Масько М.В.
Клиническое течение, иммунологические маркеры и лечение ревматоидного артрита у пациентов пожилого возраста 634

Обзоры. Лекции

Адаменко Е.И.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в Республике Беларусь: современная клиническая практика и перспективы оптимизации кислотосупрессивной терапии 646

Мацкевич С.А., Пархомец М.И.
Лекарственно-индуцированные поражения почек и мочевыводящих путей 656

Ниткин Д.М., Громыко В.Н.
Актуальные аспекты хронической болезни почек 664

Гиль И.Г., Святская Е.Ф., Клименкова А.С.
Стандартизация подхода к скринингу и ведению пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде цереброваскулярной патологии 671

Original Research

Pozdniakova A., Surkova L., Krotkova E., Ruzanov D., Budnik O., Bobrukevich E., Malyutina Y., Pratsko E., Glinskaya T., Gotovko Y.
Organizational Aspects of Screening and Preventive Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults at Risk of Developing Tuberculosis Disease 564

Leskova N., Akulenok A., Leskov N.
The Role of Combinations Containing Intravenous Fosfomycin in Combating Infections Caused by Multidrug-Resistant Klebsiella Pneumoniae 573

Yatskevich N., Gurbanova E., Krotkova E., Solodovnikova V., Skrahina A.
Assessment of the Safety and Tolerability of 6-, 9-, and 18-Month Treatment Regimens and Analysis of Prognostic Factors for Serious Adverse Events in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus 585

Yatskevich N., Gurbanova E., Krotkova E., Solodovnikova V., Arzhakova N., Kutsko M., Skrahina A.
Assessment of the Effectiveness of 6-, 9-, and ≥18-Month Treatment Regimens and Analysis of Prognostic Factors for Unfavourable Treatment Outcomes in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus 606

Surkova L., Budnik O., Pratsko L., Davidovskaya E., Bogush L., Golaido M., Zozulya P.
Prognostic Value of the Serum Biomarker Krebs von den Lungen 6 (KL-6) in Interstitial Lung Diseases 626

Masko M.
Clinical Course, Immunological Markers and Treatment of Rheumatoid Arthritis in Elderly Patients in Real-Time Clinical Practice 635

Reviews and Lectures

Adamenko E.
Gastroesophageal Reflux Disease in the Republic of Belarus: Current Clinical Practice and Prospects for Optimizing Acid-Suppressive Therapy 647

Matskevich S., Parkhomets M.
Drug-Induced Kidney and Urinary Tract Lesions 656

Nitkin D., Gromyko V.
Current Aspects of Chronic Kidney Disease 664

Hil I., Svyatskaya E., Klimiankova A.
Standardization of the Approach to Screening and Management of Patients with Neurogenic Dysphagia in the Acute Phase of Cerebrovascular Pathology 672

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.003
УДК 616-002.5-07-084

Позднякова А.С.[2], Суркова Л.К.[1], Кроткова Е.Н.[1], Рузанов Д.Ю.[1], Будник О.А.[1], Бобрукевич Е.Л.[1], Малютина Ю.А.[2], Протько Е.Д.[1]✉, Глинская Т.Н.[1], Готовко Ю.В.[3]
[1] Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь
[2] Минский клинический центр фтизиопульмонологии, Минск, Беларусь
[3] 5-я городская детская поликлиника, Минск, Беларусь

Организационные аспекты выявления и профилактического лечения туберкулезной инфекции у взрослых из групп риска по заболеванию туберкулезом

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, анализ материала – Позднякова А.С., Суркова Л.К., Кроткова Е.Н., Рузанов Д.Ю., Глинская Т.Н.; сбор информации и обработка материала – Будник О.А., Бобрукевич Е.Л., Малютина Ю.А., Протько Е.Д., Готовко Ю.В.; написание текста – Позднякова А.С.; редактирование текста – Кроткова Е.Н., Рузанов Д.Ю., Глинская Т.Н.

Подана: 05.09.2026
Принята: 15.10.2026
Контакты: lizaveta.protko@gmail.com

Резюме

Цель. Определить полноту охвата тестированием и особенности туберкулезной инфекции и функционального состояния иммунной системы в группах риска среди взрослого населения.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 123 амбулаторных карт взрослых лиц из групп риска, взятых под диспансерное наблюдение по латентной туберкулезной инфекции в течение 2022–2025 гг., из них превентивное лечение проведено у 93 пациентов.
Результаты. Основными группами для систематического скрининга и профилактического лечения туберкулезной инфекции являлись взрослые лица, живущие с ВИЧ, контакты с пациентами с легочным туберкулезом, пациенты с ревматической и онкологической патологией и коморбидностью.
Охват профилактическим лечением взрослых с туберкулезной инфекцией среди групп риска составил 78%. Среди лиц с низкой приверженностью к профилактическому лечению преобладали пенсионеры с сердечно-сосудистой и онкологической патологией. Выявлены иммунологические особенности латентной туберкулезной инфекции.
Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, группы риска, взрослые, гемодиагностика туберкулеза, превентивное лечение

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Pozdniakova A.[2], Surkova L.[1], Krotkova E.[1], Ruzanov D.[1], Budnik O.[1], Bobrukevich E.[1], Malyutina Y.[2], Pratsko E.[1]✉, Glinskaya T.[1], Gotovko Y.[3]
[1] Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus
[2] Minsk Clinical Center of Phthisiopulmonology, Minsk, Belarus
[3] 5th City Children's Polyclinic, Minsk, Belarus

Organizational Aspects of Screening and Preventive Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults at Risk of Developing Tuberculosis Disease

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept, study design, and material analysis – Pozdniakova A., Surkova L., Krotkova E., Ruzanov D., Glinskaya T.; information collection and material processing – Budnik O., Bobrukevich E., Malyutina Y., Pratsko E., Gotovko Y.; text writing – Pozdniakova A.; text editing – Krotkova E., Ruzanov D., Glinskaya T.

Submitted: 05.09.2026
Accepted: 15.10.2026
Contacts: lizaveta.protko@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the completeness of testing coverage and the characteristics of tuberculosis infection and the functional state of the immune system in risk groups among the adult population.
Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of 123 outpatient records of adults from risk groups placed under dispensary observation for latent tuberculosis infection during 2022–2025; of these, preventive treatment was administered to 93 patients.
Results. The main groups for systematic screening and preventive treatment of tuberculosis infection were adults living with HIV, contacts of patients with pulmonary tuberculosis, patients with rheumatic and oncological pathology, and comorbidity.
Coverage with preventive treatment of adults with tuberculosis infection among risk groups was 78%. Among individuals with low adherence to preventive treatment, pensioners with cardiovascular and oncological pathology predominated. Immunological features of latent tuberculosis infection were identified.
Keywords: latent tuberculosis infection, risk groups, adults, immunodiagnostics of tuberculosis, preventive treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ) использовался для определения состояния стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов Mycobacterium tuberculosis, при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений активной формы туберкулеза [1, 2]. Распространенность латентной туберкулезной инфекции в мире очень вариабельна и колеблется от 10 до 50% в разных странах мира [3]. Инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) сопровождается иммунобиологической перестройкой организма и переходом

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

микобактерий туберкулеза в стадию персистирования дормантных форм МБТ. Однако у 10% лиц с ЛТИ сохраняется способность МБТ к репликации и переходу в стадию активной метаболизирующейся инфекции, что приводит к начинающему, а затем субклиническому и активному туберкулезу [Zellweger J.P. et al., 2020], в 5% случаях – в первые 2 года после инфицирования МБТ и в 5% – в последующие годы жизни инфицированного. Наличие медицинских и социальных факторов риска существенно увеличивает вероятность развития у лиц с ЛТИ активных форм туберкулеза. Лица с ЛТИ являются основным резервуаром активного туберкулеза. Одной из причин развития туберкулеза у взрослых с ЛТИ является снижение общей резистентности организма под влиянием интеркуррентных заболеваний. Хронические неспецифические заболевания бронхолегочной системы характеризуются снижением неспецифической резистентности респираторного тракта, что может являться фактором риска, способствующим развитию заболевания туберкулезом у лиц с ЛТИ [4–6].

Очень важным для контроля за латентной туберкулезной инфекцией является определение критериев прогнозирования развития активного туберкулеза. При репликации МБТ у лиц с туберкулезной инфекцией создаются условия гиперсенсибилизации организма, что может проявляться гиперергическими иммунологическими кожными и положительными лабораторными тестами. ВОЗ указывает на важную роль химиопрофилактического лечения в предупреждении развития заболевания туберкулезом у лиц с ЛТИ из групп риска по заболеванию туберкулезом [2]. В настоящее время повышение качества выявления лиц, инфицированных M. tuberculosis, среди групп высокого риска населения по заболеванию туберкулезом и проведение эффективного профилактического лечения являются одними из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом [7–9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить полноту охвата тестирования и методы выявления ЛТИ в группах риска по заболеванию туберкулезом среди взрослого населения, состоявших на диспансерном наблюдении в противотуберкулезных организациях республики в 2022–2025 гг., определить основные особенности ЛТИ и Т-клеточного иммунного ответа, диагностическую эффективность специфических иммунологических тестов у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились взрослые с ЛТИ. Проведен ретроспективный анализ данных статистической ведомственной отчетности числа взрослых лиц с ЛТИ, состоящих на диспансерном учете за период 2022–2025 гг.

Проанализированы 123 амбулаторные карты взрослых из групп риска, инфицированных M. tuberculosis, с учетом возрастных особенностей, коморбидности, иммунологической реактивности с анализом Т-клеточного иммунного ответа (n=36) и степени выраженности ответа на иммунологические диагностические тесты. Инфицирование МБТ определяли с использованием двух иммунологических тестов: in vivo – кожного теста с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного – Диаскинтеста (ДСТ) и лабораторного теста in vitro, основанного на высвобождении гамма-интерферона – квантиферонового теста (QuantiFeron-TB Gold PLUS, Qiagen, Германия). Статистическую обработку материала проводили

с использованием программы Statistica 10.0, использовали 95% ДИ, критерий Колмогорова – Смирнова, непараметрические методы – U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса, критерий Вальда – Вольфовица. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Беларусь за последние годы отмечается положительная динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу. В то же время распространенность множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ как среди впервые выявленных, так и ранее леченных пациентов остается на высоком уровне (рис. 1, 2), что не может не повлиять на распространенность туберкулезной инфекции.

По данным статистической отчетности отмечена тенденция к увеличению численности и значительная их вариабельность среди взрослых лиц, инфицированных M. tuberculosis, в целом по республике и в отдельных регионах (г. Минск, Минская область, Могилевская область). В то же время не все группы риска были охвачены тестированием на ЛТИ и общее число лиц остается стабильно низким в Брестской, Витебской, Гродненской областях (рис. 3).

Проспективный анализ взятых на диспансерный учет 123 взрослых с ЛТИ в 2025 г. позволил установить преобладание лиц в возрасте от 40 до 50 лет – 34,2% (42/123) (95% ДИ 25,8–42,6). Лица пенсионного возраста старше 60 лет составляли 29,3% (36/123) (95% ДИ 21,3–37,3) без разницы по полу (мужчин – 64 и женщин – 59 человек). Среди взятых на учет с ЛТИ преобладали городские жители 87,0% (107/123) (95% ДИ 81,1–92,9).

Среди работающих лиц с ЛТИ доля работающих пенсионеров составила 20% (15 чел.), а неработающих – 28% (35 чел.) и 14% (17 чел.) – это была асоциальная категория лиц.

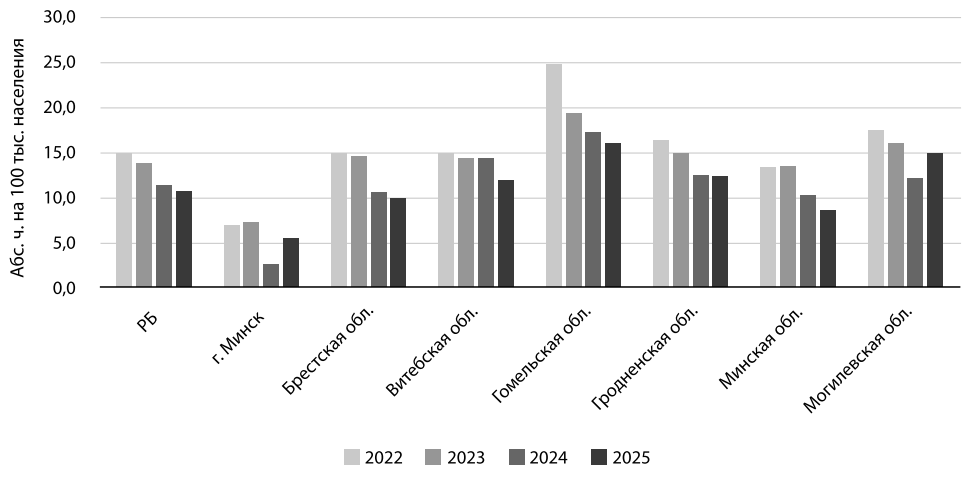


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом (все формы) среди населения в возрасте 18 лет и старше (абс. ч.)
Fig. 1. Tuberculosis incidence (all forms) among the population aged 18 years and older (absolute number)

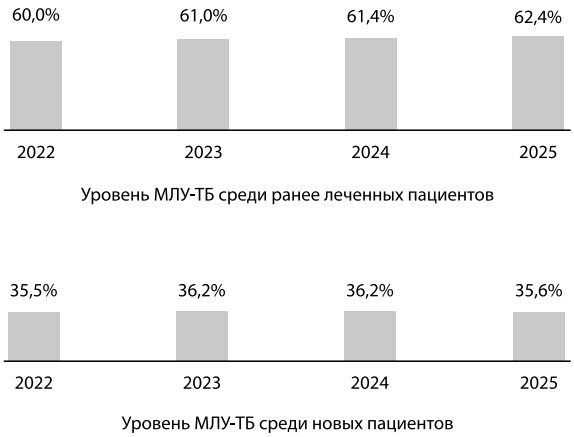


Рис. 2. Уровни МЛУ-ТБ (%) среди впервые выявленных и ранее леченных случаев по данным регистра
Fig. 2. Levels of MDR-TB (%) among newly detected and previously treated cases according to the registry data

Группы медицинского и эпидемиологического риска у взрослых лиц с туберкулезной инфекцией представлены в табл. 1.

Среди взрослых лиц с ЛТИ преобладают ЛЖВ – 28,4% (35/123) (95% ДИ 20,4–36,4), лица с ревматологическими заболеваниями – 18,0% (22/123) (95% ДИ 11,2–24,8) и онкологическими заболеваниями – 17,0% (21/123) (95% ДИ 10,4–23,6), контакты

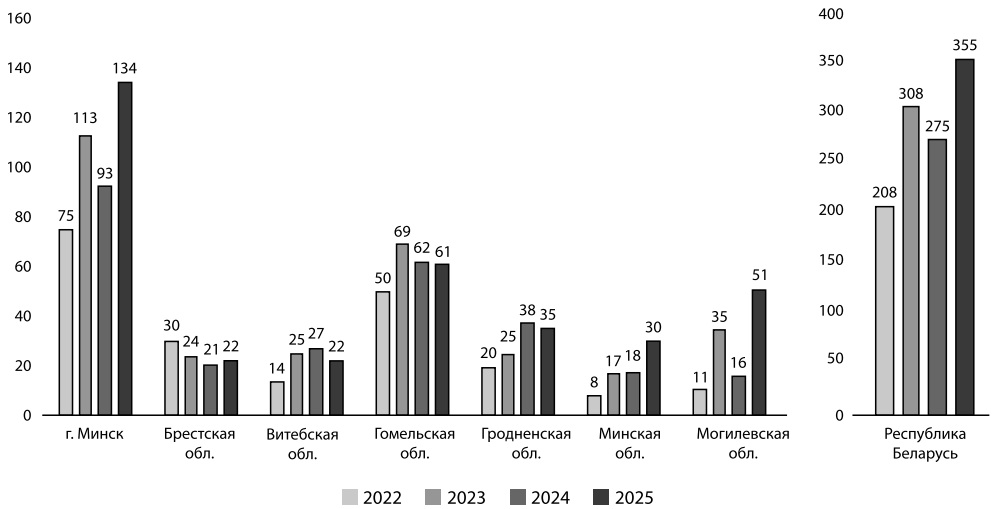


Рис. 3. Численность лиц с латентной туберкулезной инфекцией из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, находящихся на диспансерном наблюдении в период 2022–2025 гг. (абс. ч.)
Fig. 3. The number of individuals with latent tuberculosis infection from high-risk groups for tuberculosis, who are under dispensary observation during the period 2022–2025 (absolute number)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Группы риска у взрослых лиц с туберкулезной инфекцией (n=123)
Table 1
Risk groups in adults with tuberculosis infection (n=123)

Группа риска	Абс. ч.	%; 95% ДИ	p
ЛЖВ	35	28,4; 20,4–36,4	p1–2 0,0289
Контакты с пациентами с туберкулезом	21	17,0; 10,4–23,6	p1–3 0,0492
Ревматологические заболевания	22	18,0; 11,2–24,8	p1–4 0,0289
Онкологические заболевания	21	17,0; 10,4–23,6	
ХНЗЛ	11	9,0; 3,9–14,1	
Другие	13	10,6; 5,2–16,0	

с пациентами с активным туберкулезом составили 17,0% (21/123) (95% ДИ 10,4–23,6). Не выделены социальные группы риска, пациенты с ХПН, находящиеся на гемодиализе, пациенты, готовящиеся к трансплантации органов и систем, лица, получающие иммуносупрессивную терапию.

Коморбидность была выявлена в 19,5% случаев (24/123) (95% ДИ 12,5–26,5) с преобладанием среди обследованных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 41,7% (10/24) (95% ДИ 32,9–50,4).

При сравнительным анализе Т-клеточного иммунитета у взрослых лиц с ЛТИ и пациентов с активным туберкулезом (n=36) было установлено, что течение ЛТИ сопровождалось снижением количества и активности натуральных киллеров (CD3–CD16+CD56+CD45+) и увеличением NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+CD45+) по сравнению с референсным значением. Отмечалось изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с изменением количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+CD45+). Ниже референсных значений было содержание и В-лимфоцитов (CD19+CD45+) (табл. 2).

Сравнительный анализ иммунного ответа на МБТ при ЛТИ и развитии активного туберкулеза (ТБ) установил, что развитие активного туберкулезного процесса в легких сопровождалось усугублением клеточного дисбаланса с повышением абсолютного количества общих Т-лимфоцитов (CD3+CD45+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+CD45+), значительным увеличением натуральных киллеров-NK-клеток (CD3–CD16+CD56+CD45+) и NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+CD45), имеющих признаки как Т-клеток, так и натуральных киллеров. Отмечалось дальнейшее снижение содержания В-лимфоцитов (CD19+CD45+).

Инфицирование МБТ характеризуется специфической сенсибилизацией организма, выявляемой по гиперчувствительности замедленного типа с помощью иммунологического кожного диагностического теста (ДСТ). Оценка кожной реакции на ДСТ проводилась у 104 взрослых с ЛТИ. Гиперергический ответ (15 мм и более) на ДСТ был установлен у 62,5% (65/104) (95% ДИ 53,2–71,8), а положительный ответ (папула размером до 15 мм) – у 29,8% (31/104) (95% ДИ 53,19–71,8). Таким образом, доля лиц с положительным и гиперергическим ответом на ДСТ составила 92,3% (96/104) (95% ДИ 87,2–97,4), отрицательная реакция на ДСТ была зарегистрирована только у 7,7% (8/104) (95% ДИ 2,6–12,8) лиц с ЛТИ.

При сравнительной оценке результатов кожного ДСТ и лабораторного квантиферонового теста у 27 лиц с ЛТИ было установлено, что положительный ответ

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Показатели Т-клеточного иммунного ответа на МБТ у лиц с латентной туберкулезной инфекцией и с активным туберкулезом
Table 2
Indicators of the T-cell immune response to MBT in individuals with latent tuberculosis infection and with active tuberculosis

Показатели	CD3+ CD45+, абс. ч.	CD19+ CD45+, абс. ч.	CD3+CD4+ CD45+, абс. ч.	CD3+CD8+ CD45+, абс. ч.	CD3+CD16+ CD56+CD45+, абс. ч.	CD3– CD16+CD56+ CD45+, абс. ч.	CD3+CD38+ CD45+, абс. ч.	CD3+HLA-DR+CD45+, абс. ч.	CD4/CD8
ТБ (n=18)	1771,1± 124,2	145,3±16,9	990,2±109,4	588,5±67,2	724,7±127,3	244,9±47,3	743,7±73,1	345,4±51,7	2,12±0,33
ЛТИ (n=18)	1552,2± 110,8	172,6±19,5	977,6±70,2	460,4±45,7	360,02±70,1	156,9±25,9	479,5±32,7	312,4±49,5	2,29±0,18
Референсное значение	1100 – 1700	200–400	700–1100	500–900	60–270	200–400	500–1250	100–300	1–1,5
P		0,0111****	0,0111****	0,01113****	0,0156*	<0,025**	0,0106*		
					<0,01**	0,0506***	0,0396***		
					0,01113****	0,0111****			

Примечания: * U-критерий Манна – Уитни; ** критерий Колмогорова – Смирнова; *** критерий Краскела – Уоллиса; **** критерий Вальда – Вольфовица.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

на квантифероновый тест у 92,5% (25/27) (95% ДИ 82,6–102,4) совпадает с положительной реакцией на ДСТ и у 7,4% (2/27) (95% ДИ –2,5–17,3) при положительном квантифероновом тесте реакция на ДСТ была отрицательной.

Всем обследованным взрослым с ЛТИ из групп риска по заболеванию туберкулезом с положительными иммунологическими тестами было назначено химиопрофилактическое лечение по разным схемам, рекомендованным ВОЗ и закрепленным в нормативно-правовой базе Республики Беларусь. Изониазид в сочетании с рифампицином в течение 3 месяцев получали 29,2% пациентов (36/123) (95% ДИ 21,2–37,2), монотерапию изониазидом в течение 6 месяцев – 27,6% (34/123) (95% ДИ 19,7–35,5) и рифапентин с изониазидом (12 доз) – 21,1% (26/123) (95% ДИ 13,9–28,3), 21,9% (27/123) (95% ДИ 14,6–29,2) взрослых отказались от проведения химиопрофилактики (отказ в письменном виде зарегистрирован в карте наблюдения). Среди лиц с ЛТИ, отказавшихся от проведения химиопрофилактики, преобладали пенсионеры старше 60 лет с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Охват профилактическим лечением взрослых лиц с ЛТИ среди групп риска составил 78,0% (96/123) (95% ДИ 70,7–85,3).

По данным статистической ведомственной отчетности и анализа клинического материала взрослых лиц с туберкулезной инфекцией из групп риска, общая численность находящихся на диспансерном наблюдении взрослых лиц в республике остается крайне низкой и стабильной в течение последних трех лет. В систематический скрининг и профилактическое лечение не включены многие группы риска по заболеванию туберкулезом, в связи с чем получить достоверные данные о распространенности туберкулезной инфекции у взрослых лиц в группах риска не представляется возможным. Существующие формы статистической ведомственной отчетности не позволяют оценить эффективность профилактических мероприятий среди групп риска взрослых лиц, на что указывают и другие исследователи [8]. Основными группами для систематического скрининга и профилактического лечения туберкулезной инфекции являлись лица с ВИЧ, контакты с пациентами с туберкулезом, пациенты с ревматологической и онкологической патологией.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ретроспективном анализе статистической ведомственной отчетности установлен недостаточный охват тестированием и профилактическим лечением туберкулезной инфекции у взрослых из групп риска. Отмечается высокий удельный вес гиперергических реакций по пробе с ДСТ, наличие коморбидной патологии, низкая приверженность к профилактическому лечению без оценки ее эффективности.

Установлено, что положительный ответ на квантифероновый тест у 92,5% совпадает с положительной или гиперергической реакцией на ДСТ. Течение ЛТИ характеризуется напряженностью иммунного ответа с активацией NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+CD45) и увеличением активированных Т-клеток (CD3+CD38+CD45+), что, несомненно, носит протективный характер. Ключевыми иммунологическими показателями Т-клеточного иммунитета, которые могут быть использованы в качестве потенциальных иммунологических маркеров перехода латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез, являются NK-клетки (CD3–CD16+CD56+CD45+), NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+CD45) и цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+CD45+), однако иммунные механизмы перехода ЛТИ в активный

туберкулез требуют более детального изучения с оценкой цитокинового профиля и определением иммунологических предикторов развития активного туберкулеза.

Существуют проблемы, связанные с организационными аспектами выявления инфицированных M. tuberculosis, оценкой распространенности инфицирования и проведением профилактического лечения с оценкой ее эффективности. Одним из путей в решении организационно-методических аспектов проблемы ЛТИ в республике являются: приоритизация групп риска по заболеванию туберкулезом, внедрение новых технологий медицинской профилактики туберкулеза, определение предикторов прогнозирования развития активного туберкулеза у инфицированных МБТ лиц, разработка критериев оценки эффективности проводимого профилактического лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Guidelines for the management of patients with latent tuberculosis infection* [site]. World Health Organization; 2015. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908?ysclid=mup5aezc9q189002347 (In Russ.).
2. *Updated consolidated guidelines on programmatic management of latent tuberculosis infection* [site]. World Health Organization; 2018. Available at: https://iris.who.int/items/2205db2c-e03c-416c-a3ef-b2f4033668a3 (In Russ.).
3. *Global tuberculosis report 2015* [site]. WHO; 2015. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565059?ysclid=mup59f2v1767087657.
4. Lysov A.V., Mordyk A.V., Plekhanova A.V. *Immunity and immunocorrection in tuberculosis.* Omsk: OmGMA; 2007. 92 p. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Plekhanova M.A. *Immunopathogenesis, immunological diagnostics, approaches to immunocorrection in tuberculosis: teaching manual.* Omsk: OmGMA; 2011. 131 p. (In Russ.)
6. Brodin P. New approaches to the study of immune responses in humans. *Human Genetics.* 2020;139:795–799. DOI: 10.1007/s00439-020-02129-3
7. Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Istomina E.V., et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in institutions of various profiles and formation of a risk group for tuberculosis. *Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment.* 2019;19(3):178–184. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-3-178-184 (In Russ.)
8. Felker I.G., Pavlenok I.V., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. Latent tuberculosis infection among children and adults in regions with high tuberculosis prevalence. *Tuberculosis and lung diseases.* 2023;101(1):34–40. (In Russ.)
9. Baronova O.D., Smerdin S.V., Tusheva I.A., et al. Detection of latent tuberculosis infection and active tuberculosis among adults from risk groups in the Moscow region. Medical Council.2025;19(20):99–108. DOI: 10.21518/ms2025-385 (In Russ.)

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.004

Лескова Н.Ю.[1, 2]✉, Акулёнок А.В.[1], Лесков Н.Е.[1]
[1] Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь
[2] Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Роль комбинаций, содержащих внутривенный фосфомицин, в борьбе с инфекциями, вызванными полирезистентной Klebsiella pneumoniae

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Лескова Н.Ю.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Акулёнок А.В.; сбор материала – Лесков Н.Е.

Подана: 01.09.2026
Принята: 07.10.2026
Контакты: natasha.lesckova@yandex.ru

Резюме

Введение. Внутривенный фосфомицин является ценным вариантом в качестве препарата-партнера в комбинации против критических и высокоприоритетных полирезистентных бактерий.
Цель. Изучить эффективность внутривенного введения фосфомицина в составе комбинированной терапии трудноизлечимых инфекций, вызванных полирезистентной Klebsiella pneumoniae (Kp), а также факторы, связанные с внутригоспитальной летальностью.
Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование взрослых пациентов с осложненными инфекциями дыхательной системы, брюшной полости, сепсисом, вызванными Kp, в Витебской областной клинической больнице в 2025 г.
Результаты. Выборка включила 16 пациентов (68,75% мужчин, возраст – 63,5 года) с нозокомиальной пневмонией (37,5% пациентов), сепсисом (37,5%), инфекцией органов брюшной полости, осложненной перитонитом (25%). Выделили 7 панрезистентных изолятов и 9 экстремально резистентных изолятов Kp, 4 изолята Acinetobacter baumannii. Пациенты чаще всего получали фосфомицин (81,25% пациентов), карбапенемы (75%), колистин (62,5%), фторхинолоны (56,25%), тигециклин (43,75%). Медианная суточная доза / время внутривенной инфузии колистина 9 млн ЕД / 120 мин., фосфомицина – 18 г / 180 мин., тигециклина – 0,1 г / 60 мин. Продолжительность стационарного лечения – 39 дней, в отделении интенсивной терапии – 10 дней. Летальный исход зафиксирован в 31,25% случаев. У 76,9% пациентов применение фосфомицинсодержащих комбинаций АМП привело к благоприятному клиническому исходу (отношение шансов 0,15 (95% ДИ 0,01–2,29), p=0,17). Прием фосфомицина сопровождался повышением скорости клубочковой фильтрации. Факторы, ассоциированные с летальным исходом: сепсис; развитие септического шока, ДВС-синдрома, тяжелой дыхательной недостаточности; гипотензия, анемия, тенденция к лимфопении и тромбоцитопении; гипопротеинемия; азотемия; выделение панрезистентной Kp и Acinetobacter baumannii; доза фосфомицина ≤12 г и время внутривенной инфузии фосфомицина за сутки ≤90 мин.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Заключение. Высокодозное (от 16 до 24 г/сут) применение фосфомицина в виде пролонгированных внутривенных инфузий (не менее 180 мин/сут) в составе комбинаций с карбапенемами, колистином, тигециклином сопровождалось улучшением выживаемости пациентов с инфекцией, вызванной полирезистентной Kp.
Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, перитонит, сепсис, полирезистентная Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, карбапенемы, колистин, фосфомицин, тигециклин, эффективность, выживаемость

Leskova N.[1, 2]✉, Akulenok A.[1], Leskov N.[1]
[1] Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus
[2] Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

The Role of Combinations Containing Intravenous Fosfomycin in Combating Infections Caused by Multidrug-Resistant Klebsiella Pneumoniae

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Leskova N. – developing the study concept and design, analyzing data, and writing the article; Akulenok A. – developing the study concept and design, analyzing data, writing and editing the article; Leskov N. – analyzing data.

Submitted: 01.09.2026
Accepted: 07.10.2026
Contacts: natasha.lesckova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Intravenous fosfomycin is a valuable option as a «partner drug» in combination regimens against critical and high-priority multidrug-resistant bacteria.
Purpose. To evaluate the efficacy of intravenous fosfomycin as part of combination therapy for difficult-to-treat infections caused by multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae (Kp) and to identify factors associated with in-hospital mortality.
Materials and methods. A single-center, retrospective study of adult patients with complicated respiratory tract infections, intra-abdominal infections, and sepsis caused by Kp, conducted at the Vitebsk Regional Clinical Hospital in 2025.
Results. The study cohort comprised 16 patients (68.75% male; mean age 63.5 years) with nosocomial pneumonia (37.5%), sepsis (37.5%), or complicated intra-abdominal infection with peritonitis (25%). 7 pan-resistant and 9 extensively drug-resistant Kp isolates were identified, along with 4 Acinetobacter baumannii isolates. The most frequently administered agents were fosfomycin (81.25%), carbapenems (75%), colistin (62.5%), fluoroquinolones (56.25%), and tigecycline (43.75%). Median daily doses and intravenous infusion times were as follows: colistin, 9 million IU/120 min; fosfomycin, 18 g/180 min; and tigecycline, 0.1 g/60 min. The median duration of hospitalization was 39 days, with 10 days spent in the intensive care unit. A fatal outcome occurred in 31.25% of cases. In 76.9% of patients, the use of fosfomycin-containing antimicrobial combinations resulted in a favorable clinical outcome (odds ratio 0.15; 95% CI 0.01–2.29; p=0.17). Fosfomycin administration was associated with an increase in the glomerular filtration rate. Factors associated with a fatal outcome included sepsis; the development of septic shock,

disseminated intravascular coagulation, or severe respiratory failure; and hypotension, anemia, and a tendency toward lymphopenia and thrombocytopenia; hypoproteinemia; azotemia; isolation of pan-resistant Kp and Acinetobacter baumannii; fosfomycin dose ≤12 g and daily intravenous fosfomycin infusion time ≤90 minutes.

Conclusion. High-dose (16–24 g/day) fosfomycin administration via prolonged intravenous infusions (at least 180 minutes/day) in combination with carbapenems, colistin, or tigecycline was associated with improved survival in patients with infections caused by multidrug-resistant Kp.

Keywords: nosocomial pneumonia, peritonitis, sepsis, multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, carbapenems, colistin, fosfomycin, tigecycline, efficacy, survival

■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечен экспоненциальный рост числа полирезистентных микроорганизмов, особенно грамотрицательных бактерий [1, 2]. При этом число связанных с карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями смертей выросло с 619 тыс. в 1990 г. до 1,03 млн в 2021 г. [3]. К сожалению, наилучшие методы лечения пациентов с серьезными инфекциями, вызванными полирезистентными грамотрицательными бактериями, остаются спорными и плохо определенными [4, 5].

Наблюдается выраженный дефицит новых антимикробных препаратов (АМП), и новые брендированные АМП в основном представляют собой модификации существующих классов или комбинации, направленные на борьбу со специфическими механизмами резистентности [6]. При этом благодаря широкому спектру действия, высокой синергической и аддитивной активности в сочетании с различными классами АМП, особенно с β-лактамами, полимиксинами, аминогликозидами, фторхинолонами, фосфомицин для внутривенного введения (далее – фосфомицин) признан ценным вариантом в качестве препарата-партнера в комбинации против критических и высокоприоритетных полирезистентных бактерий, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк, гликопептидрезистентные энтерококки и карбапенемрезистентные и продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра энтеробактерии [7–10].

Благодаря уникальному одноэтапному механизму действия фосфомицина (он необратимо блокирует активный центр бактериальной фосфоенолпируват-трансферазы MurA, препятствуя образованию предшественника пептидогликана, что приводит к разрушению стенки бактерий, а также уменьшает количество пенициллинсвязывающих белков) перекрестная резистентность с другими классами АМП неизвестна [11, 12].

Кроме необратимого бактерицидного эффекта, фосфомицин обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Фосфомицин усиливает бактерицидную способность нейтрофилов и макрофагов через стимуляцию фагоцитоза, индукцию образования активных форм кислорода и формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек [13]. В экспериментальных моделях фосфомицин влиял на продукцию иммуноглобулинов В-клетками и цитокинов Т-клетками, а также способствовал регенерации тканей за счет стимуляции ангиогенеза [14].

Важно отметить, что при лечении большинства тяжелых бактериальных инфекций, включая вызванные продуцентами металло-β-лактамаз энтеробактериями, рекомендуется не использовать монотерапию фосфомицином [15]. Внутривенное введение фосфомицина в комбинированной терапии пациентов с трудноизлечимыми бактериальными инфекциями, вызванными полирезистентными бактериями, показало аналогичную или в некоторых исследованиях лучшую эффективность (клиническое и микробиологическое излечение) по сравнению с комбинациями АМП, не содержащими фосфомицин [16]. Современные клинические рекомендации и мнения экспертов подчеркивают значимое место внутривенного фосфомицина в алгоритмах антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными патогенами [4, 5, 17]. Данные реальной клинической практики показывают, что внутривенный фосфомицин в основном используется в комбинированной терапии в качестве эмпирического лечения, в качестве таргетной терапии (первой или второй линии) или в качестве терапии спасения при инфекциях, вызванных трудноизлечимыми полирезистентными бактериями [18–20].

В ранее проведенном ретроспективном сравнительном исследовании нами подтверждена клиническая синергия комбинации фосфомицина с другими АМП, включая варианты успешного лечения пациентов с сепсисом и/или нозокомиальной пневмонией, у которых были выделены панрезистентные (к карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам, колистину, тигециклину, фосфомицину) изоляты Klebsiella pneumoniae (Kp) [21]. Однако с учетом небольшого размера (n=8) и гетерогенности данной выборки не удалось определить прогностическую роль факторов, включая модальности фосфомицинсодержащих комбинаций, ассоциированных с выживаемостью пациентов с инфекцией, вызванной полирезистентной Kp.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность внутривенного введения фосфомицина в составе комбинированной терапии трудноизлечимых инфекций, вызванных полирезистентной Klebsiella pneumoniae, а также факторы, связанные с внутригоспитальной летальностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое ретроспективное открытое наблюдательное исследование, в основу которого был положен анализ медицинских карт стационарных пациентов, находившихся на лечении в профильных отделениях (реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), пульмонологическое, гнойной хирургии) учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в 2025 г.

Применены следующие критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше; соответствие диагностическим критериям осложненных инфекций дыхательной системы, брюшной полости, сепсиса; наличие полирезистентных изолятов Kp, выделенных в диагностически значимых количествах из мокроты, отделяемого из дренажей, крови; применение АМП в течение не менее 72 часов.

Оценены структура основного заболевания, осложнений и коморбидной патологии, клинико-лабораторные данные пациентов в динамике лечения (артериальное

давление (АД), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), суточная доза АМП, режим назначения, продолжительность внутривенной инфузии за сутки, срок введения АМП, клинические исходы.

Данные о проведенном с помощью анализатора микробиологического BD Phoenix M50 (USA) исследовании биологического материала (кровь, моча, мокрота, отделяемое из дренажей) включали сведения о выделенных изолятах Кр и их чувствительности к β-лактамным АМП, аминогликозидам, фторхинолонам и препаратам резерва (колистин, тигециклин, фосфомицин, цефтазидим/авибактам) согласно стандартам Европейского комитета по тестированию восприимчивости к АМП (EUCAST, версия 15.0) [22].

Первичная конечная точка включила клинический исход пациентов: благоприятный в виде разрешения исходных признаков и симптомов инфекционного заболевания или неблагоприятный (развитие летального исхода).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Бельгия). Количественные данные представлены в виде абсолютных значений, медианы с указанием интерквартильного размаха (Q25–Q75). Использован метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0{,}05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения сформирована выборка из 16 пациентов (11 (68,75%) мужчин и 5 (31,25%) женщин), медиана возраста – 63,5 (59–70,5) года. Основное заболевание было представлено инфекцией нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония у 6 (37,5%) пациентов), сепсисом (6 (37,5%) пациентов), органов брюшной полости, осложненной гнойным распространенным перитонитом (4 (25%) пациента). Сочетание инфекций различной локализации (пневмония + сепсис) выявлено у 5 (31,25%) пациентов. У 4/4 (100%) пациентов с инфекцией органов брюшной полости выполнен контроль источника инфекции в течение 24–48 часов от момента поступления.

Отмечено развитие следующих осложнений: септического шока (2 (12,5%) пациента), ДВС-синдрома (3 (18,75%) пациента), острого повреждения почек (3 (18,75%) пациента), печеночной недостаточности (3 (18,75%) пациента), отека легких (1 (6,25%) пациент), дыхательной недостаточности II–III степени (5 (31,25%) пациентов), ателектаза легких (2 (12,5%) пациента), острой левожелудочковой недостаточности (1 (6,25%) пациент), декомпенсации хронической сердечной недостаточности (6 (37,5%) пациентов).

Медиана индекса коморбидности Charlson равна 4 баллам (от 2 до 7). Коморбидная патология включала артериальную гипертензию (11 (68,75%) пациентов), ишемическую болезнь сердца (11 (68,75% пациентов), хроническую сердечную недостаточность I–III функционального класса (NYHA) (8 (50%) пациентов), хроническую болезнь почек 2–3а стадии (5 (31,25%) пациентов), хроническую обструктивную болезнь легких (4 (25%) пациента), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки (4 (25%) пациента), гепатит (3 (18,75%) пациента), сахарный диабет (2 (12,5%) пациента), онкологические заболевания в анамнезе (2 (12,5%) пациента).

В ходе анализа чувствительности к АМП in vitro выявлено, что 7 выделенных изолятов Кр устойчивы к карбапенемам и всем 4 протестированным АМП резерва (панрезистентные), а 9 экстремально резистентных изолятов сохраняли чувствительность к одному АМП (к тигециклину – 5 изолятов, колистину – 4 изолята). У 4 (25%) пациентов с сепсисом дополнительно выделен карбапенемрезистентный Acinetobacter baumannii, чувствительный к колистину.

В среднем пациенты получали 3 (от 2 до 4) комбинации АМП, представленные карбапенемами (меропенем, дорипенем – 12 (75%) пациентов), β-лактамами / ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам – 5 (31,25%) пациентов), фосфомицином (13 (81,25%) пациентов), полимиксинами (колистин – 10 (62,5%) пациентов), глицилциклинами (тигециклин – 7 (43,75%) пациентов), фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин – 9 (56,25%) пациентов), оксазолидинонами (линезолид – 6 (37,5%) пациентов), макролидами (кларитромицин – 2 (12,5%) пациента).

В первой линии терапии доминировали комбинации карбапенем + фторхинолон (4 (25%) пациента), карбапенем + фосфомицин (4 (25%) пациента), линезолид + карбапенем или макролид (3 (18,75%) пациента), во второй линии – комбинации карбапенем + колистин + фосфомицин (4 (25%) пациента), колистин + тигециклин + фосфомицин (3 (18,75%) пациента), β-лактам / ингибитор β-лактамаз + тигециклин (2 (12,5%) пациента). Старт антимикробной терапии во всех случаях перевода в ОРИТ отмечен в течение первого часа с момента поступления.

Режим дозирования АМП в целом соответствовал инструкции по медицинскому применению соответствующих АМП, медианная суточная доза колистина составила 9 млн ЕД (от 6 до 9 млн ЕД), назначенных в 2 приема, фосфомицина – 18 г (от 12 до 18 г) в 3 приема, тигециклина – 0,1 г в 2 приема. Медианное время внутривенной инфузии колистина, фосфомицина и тигециклина за сутки составило 120 (от 60 до 120), 180 (от 90 до 180) и 60 (от 60 до 120) мин. соответственно. Продолжительность применения колистина, фосфомицина и тигециклина составила 5,5 (от 4,5 до 14,5), 12 (от 10 до 15) и 6,5 (от 5 до 11) дня соответственно.

Медиана продолжительности стационарного лечения составила 39 (от 16 до 49) дней, медиана нахождения 12 (75%) пациентов в ОРИТ – 10 (от 1 до 18) дней.

Благоприятный исход зарегистрирован у 11 (68,75%) пациентов, неблагоприятный – у 5 (31,25%). У большинства пациентов применение фосфомицина в составе комбинаций АМП в качестве терапии спасения привело к благоприятному клиническому исходу (выжило 10/13 (76,9%) пациентов, отношение шансов 0,15 (95% ДИ 0,01–2,29), p=0,17).

В группе неблагоприятного исхода все 5 из 5 пациентов находились в ОРИТ, основное заболевание представлено сепсисом (4 из 5 пациентов) и нозокомиальной пневмонией (1 из 5 пациентов), осложнения – дыхательной недостаточностью III степени, септическим шоком, ДВС-синдромом (3 из 5, 2 из 5, 2 из 5 пациентов соответственно). У 4 из 5 пациентов выделена панрезистентная Кр, у 3 из 5 пациентов – сочетание Кр и Acinetobacter baumannii. В первой линии терапии преобладали комбинации карбапенем + макролид (2 из 5 пациентов) и карбапенем + фторхинолон (2 из 5 пациентов), во второй – колистин + карбапенем (2 из 5 пациентов), колистин + фторхинолон (1 из 5 пациентов), колистин + фосфомицин (1 из 5 пациентов), карбапенем + тигециклин (1 из 5 пациентов).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Определены факторы, статистически значимо ($p<0,05$) ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода:

- сепсис в качестве основного диагноза;
- развитие осложнений (комбинированная точка «септический шок + ДВС-синдром + дыхательная недостаточность III степени»);
- параметры гемодинамики, отражающие наличие гипотензии (АД ≤115/60 мм рт. ст.);
- показатели общего анализа крови, отражающие развитие анемии (уровень гемоглобина ≤91 г/л), тенденции к лимфопении (лимфоциты ≤21%), уменьшению числа тромбоцитов (≤260×10^9/л), сдвигу формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы >5%);
- показатели биохимического анализа крови, отражающие развитие гипопротеинемии (уровень общего белка ≤60 г/л), азотемии (уровень креатинина >105 мкмоль/л);
- показатели общего анализа мочи, отражающие наличие протеинурии, лейкоцитурии, цилиндрурии;
- коморбидные заболевания (наличие хронической болезни почек);
- выделение панрезистентной Kp и Acinetobacter baumannii;
- модальность применения АМП – суточная доза фосфомицина ≤12 г и время внутривенной инфузии фосфомицина за сутки ≤90 мин.

С помощью регрессионного анализа (метода пропорциональной регрессии рисков Кокса) сформирована многофакторная модель (χ^2=21,67; p=0,0006), определившая те независимые факторы (снижение систолического АД, уровня гемоглобина, выделение панрезистентной Kp, выделение Acinetobacter baumannii, неоптимальная доза фосфомицина), которые сильнее всего влияли на снижение выживаемости пациентов (коэффициенты регрессии равны 32,6; 6,2; 46; 13,7; 7,1 соответственно).

В подгруппе пациентов, получавших фосфомицинсодержащие комбинации (n=13), отмечено среднее, хоть и статистически незначимое, снижение уровня креатинина в сыворотке и, как следствие, повышение скорости клубочковой фильтрации (с 65,9±39,6 до 79,3±35,7 мл/мин/1,73 $м^2$; p=0,2).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Тенденция к снижению уровня креатинина на фоне применения фосфомицина указывает на потенциально благоприятное воздействие на функцию почек, что особенно важно для тяжелобольных пациентов со множественными сопутствующими заболеваниями, функция почек которых часто нарушена. Это наблюдение особенно важно в совокупности с ранее опубликованными данными, указывающими на потенциальное нефропротективное действие фосфомицина [23] и возможность повысить безопасность комбинаций фосфомицина с нефротоксичными АМП (полимиксины, аминогликозиды, гликопептиды) [24]. Этот благоприятный эффект фосфомицина может быть связан с ингибированием высвобождения железа из митохондрий и последующего перекисного окисления липидов в митохондриях коркового слоя почек [25].

Результаты настоящего исследования важно сопоставить с недавно опубликованным промежуточным анализом проспективного неинтервенционного многоцентрового исследования FORTRESS [19]. В это исследование в условиях реальной клинической практики были включены 716 пациентов (средний возраст – 62,8 года),

51,7% из которых были пациентами ОРИТ. Наиболее частыми показаниями для применения внутривенного фосфомицина были: бактериемия/сепсис (23,6%), осложненные инфекции мочевыводящих путей (18,0%) и инфекции костей и суставов (17,4%), за которыми следовали: нозокомиальная пневмония / вентилятор-ассоциированная пневмония (11,0%), осложненные инфекции кожи и мягких тканей (9,1%), инфекции ЦНС (7,8%) и инфекционный эндокардит (6,4%). Среди выявленных патогенов наиболее распространенными были Staphylococcus aureus (31,4%, включая метициллинрезистентный), Kp (17,2%, включая карбапенемрезистентную у 59 (48,0%) из 123 пациентов), Escherichia coli (14,2%). У 90,2% пациентов фосфомицин применялся в комбинированной терапии в медианной суточной дозе 15 г, средняя продолжительность лечения фосфомицином составляла 13,6 дня (диапазон от 8,1 до 18,1 дня в зависимости от показаний). В целом клинический успех достигнут у 75,3% пациентов, внутрибольничная смертность составила 10,6%, у пациентов с сепсисом / септическим шоком клинический успех был зарегистрирован у 70,8% пациентов.

В нашем исследовании соответственно критериям включения сформирована выборка пациентов с сепсисом, нозокомиальной пневмонией, осложненными инфекциями брюшной полости, у которых выявлены полирезистентная Kp, а также дополнительно Acinetobacter baumannii у 5 (31,25%) пациентов. У 81,25% пациентов фосфомицин применялся в комбинированной терапии в медианной суточной дозе 18 г, средняя продолжительность лечения составила 12 дней. Благоприятный исход достигнут у 68,75% пациентов в общей группе, в подгруппе фосфомицина – у 76,9% пациентов. Важно отметить, что мы обнаружили скорректированное отношение шансов 0,15 с 95% доверительным интервалом 0,01–2,29, что предполагает, что наша выборка, возможно, не обладает достаточной мощностью для выявления статистически значимой разницы. Следовательно, большая выборка могла бы выявить значимый эффект.

Эти результаты в целом сопоставимы с полученными в проекте FORTRESS, однако необходимо учитывать особенность выборки пациентов, включенных в наше исследование (более молодой возраст, преобладание определенных локализаций инфекционного процесса, выделение полирезистентной Kp, включая панрезистентные изоляты) в сравнении с пациентами в FORTRESS. Частота клинического ответа в настоящем исследовании была сопоставима с результатами предыдущих исследований реальной клинической практики, посвященных изучению эффективности фосфомицина при лечении инфекций, вызванных преимущественно полирезистентными грамотрицательными бактериями.

Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в Палермо, фосфомицин применялся у 343 пациентов (63% мужчин, средний возраст – 68 лет, диапазон – 15–95 лет), наиболее часто в комбинации с цефтазидимом/авибактамом (35%), меропенемом (17%) и колистином (14%). Основными показаниями к лечению были инфекции мочевыводящих путей и нозокомиальная пневмония – 19% и 18% случаев соответственно; далее следовали инфекции кожи и мягких тканей, а также сепсис, при этом наиболее частым возбудителем была карбапенемрезистентная Kp. У 66% пациентов отмечено купирование инфекционного процесса и достижение клинической ремиссии [18].

В исследовании [26] 30 пациентов (63,3% мужчин, медиана возраста – 63,5 года) получали внутривенный фосфомицин в течение 48 часов и более для лечения

инфекций (наиболее частой локализацией инфекции были мочевыводящие пути – 56,7% пациентов), вызванных трудноизлечимыми грамотрицательными бактериями (наиболее распространенными возбудителями были Kp и Escherichia coli у 56,7% и 23,3% пациентов соответственно). Большинство пациентов (76%) получали фосфомицин в комбинации с другими АМП. Клиническое улучшение наблюдалось у 22 пациентов (73,3%), 30-дневная летальность от всех причин составила 23,3% (7 случаев), а развитие резистентности к фосфомицину в процессе лечения было зафиксировано у 5 пациентов (16,7%).

В исследовании 94 взрослых пациентов стационара, получавших внутривенно фосфомицин (в монотерапии или в комбинации с другими АМП), определено, что общая частота благоприятного клинического ответа при лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентной Kp, достигла 75,3%. Показатели клинического ответа составили 92,3% при инфекциях мочевыводящих путей, 72,2% при бактериемии и 56,0% при пневмонии. 30-дневная летальность составила 33,0% [27].

В ретроспективном исследовании в университетской больнице третьего уровня оказания медицинской помощи в Ливане установлено, что благоприятный клинический ответ наблюдался у 21/31 (68%) пациента, получавшего внутривенный фосфомицин. В 84% случаев фосфомицин назначался в комбинации с другими АМП, чаще всего с тигециклином. В течение 30 дней после завершения лечения случаев рецидива инфекции зафиксировано не было. В подгруппе инфекций, вызванных резистентными патогенами, частота благоприятного клинического исхода по окончании терапии составила 71% [28].

Несколько других ретроспективных исследований также продемонстрировали преимущество в выживаемости пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми грамотрицательными бактериями, на фоне применения фосфомицинсодержащих комбинаций АМП. В подгрупповом анализе когортного исследования из Италии отмечено значительное снижение риска среди 363 пациентов с инфекциями кровотока, вызванными грамотрицательными бактериями (Kp, Escherichia coli и Pseudomonas aeruginosa у 42%, 28% и 17% пациентов соответственно), у которых оценка по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) превышала 6 или оценка по шкале Питта (Pitt bacteremia) составляла 4 или выше. У 122 (34%) пациентов развился септический шок. Фосфомицин применялся в 98 (27%) случаях в медианной суточной дозе 16 (от 16 до 18) г. Показатели 14-дневной смертности (9% против 20%) и неэффективности лечения (18% против 29%) были лучше при использовании фосфомицинсодержащих комбинаций. Раннее начало применения фосфомицина благоприятно сказывается на клинических исходах. Скорректированный риск 30-дневной смертности был в пользу применения фосфомицина (отношение рисков 0,53, p=0,022) [8].

В другом когортном исследовании участвовали 134 пациента (39% пациентов находились в ОРИТ, 66% с сепсисом или септическим шоком) с бактериемией, вызванной карбапенемрезистентными энтеробактериями (86% Kp, 11,9% Escherichia coli, 2,1% Enterobacter), у которых чаще всего наблюдались гены blaNDM-1, blaOXA-48 или оба. В 23 случаях применялась комбинация на основе фосфомицина. При многофакторном анализе, скорректированном по возрасту, нейтропении и наличию сепсиса, режим лечения на основе фосфомицина оказался фактором снижения 14-дневной смертности [29].

В настоящем исследовании фосфомицин применялся в комбинации с другими АМП, часто β-лактамными антибиотиками, полимиксинами, тигециклином в качестве терапии спасения, медианная суточная доза фосфомицина в данном исследовании составила 18 г, суммарное время внутривенной инфузии – 180 мин. Недавние исследования предоставили полезную информацию для модернизации и оптимизации режимов дозирования фосфомицина. Эффективное дозирование имеет решающее значение для достижения целевых показателей и оптимальных результатов, особенно для тяжелобольных пациентов с инфекциями, вызванными множественно-резистентными штаммами [12]. В нескольких исследованиях фосфомицина для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, сообщалось о суточных дозах в диапазоне 16–24 г [18, 30]. С другой стороны, рекомендуемая дозировка внутривенного фосфомицина для взрослых пациентов с клиренсом креатинина >80 мл/мин составляет от 12 до 24 г/сут, разделенная на 2–3 приема [31]. В нашем исследовании определено, что режим дозирования фосфомицина является фактором, ассоциированным с выживаемостью пациентов: высокодозный режим дозирования (от 16 до 24 г/сут) статистически значимо ($p<0,05$) превосходил низкодозный режим 12 г/сут в аспекте повышения выживаемости.

В исследовании моделирования режимов дозирования методом Монте-Карло с помощью популяционной фармакокинетической однокамерной модели была определена оптимальная доза фосфомицина для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, при минимизации побочных эффектов и с учетом различной функции почек пациентов. Фармакокинетическая модель предложила режим дозирования с почечной коррекцией, используя самую малую дозу, способную обеспечить вероятность достижения целевого эффекта ≥90% в соответствии с пороговыми значениями EUCAST. Было предложено, что у пациентов с нормальной функцией почек (расчетный клиренс креатинина – 91–120 мл/мин) суточная доза фосфомицина 15 г эффективна против Escherichia coli и Kp с минимальной ингибирующей концентрацией ≤32 мг/л [32]. С другой стороны, для тяжелобольных пациентов с улучшением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD ≤90 мл/мин/1,73 м^2) может потребоваться доза 8 г каждые 8 часов (24 г/сут) для оптимизации лечения против полирезистентных патогенов [33].

Продолжительность внутривенной инфузии фосфомицина варьируется в разных исследованиях. В большинстве исследований сообщалось об инфузиях продолжительностью от 30 до 60 минут, а в некоторых – до 3 часов. До сих пор неясно, необходима ли более длительная или более короткая продолжительность антимикробной терапии, особенно для пациентов с осложненными инфекциями [34]. В нашем исследовании показано, что время внутривенной инфузии фосфомицина за сутки ≤90 минут статистически значимо ($p<0,05$) ассоциировано с развитием неблагоприятного исхода. Важным преимуществом является стабильность фосфомицина, продемонстрированная в течение как минимум 24 часов в эластомерных насосах как при 4 °C, так и при 34 °C, что дает возможность введения фосфомицина путем непрерывной инфузии [35].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате одноцентрового ретроспективного открытого наблюдательного исследования пациентов с вызванной полирезистентной Klebsiella pneumoniae осложненной инфекцией дыхательной системы, брюшной полости, сепсисом установлен ряд факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода. С помощью регрессионного анализа вычленены факторы, которые сильнее всего влияли на ухудшение выживаемости пациентов: снижение систолического АД, уровня гемоглобина, выделение панрезистентной Кр и карбапенемрезистентной Acinetobacter baumannii, неоптимальная доза фосфомицина.

Установлено, что высокодозное (от 16 до 24 г/сут) применение фосфомицина в виде пролонгированных внутривенных инфузий (не менее 180 мин/сут) в составе комбинаций с карбапенемами, колистином, тигециклином сопровождалось улучшением выживаемости пациентов, наряду с повышением скорости клубочковой фильтрации. Наши результаты подчеркивают важные аспекты оптимизации фосфомицин-содержащей терапии у пациентов с трудноизлечимыми инфекциями, вызванными полирезистентными патогенами.

Данное исследование имеет некоторые ограничения, такие как его одноцентровой и ретроспективный дизайн. Поскольку это ретроспективное исследование, мы не можем исключить влияния на результаты неучтенных переменных, которые, следовательно, могли оказывать потенциальное воздействие на клинический исход. Небольшой размер выборки являлся дополнительным ограничением, и, как следствие, величина эффекта значимо различающихся переменных была небольшой или средней.

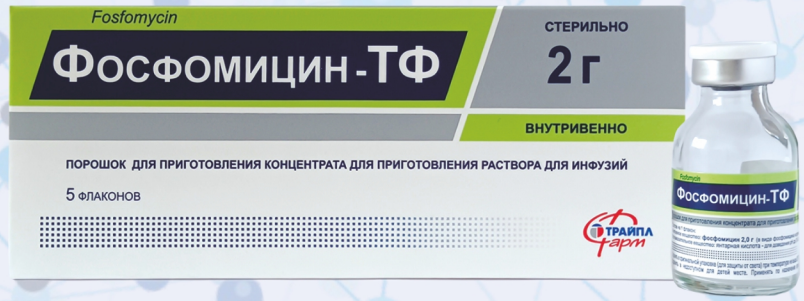
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sati H., Carrara E., Savoldi A., et al. WHO Bacterial Priority Pathogens List Advisory Group. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(9):1033–1043. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00118-5
2. Ho C.S., Wong C.T.H., Aung T.T., et al. Antimicrobial resistance: a concise update. *Lancet Microbe*. 2025;6(1):100947. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.07.010
3. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
4. Paul M., Carrara E., Retamar P., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin. Microbiol. Infect*. 2022;28(4):521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
5. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A., et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2024;Aug 7:ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403
6. Almyroudi M.P., Chang A., Andrianopoulos I., et al. Novel Antibiotics for Gram-Negative Nosocomial Pneumonia. *Antibiotics (Basel).* 2024 Jul 5;13(7):629. doi: 10.3390/antibiotics13070629
7. Antonello R.M., Principe L., Maraolo A.E., et al. Fosfomycin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from In Vitro and In Vivo Studies. *Antibiotics (Basel).* 2020 Aug 10;9(8):500. doi: 10.3390/antibiotics9080500
8. Belati A., Diella L., Bavaro D.F., et al. Intravenous Fosfomycin as Adjunctive Therapy for Gram-Negative Bacteria Bloodstream Infections: A Propensity Score Adjusted Retrospective Cohort Study. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2024 Aug; 64(2):107247. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107247
9. Wu Y., Li J., Qiao F., et al. Overcoming the drug resistance barrier: progress in fosfomycin combination therapy against multidrug-resistant pathogens. *Front Microbiol*. 2025 Nov 18;16:1702881. doi: 10.3389/fmicb.2025.1702881
10. Wohlfarth E., Dinh A., Vrioni G., et al. In Vitro Evaluation of Fosfomycin Combinations Against Metallo-β-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates. *Antibiotics (Basel).* 2025 Dec 10;14(12):1247. doi: 10.3390/antibiotics14121247
11. Dijkmans A.C., Zacarías N.V.O., Burggraaf J., et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2017 Oct 31;6(4):24. doi: 10.3390/antibiotics6040024
12. Dimopoulos G., Koulenti D., Parker S.L., et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(3):201–210. doi: 10.1080/14787210.2019.1573669
13. Shen F., Tang X., Cheng W., et al. Fosfomycin enhances phagocyte-mediated killing of Staphylococcus aureus by extracellular traps and reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2016 Jan 18;6:19262. doi: 10.1038/srep19262

ФОСФОМИЦИН-ТФ (Fosfomycin)

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

НОВАЯ ФОРМУЛА комбинированной терапии полирезистентных инфекций



ЭФФЕКТИВНЫЙ бактерицидный антибиотик для внутривенных инфузий!

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

Способ применения и дозы:
Взрослым и детям старше 12 лет (≥40 кг) 12-24 г. в сутки в 2-3 приема. Разовая доза не должна превышать 8 г.
Доза фосфомицина у детей младше 12 лет (<40 кг) варьирует от 100 до 400 мг/кг и определяется исходя из возраста и массы тела.
Фосфомицин-ТФ следует вводить в виде внутривенной инфузии (продолжительность инфузии для дозы 2 г. не менее 15 минут, для дозы 4 г. не менее 30 минут, для дозы 8 г. не менее 60 минут)!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

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

ТРАЙПЛ Фарм

Для записей

14. Darabniya A. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of fosfomycin: an overlooked potential in a well-known antibiotic. *Inflammopharmacology*. 2025;33(10):5889–5894. doi: 10.1007/s10787-025-01968-8
15. Timsit J.F., Wicky P.H., de Montmollin E. Treatment of Severe Infections Due to Metallo-Betalactamases Enterobacterales in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 24;11(2):144. doi: 10.3390/antibiotics11020144
16. Falagas M.E., Kontogiannis D.S., Romanos L.T., et al. Intravenous Fosfomycin for Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Infections: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Nov 23;14(12):1193. doi: 10.3390/antibiotics14121193
17. Pintado V., Ruiz-Garbajosa P., Aguilera-Alonso D., et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jun-Jul;41(6):360–370. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.014
18. Anastasia A., Bonura S., Rubino R., et al. The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 27;12(6):971. doi: 10.3390/antibiotics12060971
19. Bodmann K.F., Hagel S., Oliva A., et al. Real-World Use, Effectiveness, and Safety of Intravenous Fosfomycin: The FORTRESS Study. *Infect Dis Ther*. 2025;14(4):765–791. doi: 10.1007/s40121-025-01125-2
20. Koulenti D., Timsit J.F. Fosfomycin Use in Treating Severe Difficult-to-Treat Gram-Negative Infections-A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel)*. 2026 Feb 24;15(3):234. doi: 10.3390/antibiotics15030234
21. Matusevich E.A., Akulyonok A.V., Leskova N.Yu., et al. Pathogen-specific therapy for infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, taking into account data from local microbiological monitoring in a multidisciplinary hospital. *Recipe*. 2025;28(1):63–75.
22. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 15.0. 2025. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Available at: www. eucast.org/ clinical_breakpoints (accessed 01.09.2026)
23. Yildiz I.E., Mercantepe T., Bahceci I., et al. Investigation of the Effects of Fosfomycin in Kidney Damage Caused by CLP-Induced Sepsis. *Life*. 2025;15:2. doi.org/10.3390/life15010002
24. Al-Aloul M., Nazareth D., Walshaw M. The renoprotective effect of concomitant fosfomycin in the treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Clin Kidney J*. 2019;12(5);652–658. doi: 10.1093/ckj/sfz005
25. Yanagida C., Ito K., Komiya I., et al. Protective effect of fosfomycin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact*. 2004;148(3):139–47. doi: 10.1016/j.cbi.2004.05.005
26. Abdallah T.A.K., Elajez R., Ibrahim T.B., et al. Efficacy and safety of intravenous fosfomycin for the treatment of difficult-to-treat Gram-negative bacterial infections. *J Infect Public Health*. 2021;14(11):1620–1622. doi: 10.1016/j.jiph.2021.09.025
27. Aysert-Yildiz P., Özgen-Top Ö., Habibi H., et al. Efficacy and safety of intravenous fosfomycin for the treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *J Chemother*. 2023;35(6):471–476. doi: 10.1080/1120009X.2022.2149186
28. Ballouz T., Zeenny R.M., Haddad N., et al. Retrospective evaluation of intravenous fosfomycin in multi-drug resistant infections at a tertiary care hospital in Lebanon. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(9):1308–1313. doi: 10.3855/jidc.14125
29. Karnmueng P., Montakantikul P., Paiboonvong T., et al. Mortality factors and antibiotic options in carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections: Insights from a high-prevalence setting with co-occurring NDM-1 and OXA-48. *Clin Transl Sci*. 2024 Jun;17(6):e13855. doi: 10.1111/cts.13855
30. Butler D., Patel N., O'Donnell J., et al. Combination therapy with IV fosfomycin for adult patients with serious Gram-negative infections: a review of the literature. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(10):2421–259. doi: 10.1093/jac/dkae253
31. Instructions for the medical use of the drug Fosfomycin-TF. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/24_10_3204_s.pdf
32. Bilal H., Peleg A.Y., McIntosh M.P., et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of fosfomycin activity against Pseudomonas aeruginosa using a dynamic in vitro model. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(6):1570–1578. doi: 10.1093/jac/dky045
33. Wangchinda W., Pogue J.M., Thamlikitkul V., et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment analysis of IV fosfomycin for the treatment of MDR Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(6):1372–1379. doi.org/10.1093/jac/dkae111
34. Marino A., Augello E., Bellanca C.M., et al. Antibiotic Therapy Duration for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: An Evidence-Based Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jul 18;26(14):6905. doi: 10.3390/ijms26146905
35. Manca A., Palermiti A., Mula J., et al. Stability Study of Fosfomycin in Elastomeric Pumps at 4 °C and 34 °C: Technical Bases for a Continuous Infusion Use for Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2347. doi: 10.3390/pharmaceutics15092347

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.006
УДК 616-002.5:615.33.035.1

Яцкевич Н.В.[1]✉, Гурбанова Э.[2], Кроткова Е.Н.[1], Солодовникова В.В.[1], Скрягина Е.М.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь
[2] Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

Оценка безопасности и переносимости 6-, 9-, 18-месячных режимов лечения, а также анализ прогностических факторов развития серьезных нежелательных явлений у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Скрягина Е.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Гурбанова Э.; редактирование – Кроткова Е.Н.; сбор материала – Солодовникова В.В.

Подана: 29.08.2026
Принята: 01.10.2026
Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить безопасность, переносимость и факторы риска возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ) при лечении пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, получавших 6-, 9- и ≥18-месячные режимы; сравнить сопоставимые группы пациентов.
Материалы и методы. В основной анализ включены 1733 пациента: 722 получали 6-месячные режимы BPaLM или BPaLC (бедаквилин, претоманид, линезолид и моксифлоксацин или клофазимин), 772 – 9-месячные модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) (бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид; бедаквилин применяли 6 или 9 месяцев), 239 – индивидуализированные ≥18-месячные режимы. Оценивали частоту, структуру и исходы СНЯ, изменения в схеме лечения вследствие СНЯ и факторы риска. Сравнили безопасность групп пациентов, сопоставимых по исходным характеристикам.
Результаты. СНЯ зарегистрированы у 83/722 (11,50%), 112/772 (14,51%) и 67/239 (28,03%) пациентов; частота событий – 3,05, 2,12 и 2,36 на 100 человеко-месяцев лечения. Чаще регистрировались гепатотоксичность, инфекция C. difficile, миелосупрессия, острое повреждение почек, удлинение интервала QTcF / экстрасистолия и сердечная недостаточность. СНЯ разрешились в 73,33%, 71,03% и 65,26% случаев; режим прекращен вследствие СНЯ в 4, 7 и 5 случаях соответственно. В сопоставимых группах МЛУ/РУ-ТБ доля пациентов с СНЯ составила 21,00% при применении мКРЛ и 32,00% при длительном лечении, 12,00% при применении BPaLM и 32,00% при длительном лечении; среди пациентов с пре-ШЛУ-ТБ – 12,00% при применении BPaLC и 28,00% при длительном лечении. Возраст ≥65 лет был связан с риском СНЯ

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

у пациентов, получавших короткие режимы, ишемическая болезнь сердца – в каждой когорте. В когорте мКРЛ 9-месячное применение бедаквилина по сравнению с 6-месячным не было статистически значимо связано с риском СНЯ (aHR 1,31; 95% ДИ 0,80–2,16; p=0,286).
Заключение. Доля пациентов с СНЯ была меньше при применении коротких режимов по сравнению с длительными. Факторы риска следует учитывать при мониторинге безопасности.
Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, безопасность, переносимость

Yatskevich N.[1]✉, Gurbanova E.[2], Krotkova E.[1], Solodovnikova V.[1], Skrahina A.[1]
[1] Republic Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus
[2] WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Assessment of the Safety and Tolerability of 6-, 9-, and 18-Month Treatment Regimens and Analysis of Prognostic Factors for Serious Adverse Events in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept and design of the study, data collection and processing, data analysis, text writing, editing – Yatskevich N.; concept and design of the study, data analysis, editing – Skrahina A.; concept and design of the study, editing – Gurbanova E.; editing – Krotkova E.; data collection – Solodovnikova V.

Submitted: 29.08.2026
Accepted: 01.10.2026
Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess safety, tolerability, and risk factors for serious adverse events (SAEs) in patients with multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), including pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB), receiving 6-, 9-, or ≥18-month regimens; to compare matched groups.
Materials and methods. The primary analysis included 1,733 patients: 722 received 6-month BPaLM or BPaLC (bedaquiline, pretomanid, linezolid plus moxifloxacin or clofazimine); 772 received 9-month modified short treatment regimens (mSTR) (bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and either cycloserine or delamanid; bedaquiline for 6 or 9 months); and 239 received individualized ≥18-month regimens. We assessed SAE frequency, types, outcomes, treatment changes, and risk factors and compared matched groups.
Results. SAEs occurred in 83/722 (11.50%), 112/772 (14.51%), and 67/239 (28.03%) patients; event rates were 3.05, 2.12, and 2.36 per 100 treatment person-months. Frequent SAEs included hepatotoxicity, C. difficile infection, myelosuppression, acute kidney injury,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

QTcF prolongation/extrasystoles, and heart failure. SAEs resolved in 73.33%, 71.03%, and 65.26% of cases; 4, 7, and 5 events led to regimen discontinuation. In two matched MDR/RR-TB comparisons, SAEs occurred in 21.00% of patients receiving mSTR, 12.00% receiving BPaLM, and 32.00% receiving prolonged treatment. In the matched pre-XDR-TB comparison, SAEs occurred in 12.00% of patients receiving BPaLC and 28.00% receiving prolonged treatment. Age ≥65 years was associated with SAE risk among patients who received shorter regimens, and ischemic heart disease in all three cohorts. In the mSTR cohort, 9 versus 6 months of bedaquiline was not significantly associated with SAE risk (adjusted hazard ratio 1.31; 95% CI 0.80–2.16; p=0.286).

Conclusion. The proportion of patients with SAEs was lower among those receiving shorter regimens than among those receiving prolonged treatment. Risk factors should inform safety monitoring.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, safety, tolerability

■ ВВЕДЕНИЕ

Для лечения пациентов с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), включая туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ), применяют многокомпонентные режимы различной продолжительности. Безопасность остается одним из основных критериев выбора и программного внедрения режима, поскольку новые и перепрофилированные противотуберкулезные препараты обладают различными профилями токсичности, а вероятность нежелательных явлений может зависеть от состава терапии, дозы препаратов и продолжительности их применения. ВОЗ рекомендует активный мониторинг безопасности терапии (aDSM), основным объектом обязательной регистрации при котором являются серьезные нежелательные явления (СНЯ) [1, 2].

Первые исследования коротких режимов на основе бедаквилина, претоманида и линезолида показали, что высокая эффективность лечения может сопровождаться клинически значимой токсичностью отдельных компонентов. В исследовании Nix-TB при применении линезолида в дозе 1200 мг в течение 26 недель периферическая нейропатия зарегистрирована у 81% пациентов, миелосупрессия – у 48%; эти состояния нередко требовали уменьшения дозы или временного прекращения приема линезолида [3]. В исследовании ZeNix уменьшение суточной дозы и/или продолжительности применения линезолида сопровождалось снижением частоты нейротоксических и гематологических осложнений; наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности отмечено при применении линезолида в дозе 600 мг в течение 26 недель [4]. Эти данные показали, что оценка безопасности короткого режима должна учитывать не только набор включенных препаратов, но и длительность лекарственной экспозиции.

В рандомизированном исследовании TB-PRACTECAL нежелательные явления 3-й степени и выше или СНЯ были зарегистрированы у 23% пациентов, получавших BPaLM, и у 48% пациентов группы стандартного лечения [5]. В проспективном многострановом когортном исследовании модифицированных 9-месячных, полностью

пероральных режимов в популяцию анализа безопасности вошли 2813 пациентов, получивших не менее одной дозы лечения; нежелательные явления, представлявшие особый интерес, 3-й степени и выше зарегистрированы у 252 (9,0%) пациентов, наиболее частым событием была миелосупрессия [6]. Однако различия в дизайне исследований, критериях регистрации событий и продолжительности наблюдения ограничивают возможность прямого сопоставления опубликованных показателей.

Для сравнительной оценки режимов различной продолжительности недостаточно учитывать только долю пациентов с СНЯ или абсолютное число событий: при более длительном лечении увеличивается время, в течение которого событие может быть зарегистрировано. Поэтому анализ безопасности целесообразно проводить одновременно на уровне пациентов и отдельных событий, дополняя его расчетом интенсивности возникновения СНЯ на единицу человеко-времени. Проведение в Республике Беларусь проспективного исследования когорт пациентов, получавших 6-, 9- и ≥18-месячные режимы в рамках единой системы активного мониторинга безопасности, создало возможность такого сопоставления в условиях программного применения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку безопасности и переносимости 6-, 9- и ≥18-месячных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, на основании частоты, структуры и исходов СНЯ, принятых мер в отношении терапии и интенсивности возникновения событий с учетом человеко-времени наблюдения. Провести дополнительное сравнение безопасности коротких и длительных режимов в группах, сопоставленных по исходным характеристикам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование безопасности режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, в Республике Беларусь. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В анализ безопасности включали пациентов, начавших лечение с октября 2018 г. по август 2024 г. и получивших не менее одной дозы назначенного режима. Исключенных из анализа эффективности пациентов учитывали в основном анализе безопасности до даты исключения. В исследуемую популяцию вошли 1733 пациента: 722 пациента получали 6-месячные режимы BPaL(M/C), 772 – 9-месячные модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ), 239 – индивидуализированные режимы продолжительностью ≥18 месяцев.

До начала лечения у пациентов оценивали клинико-демографические характеристики, сопутствующие заболевания, анамнез лечения туберкулеза, локализацию и распространенность туберкулезного процесса. Проводили микроскопию диагностического материала с окраской по Цилю – Нильсену, культуральное исследование, тестирование лекарственной чувствительности M. tuberculosis на плотной питательной среде и в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960, а также молекулярно-генетические исследования методом Xpert MTB/RIF (в части случаев – в сочетании

с Xpert MTB/XDR и/или гибридизации с линейными зондами). Выполняли клинико-лабораторное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Шестимесячный режим BPaL(M/C) включал бедаквилин (Bdq), претоманид (Pa), линезолид (Lzd) и моксифлоксацин (Mfx) либо клофазимин (Cfz). Девятимесячный мКРЛ включал бедаквилин, левофлоксацин (Lfx), линезолид, клофазимин и циклосерин (Cs) либо деламанид (Dlm). Пациентам, которым короткие режимы были противопоказаны или не могли быть продолжены, назначали индивидуализированный режим продолжительностью ≥18 месяцев с учетом результатов тестирования лекарственной чувствительности, ранее применявшихся препаратов и клинических данных.

Безопасность лечения оценивали в рамках aDSM. Исходно и в дальнейшем не реже одного раза в месяц проводили клиническую оценку состояния пациента, лабораторный контроль и ЭКГ; при наличии показаний обследование выполняли дополнительно. СНЯ определяли в соответствии с критериями aDSM как нежелательное явление, приведшее к смерти, угрозе жизни, госпитализации или ее продлению, стойкой либо значимой утрате трудоспособности / инвалидизации, врожденной аномалии, а также событие, потребовавшее медицинского вмешательства для предотвращения указанных последствий [2].

Регистрировали СНЯ, возникшие в течение курса лечения. Для каждого события фиксировали клинический тип, исход и меры в отношении противотуберкулезной терапии: отсутствие изменения дозы, уменьшение дозы, временную приостановку или отмену препарата, а также прекращение режима лечения. Один пациент мог иметь несколько СНЯ. Анализ включал долю пациентов с СНЯ и распределение по числу зарегистрированных событий; анализ на уровне событий – структуру СНЯ, их исходы и принятые меры. Человеко-время рассчитывали как суммарную продолжительность наблюдения пациентов в период лечения. Интенсивность возникновения СНЯ представляли как число событий на 100 человеко-месяцев. 95% доверительные интервалы (ДИ) частот рассчитывали точным пуассоновским методом.

Количественные показатели представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3], категориальные – как абсолютное число и долю с точным 95% ДИ Клоппера – Пирсона. Для сравнения исходных характеристик трех независимых когорт применяли критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей и точный критерий Фишера – Фримена – Холтона для категориальных. Для многокатегориальных показателей p-value определяли методом Монте-Карло на основании 1 000 000 репликаций. Попарные сравнения выполняли с использованием критерия Данна для количественных и двустороннего точного критерия Фишера для категориальных показателей; p-value корректировали методом Холма в пределах 3 сравнений каждого показателя.

Для изучения факторов, связанных с возникновением всех СНЯ и отдельно лекарственно-индуцированных СНЯ, в каждой когорте строили многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса в форме Андерсена – Гилла. В анализ лекарственно-индуцированных СНЯ включали события с достоверной, вероятной или возможной связью с лечением по результатам оценки причинно-следственной связи. Время наблюдения представляли интервалами; повторные СНЯ у одного пациента учитывали как отдельные события. При совпадении времени событий применяли метод

Эфрона. Стандартные ошибки рассчитывали с учетом кластеризации по пациенту; результаты представляли как скорректированные отношения рисков (aHR) с 95% ДИ. Предпосылку пропорциональности рисков проверяли с помощью теста cox.zph.

Отдельно в когорте мКРЛ сравнивали безопасность режимов с 6- и 9-месячным применением бедаквилина. Доли пациентов с удлинением QTcF / экстрасистолией и сердечной недостаточностью сравнивали двусторонним точным критерием Фишера; 95% ДИ разности долей рассчитывали методом Ньюкомба. Частоту всех СНЯ представляли на 100 человеко-месяцев лечения. Связь продолжительности применения бедаквилина с возникновением всех и лекарственно-индуцированных СНЯ оценивали в многофакторных моделях Андерсена – Гилла.

Из 772 пациентов когорты мКРЛ 222 получали мКРЛ1 с 6-месячным применением бедаквилина, 550 – мКРЛ2 с 9-месячным применением бедаквилина. Показатели эффективности и безопасности когорт BPaL(M/C) (n=722), мКРЛ2 (n=550) и режимов продолжительностью ≥18 месяцев (n=239) ранее использовали в качестве исходных параметров экономической модели [7].

Для дополнительного сравнительного анализа безопасности отдельно включили 50 пациентов, получавших 18-месячные режимы лечения: 25 с МЛУ/РУ-ТБ и 25 с пре-ШЛУ-ТБ. Они не входили в основную популяцию безопасности из 1733 пациентов. В каждом сравнении группы формировали из пациентов, включенных в анализ эффективности и исходно отвечавших критериям назначения обоих сравниваемых режимов; пациенты, исключенные из анализа эффективности, в подбор не вошли. Среди пациентов с МЛУ/РУ-ТБ 25 получавшим 18-месячное лечение сопоставили 100 пациентов, получавших мКРЛ (1:4), и 25 пациентов, получавших BPaLM (1:1); в обоих сравнениях использовали одну и ту же группу длительного лечения. Среди пациентов с пре-ШЛУ-ТБ сопоставили по 25 пациентов, получавших BPaLC и 18-месячное лечение (1:1). Подбор проводили алгоритмически по 28 исходным характеристикам без использования сведений об исходах лечения и СНЯ. Баланс оценивали по абсолютным стандартизованным разностям (|SMD|).

Разность долей пациентов хотя бы с одним СНЯ в сравнениях 1:1 оценивали с учетом пар: 95% ДИ рассчитывали методом Ньюкомба, p – точным критерием Мак-Немара. В сравнении 1:4 для каждого из 25 пациентов, получавших 18-месячный режим, рассчитывали разность между средним значением показателя у 4 подобранных ему пациентов на мКРЛ и значением этого показателя у самого пациента. Полученные 25 разностей анализировали с помощью одновыборочного t-критерия; 95% ДИ средней разности рассчитывали на основе t-распределения.

Сбор первичной информации осуществляли с использованием Microsoft Excel, Epi Info и REDCap. Статистическую обработку выполняли в R-версии 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) в среде RStudio версии 2023.06.0+421.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ безопасности включены 722 пациента когорты BPaL(M/C), 772 пациента когорты мКРЛ и 239 пациентов, получавших режимы продолжительностью ≥18 месяцев. Во всех когортах преобладали мужчины, доля которых составила соответственно 76,87%, 78,63% и 78,66%; статистически значимых различий не установлено (глобальный p=0,691).

Медиана возраста составила 46,0 [38,0–57,0], 46,0 [37,0–56,0] и 45,0 [38,0–54,0] года соответственно и статистически значимо не различалась между когортами (глобальный p=0,201). Общее распределение пациентов по 7 возрастным категориям также было сопоставимым (глобальный p=0,302). Вместе с тем доля пациентов в возрасте ≥65 лет была больше в когорте BPaL(M/C), чем в когорте режимов продолжительностью ≥18 месяцев: 10,39% против 4,60% (p=0,017). Остальные попарные различия по этому показателю не достигли статистической значимости.

Медиана ИМТ составила 21,1 [19,3–23,0], 21,4 [19,6–23,7] и 21,4 [19,8–23,8] кг/м^2 соответственно (глобальный p=0,154). Доля пациентов с ИМТ <18,5 кг/м^2 составила 16,34%, 14,77% и 10,88%; статистически значимых попарных различий не выявлено. Доля неработающих пациентов также была сопоставимой и составила 40,03%, 44,30% и 44,35% соответственно.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, повторный случай ТБ значительно чаще регистрировался в когорте пациентов, получавших режимы продолжительностью ≥18 месяцев: 56,90% против 26,87% в когорте BPaL(M/C) и 27,46% в когорте мКРЛ (p<0,001 для обоих сравнений). Между когортами коротких режимов различий не установлено (p=0,816).

Пребывание в пенитенциарной системе в анамнезе реже отмечалось в когорте BPaL(M/C), чем в когортах мКРЛ и режимов продолжительностью ≥18 месяцев: 9,00% против 17,23% и 17,99% соответственно (p<0,001 для обоих сравнений). Когорты мКРЛ и длительных режимов по этому показателю не различались.

Доля лиц без определенного места жительства составила 1,11%, 2,72% и 3,77% соответственно. Несмотря на наличие общего различия между 3 когортами (глобальный p=0,017), статистически значимых попарных различий после применения поправки Холма не установлено: минимальное скорректированное значение p составило 0,056.

Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 8,73% в когорте BPaL(M/C), 5,96% в когорте мКРЛ и 9,21% в когорте длительных режимов; статистически значимых попарных различий не выявлено.

Хронический вирусный гепатит С чаще регистрировался в когорте BPaL(M/C), чем в когорте мКРЛ: 13,85% против 9,46% (p=0,028). Частота хронического вирусного гепатита В и сахарного диабета статистически значимо не различалась между когортами.

Ишемическая болезнь сердца выявлена у 19,11% пациентов когорты BPaL(M/C), 12,05% пациентов когорты мКРЛ и 17,15% пациентов, получавших длительные режимы. Показатель был выше в когорте BPaL(M/C), чем в когорте мКРЛ (p<0,001); остальные попарные различия не достигли статистической значимости.

Полинейропатия также чаще регистрировалась в когорте BPaL(M/C), чем в когорте мКРЛ: 6,79% против 2,07% (p<0,001). Различие между BPaL(M/C) и длительными режимами было близким к пороговому, но статистически незначимым после поправки Холма (6,79% против 2,93%; p=0,052).

Статистически значимых попарных различий в частоте хронической болезни почек, синдрома зависимости от алкоголя и употребления психоактивных веществ не установлено.

Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ]) / медиана (IQR)
Table 1
Characteristics of study participants, n (% [95% CI]) or median (IQR)

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
Мужской пол	555 (76,87 [73,62–79,90])	607 (78,63 [75,56–81,47])	188 (78,66 [72,92–83,68])	1,000	1,000	1,000
Медиана возраста, лет	46,0 [38,0–57,0]	46,0 [37,0–56,0]	45,0 [38,0–54,0]	0,401	0,619	0,401
Возраст ≥65 лет	75 (10,39 [8,26–12,85])	62 (8,03 [6,21–10,18])	11 (4,60 [2,32–8,09])	0,017	0,171	0,171
Возрастная группа: ■ <19 ■ 19–24 ■ 25–34 ■ 35–44 ■ 45–54 ■ 55–64 ■ 65–90	 12 (1,66 [0,86–2,89]) 22 (3,05 [1,92–4,58]) 86 (11,91 [9,64–14,50]) 187 (25,90 [22,74–29,26]) 199 (27,56 [24,33–30,98]) 141 (19,53 [16,70–22,61]) 75 (10,39 [8,26–12,85])	 13 (1,68 [0,90–2,86]) 22 (2,85 [1,79–4,28]) 104 (13,47 [11,14–16,08]) 217 (28,11 [24,96–31,42]) 204 (26,42 [23,34–29,69]) 150 (19,43 [16,70–22,40]) 62 (8,03 [6,21–10,18])	 1 (0,42 [0,01–2,31]) 5 (2,09 [0,68–4,81]) 36 (15,06 [10,78–20,24]) 74 (30,96 [25,16–37,24]) 65 (27,20 [21,66–33,31]) 47 (19,67 [14,82–25,28]) 11 (4,60 [2,32–8,09])	0,136	0,817	0,817
Медиана ИМТ, кг/м^2	21,1 [19,3–23,0]	21,4 [19,6–23,7]	21,4 [19,8–23,8]	0,300	0,561	0,300
Категория ИМТ: ■ <18,5 кг/м^2 ■ ≥18,5 кг/м^2	 118 (16,34 [13,72–19,25]) 604 (83,66 [80,75–86,28])	 114 (14,77 [12,34–17,47]) 658 (85,23 [82,53–87,66])	 26 (10,88 [7,23–15,53]) 213 (89,12 [84,47–92,77])	0,140	0,270	0,432
Неработающие	289 (40,03 [36,43–43,71])	342 (44,30 [40,76–47,89])	106 (44,35 [37,95–50,90])	0,511	1,000	0,313
Повторный случай ТБ	194 (26,87 [23,67–30,26])	212 (27,46 [24,34–30,76])	136 (56,90 [50,36–63,27])	<0,001	<0,001	0,816
Пребывание в пенитенциарной системе в анамнезе	65 (9,00 [7,02–11,33])	133 (17,23 [14,63–20,08])	43 (17,99 [13,34–23,46])	<0,001	0,770	<0,001
Без определенного места жительства	8 (1,11 [0,48–2,17])	21 (2,72 [1,69–4,13])	9 (3,77 [1,74–7,03])	0,056	0,388	0,056

Таблица 2
Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 2
Comorbidities among study participants, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
ВИЧ-инфекция	63 (8,73 [6,77–11,03])	46 (5,96 [4,40–7,87])	22 (9,21 [5,86–13,60])	0,794	0,205	0,139
Хронический вирусный гепатит С	100 (13,85 [11,41–16,59])	73 (9,46 [7,49–11,74])	31 (12,97 [8,99–17,90])	0,828	0,286	0,028
Хронический вирусный гепатит В	18 (2,49 [1,48–3,91])	14 (1,81 [0,99–3,02])	2 (0,84 [0,10–2,99])	0,564	0,756	0,756
Сахарный диабет	44 (6,09 [4,46–8,10])	33 (4,27 [2,96–5,95])	12 (5,02 [2,62–8,61])	1,000	1,000	0,384
ИБС	138 (19,11 [16,31–22,17])	93 (12,05 [9,83–14,55])	41 (17,15 [12,60–22,54])	0,565	0,098	<0,001
Хроническая болезнь почек	9 (1,25 [0,57–2,35])	16 (2,07 [1,19–3,34])	3 (1,26 [0,26–3,62])	1,000	1,000	0,697
Полинейропатия	49 (6,79 [5,06–8,87])	16 (2,07 [1,19–3,34])	7 (2,93 [1,19–5,94])	0,052	0,457	<0,001
Синдром зависимости от алкоголя	239 (33,10 [29,68–36,67])	272 (35,23 [31,86–38,72])	85 (35,56 [29,50–41,99])	1,000	1,000	1,000
Употребление психоактивных веществ	20 (2,77 [1,70–4,25])	9 (1,17 [0,53–2,20])	1 (0,42 [0,01–2,31])	0,112	0,467	0,112

Легочный ТБ преобладал во всех когортах и был зарегистрирован у 98,61%, 99,35% и 97,49% пациентов соответственно; статистически значимых попарных различий после поправки Холма не установлено.

Частота только внелегочного ТБ и сочетанного легочного и внелегочного ТБ статистически значимо не различалась.

Общая частота одностороннего и двустороннего поражения легких была сопоставимой. Вместе с тем одностороннее поражение легких с распадом чаще выявлялось в когорте мКРЛ – у 27,85% пациентов против 13,30% в когорте BPaL(M/C) и 10,88% в когорте длительных режимов (p<0,001 для обоих сравнений). Напротив, двустороннее поражение легких с распадом в когорте мКРЛ регистрировалось реже: в 8,55% случаев против 23,82% и 23,85% соответственно (p<0,001 для обоих сравнений).

Положительный мазок мокроты в начале лечения реже выявлялся в когорте BPaL(M/C), чем в когорте мКРЛ и когорте длительных режимов: 32,13% против 40,80% и 41,00% соответственно (p=0,002 и p=0,029). Между 2 последними когортами различий не установлено. Частота деструктивного процесса в легких в целом была сопоставимой: 37,12%, 36,40% и 34,73% соответственно.

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

Таблица 3
Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 3
Tuberculosis-related characteristics of study participants, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/ мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
Легочный ТБ	712 (98,61 [97,47–99,33])	767 (99,35 [98,50–99,79])	233 (97,49 [94,62–99,07])	0,392	0,077	0,392
Только внелегочный ТБ	10 (1,39 [0,67–2,53])	5 (0,65 [0,21–1,50])	6 (2,51 [0,93–5,38])	0,392	0,077	0,392
Легочный и внелегочный ТБ	30 (4,16 [2,82–5,88])	26 (3,37 [2,21–4,90])	8 (3,35 [1,46–6,49])	1,000	1,000	1,000
Одностороннее поражение легких	384 (53,19 [49,47–56,88])	424 (54,92 [51,33–58,47])	115 (48,12 [41,63–54,65])	0,359	0,225	0,533
Двустороннее поражение легких	328 (45,43 [41,75–49,14])	343 (44,43 [40,89–48,02])	118 (49,37 [42,87–55,89])	0,592	0,546	0,716
Одностороннее поражение легких с распадом	96 (13,30 [10,90–15,99])	215 (27,85 [24,71–31,16])	26 (10,88 [7,23–15,53])	0,371	<0,001	<0,001
Двустороннее поражение легких с распадом	172 (23,82 [20,76–27,10])	66 (8,55 [6,67–10,75])	57 (23,85 [18,59–29,77])	1,000	<0,001	<0,001
Положительный мазок мокроты	232 (32,13 [28,74–35,68])	315 (40,80 [37,31–44,36])	98 (41,00 [34,71–47,53])	0,029	1,000	0,002
Деструктивный процесс в легких	268 (37,12 [33,58–40,76])	281 (36,40 [33,00–39,90])	83 (34,73 [28,71–41,13])	1,000	1,000	1,000

Как минимум одно СНЯ зарегистрировано у 83 из 722 пациентов когорты BPaL(M/C) – 11,50%, у 112 из 772 пациентов когорты мКРЛ – 14,51% и у 67 из 239 пациентов когорты режимов продолжительностью ≥18 месяцев – 28,03%. Частота была выше в когорте длительных режимов по сравнению с BPaL(M/C) и мКРЛ.

Наблюдаемое распределение числа СНЯ на пациента представлено в табл. 4.

Таблица 4
Распределение пациентов по числу зарегистрированных СНЯ, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 4
Distribution of study participants by number of serious adverse events, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239
СНЯ не установлено	639 (88,50 [85,95–90,74])	660 (85,49 [82,81–87,90])	172 (71,97 [65,81–77,57])
1 СНЯ	61 (8,45 [6,52–10,72])	90 (11,66 [9,48–14,13])	48 (20,08 [15,20–25,73])
2 СНЯ	12 (1,66 [0,86–2,89])	14 (1,81 [0,99–3,02])	11 (4,60 [2,32–8,09])
3 СНЯ	7 (0,97 [0,39–1,99])	6 (0,78 [0,29–1,68])	7 (2,93 [1,19–5,94])
4 СНЯ	1 (0,14 [0,00–0,77])	1 (0,13 [0,00–0,72])	1 (0,42 [0,01–2,31])
5 СНЯ	2 (0,28 [0,03–1,00])	1 (0,13 [0,00–0,72])	0 (0 [0,00–1,53])

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 5
Структура серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 5
Types of serious adverse events among study participants, n (% [95% CI])

Категория серьезного нежелательного явления	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=120	мКРЛ1/мКРЛ2, n=145	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=95
Гепатотоксичность	27 (22,50 [15,38–31,02])	27 (18,62 [12,64–25,92])	19 (20,00 [12,49–29,46])
Другие	20 (16,67 [10,49–24,56])	31 (21,38 [15,01–28,95])	26 (27,37 [18,72–37,48])
Миелосупрессия	19 (15,83 [9,81–23,62])	17 (11,72 [6,98–18,11])	13 (13,68 [7,49–22,26])
C. difficile-инфекция	14 (11,67 [6,53–18,80])	25 (17,24 [11,48–24,39])	11 (11,58 [5,92–19,77])
Острое повреждение почек	12 (10,0 [5,27–16,82])	14 (9,66 [5,38–15,67])	3 (3,16 [0,66–8,95])
Удлинение интервала QTcF / экстрасистолия	9 (7,50 [3,49–13,76])	13 (8,97 [4,86–14,84])	7 (7,37 [3,01–14,59])
Сердечная недостаточность	6 (5,0 [1,86–10,57])	7 (4,83 [1,96–9,69])	10 (10,53 [5,16–18,51])
Повышение активности амилазы / панкреатит	5 (4,17 [1,37–9,46])	0 (0; [0,00–2,51])	1 (1,05 [0,03–5,73])
Прогрессирование онкологического заболевания	5 (4,17 [1,37–9,46])	10 (6,90 [3,36–12,32])	3 (3,16 [0,66–8,95])
Аллергическая реакция	3 (2,50 [0,52–7,13])	1 (0,69 [0,02–3,78])	2 (2,11 [0,26–7,40])
Всего	120 (100,0)	145 (100,00)	95 (100,00)

Примечание: в категорию «Другие» вошли: инфекция COVID-19 – 16 СНЯ; неврит зрительного нерва и пневмония – по 4; острое нарушение мозгового кровообращения, перелом и эпилептический приступ – по 3; дыхательная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, нарушение моторики кишечника, острый психоз, прогрессирование ВИЧ-инфекции, прогрессирование ХОБЛ и черепно-мозговая травма – по 2; абсцесс печени, ВИЧ-ассоциированный энцефалит, галлюцинации, депрессия, дерматит, дыхательная недостаточность (ХОБЛ), завершенный суицид, ишемия кишечника, кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, легочное кровотечение, миастения, многоформная экссудативная эритема, нарушение цветоощущения, окклюзия поверхностной бедренной артерии, отравление этиловым спиртом, перелом шейки бедра, попытка суицида, прогрессирование ТБ, прогрессирование цирроза печени, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, сепсис, сужение полей зрения, тендинит, токсоплазмоз, травма головы, укус змеи с токсико-аллергической реакцией, «флегмонозный аппендицит и антибиотик-ассоциированный колит», церебральный токсоплазмоз и эмпиема плевры – по 1 СНЯ.

Одно СНЯ зарегистрировано у 8,45%, 11,66% и 20,08% пациентов соответственно. Показатель был выше в когорте длительных режимов, чем в когортах BPaL(M/C) и мКРЛ, а также несколько выше при мКРЛ, чем при BPaL(M/C). Два СНЯ зарегистрированы у 1,66%, 1,81% и 4,60% пациентов.

Структура СНЯ у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 4, 5.

При расчете доли пациентов как минимум с одним СНЯ соответствующего типа частота гепатотоксичности составила 3,60% в когорте BPaL(M/C), 3,37% в когорте мКРЛ и 6,28% в когорте длительных режимов.

СНЯ, отнесенные к категории «другие», чаще регистрировались в когорте длительных режимов: у 10,04% пациентов против 2,22% в когорте BPaL(M/C) и 4,02% в когорте мКРЛ.

Миелосупрессия зарегистрирована у 2,49%, 1,81% и 5,02% пациентов соответственно. Ее частота была выше в когорте длительных режимов, чем в когорте мКРЛ.

Сердечная недостаточность как СНЯ выявлена у 0,83% пациентов когорты BPaL(M/C), 0,91% пациентов когорты мКРЛ и 4,18% пациентов когорты длительных режимов.

Таблица 6
Количество пациентов, включенных в исследование, у которых выявлены серьезные нежелательные явления, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 6
Number of study participants with serious adverse events, n (% [95% CI])

Категория серьезного нежелательного явления	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239
Гепатотоксичность	26 (3,60 [2,37–5,23])	26 (3,37 [2,21–4,90])	15 (6,28 [3,55–10,14])
Другие	16 (2,22 [1,27–3,57])	31 (4,02 [2,74–5,65])	24 (10,04 [6,54–14,57])
Миелосупрессия	18 (2,49 [1,48–3,91])	14 (1,81 [0,99–3,02])	12 (5,02 [2,62–8,61])
C. difficile-инфекция	9 (1,25 [0,57–2,35])	19 (2,46 [1,49–3,82])	9 (3,77 [1,74–7,03])
Острое повреждение почек	11 (1,52 [0,76–2,71])	12 (1,55 [0,81–2,70])	3 (1,26 [0,26–3,62])
Удлинение интервала QTcF / экстрасистолия	8 (1,11 [0,48–2,17])	13 (1,68 [0,90–2,86])	7 (2,93 [1,19–5,94])
Сердечная недостаточность	6 (0,83 [0,31–1,80])	7 (0,91 [0,37–1,86])	10 (4,18 [2,02–7,56])
Повышение активности амилазы / панкреатит	5 (0,69 [0,23–1,61])	0 (0 [0,00-0,48])	1 (0,42 [0,01–2,31])
Прогрессирование онкологического заболевания	5 (0,69 [0,23–1,61])	10 (1,30 [0,62–2,37])	3 (1,26 [0,26–3,62])
Аллергическая реакция	3 (0,42 [0,09–1,21])	1 (0,13 [0,00–0,72])	1 (0,42 [0,01–2,31])
Всего	83 (11,50 [9,26–14,05])	112 (14,51 [12,10–17,19])	67 (28,03 [22,43–34,19])

Таблица 7
Частота серьезных нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев лечения [95% ДИ] в когортах пациентов, включенных в исследование
Table 7
Serious adverse event rates per 100 person-months of treatment [95% CI] in the study cohorts

Категория серьезного нежелательного явления	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=722	мКРЛ1/мКРЛ2, n=772	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239
Гепатотоксичность	0,69 [0,45–1,0]	0,40 [0,26–0,58]	0,47 [0,28–0,74]
Другие	0,51 [0,31–0,79]	0,45 [0,31–0,64]	0,65 [0,42–0,95]
Миелосупрессия	0,48 [0,29–0,75]	0,25 [0,15–0,40]	0,32 [0,17–0,55]
C. difficile-инфекция	0,36 [0,19–0,60]	0,37 [0,24–0,54]	0,27 [0,14–0,49]
Острое повреждение почек	0,31 [0,16–0,53]	0,21 [0,11–0,34]	0,07 [0,02–0,22]
Удлинение интервала QTcF / экстрасистолия	0,23 [0,10–0,43]	0,19 [0,10–0,33]	0,17 [0,07–0,36]
Сердечная недостаточность	0,15 [0,06–0,33]	0,10 [0,04–0,21]	0,25 [0,12–0,46]
Повышение активности амилазы / панкреатит	0,13 [0,04–0,30]	0,00 [0,00-0,05]	0,02 [0,00–0,14]
Прогрессирование онкологического заболевания	0,13 [0,04–0,30]	0,15 [0,07–0,27]	0,07 [0,02–0,22]
Аллергическая реакция	0,08 [0,02–0,22]	0,01 [0,00–0,08]	0,05 [0,01–0,18]
Всего	3,05 [2,53–3,65]	2,12 [1,79–2,50]	2,36 [1,91–2,89]

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Количество пациентов, включенных в исследование, у которых выявлены СНЯ, представлено в табл. 6.

Суммарная частота регистрации СНЯ составила 3,05 [2,53–3,65] на 100 человеко-месяцев в когорте BPaL(M/C), 2,12 [1,79–2,50] – в когорте мКРЛ и 2,36 [1,91–2,89] – при применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев.

Повышение активности амилазы / панкреатит чаще регистрировались в когорте BPaL(M/C), чем в когорте мКРЛ (0,13 против 0 случаев на 100 человеко-месяцев).

Частота СНЯ на 100 человеко-месяцев в когортах пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 7.

Всего зарегистрировано 120 СНЯ в когорте BPaL(M/C), 145 – в когорте мКРЛ и 95 – в когорте режимов продолжительностью ≥18 месяцев. Доля разрешившихся СНЯ составила соответственно 73,33%, 71,03% и 65,26%, доля событий с летальным исходом – 12,50%, 20,69% и 20,00%.

Исходы СНЯ и их частота у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 8.

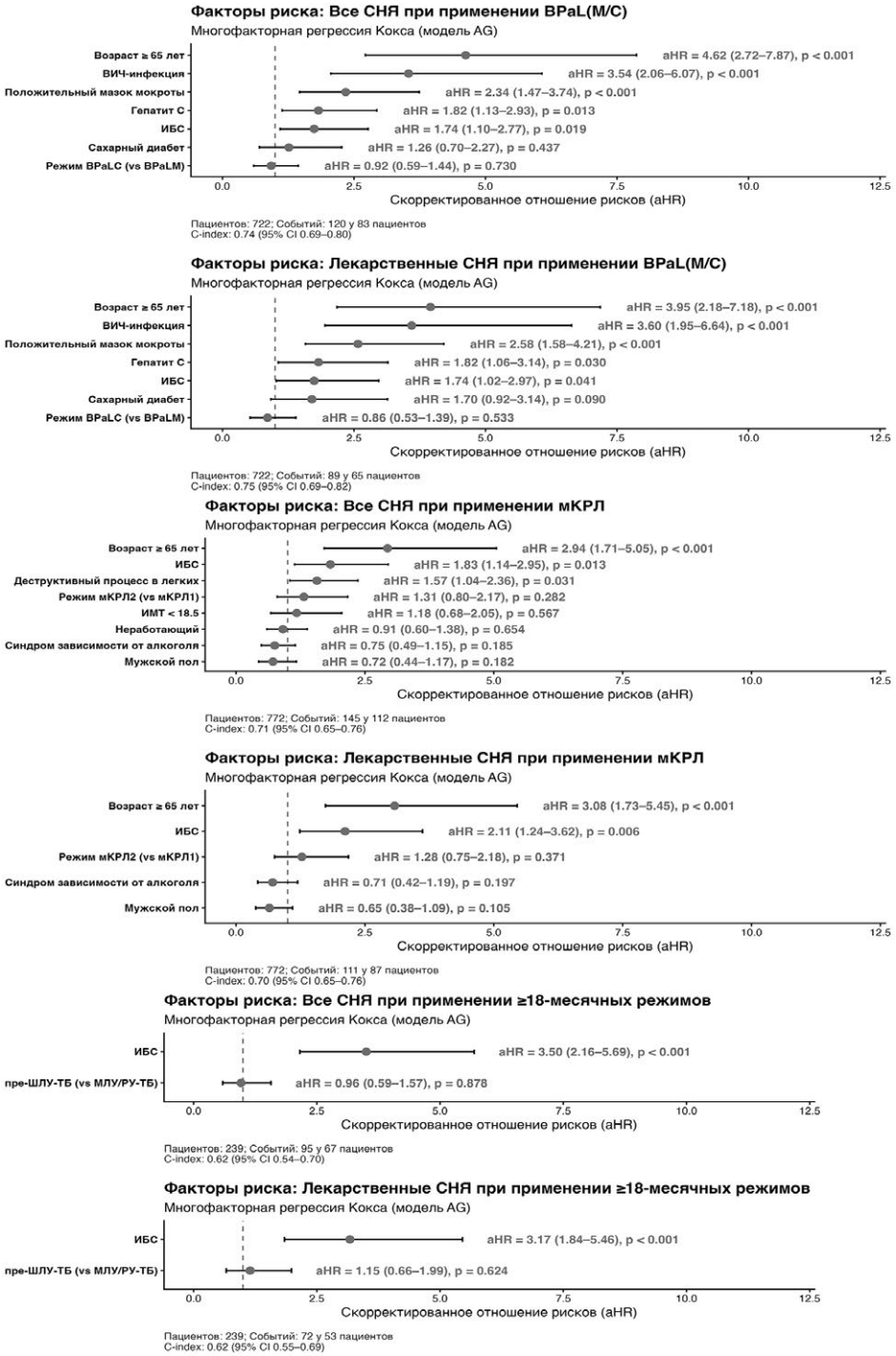
Таблица 8
Исходы серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 8
Outcomes of serious adverse events among study participants, n (% [95% CI])

Исход СНЯ	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=120	мКРЛ1/мКРЛ2, n=145	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=95
Разрешилось	88 (73,33 [64,49–80,99])	103 (71,03 [62,93–78,26])	62 (65,26 [54,80–74,74])
Летальный исход	15 (12,50 [7,17–19,78])	30 (20,69 [14,42–28,20])	19 (20,00 [12,49–29,46])
Неизвестно	11 (9,17 [4,67–15,81])	11 (7,59 [3,85–13,17])	12 (12,63 [6,70–21,03])
Разрешилось с последствиями	6 (5,00 [1,86–10,57])	1 (0,69 [0,02–3,78])	2 (2,11 [0,26–7,40])
Всего СНЯ	120 (100,0)	145 (100,00)	95 (100,00)

Таблица 9
Меры, принятые при развитии серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 9
Measures taken in response to serious adverse events among study participants, n (% [95% CI])

Принятые меры	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=120	мКРЛ1/мКРЛ2, n=145	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=95
Приостановка приема препарата	56 (46,67 [37,51–55,99])	53 (36,55 [28,72–44,95])	38 (40,00 [30,08–50,56])
Доза не менялась	32 (26,67 [19,01–35,51])	26 (17,93 [12,06–25,16])	18 (18,95 [11,63–28,28])
Препарат отменен	15 (12,50 [7,17–19,78])	12 (8,28 [4,35–14,01])	11 (11,58 [5,92–19,77])
Неприменимо	9 (7,50 [3,49–13,76])	24 (16,55 [10,90–23,62])	20 (21,05 [13,36–30,62])
Доза уменьшена	4 (3,33 [0,92–8,31])	23 (15,86 [10,33–22,84])	3 (3,16 [0,66–8,95])
Лечение прекращено	4 (3,33 [0,92–8,31])	7 (4,83 [1,96–9,69])	5 (5,26 [1,73–11,86])
Всего	120 (100,00)	145 (100,00)	95 (100,00)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



Многофакторный регрессионный анализ факторов риска СНЯ: модели Андерсена – Гилла
Multivariable regression analysis of risk factors for serious adverse events: Andersen – Gill models

Уменьшение дозы применялось при 3,33% СНЯ в когорте BPaL(M/C), 15,86% – в когорте мКРЛ и 3,16% – в когорте длительных режимов.

Меры, принятые при развитии СНЯ у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 9.

Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, исходные клинические характеристики пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, имеют независимое прогностическое значение в отношении риска развития СНЯ при применении режимов химиотерапии различной продолжительности. Возраст ≥65 лет является независимым фактором риска СНЯ при применении мКРЛ и BPaL(M/C) (aHR 2,94 и 4,62 соответственно), а ишемическая болезнь сердца – при применении мКРЛ, BPaL(M/C) и режимов продолжительностью ≥18 месяцев (aHR 1,83, 1,74 и 3,50 соответственно). При анализе лекарственно-индуцированных СНЯ возраст ≥65 лет являлся независимым фактором риска при применении мКРЛ и BPaL(M/C) (aHR 3,08 и 3,95 соответственно), а ишемическая болезнь сердца – при применении мКРЛ, BPaL(M/C) и режимов продолжительностью ≥18 месяцев (aHR 2,11, 1,74 и 3,17 соответственно).

Внутри когорты мКРЛ проанализированы 550 пациентов с 9-месячным и 222 пациента с 6-месячным применением бедаквилина. Удлинение QTcF / экстрасистолия зарегистрированы у 12 из 550 (2,18%; 95% ДИ 1,13–3,78) и у 1 из 222 (0,45%; 95% ДИ 0,01–2,48) пациентов соответственно (разность 1,73 п. п.; 95% ДИ от −0,53 до 3,37; p=0,123). Сердечная недостаточность зарегистрирована у 5 из 550 (0,91%; 95% ДИ 0,30–2,11) и у 2 из 222 (0,90%; 95% ДИ 0,11–3,22) пациентов (разность 0,01 п. п.; 95% ДИ от −2,37 до 1,38; p=1,000).

Частота всех СНЯ в указанных группах составила 2,34 (95% ДИ 1,93–2,81) и 1,61 (95% ДИ 1,10–2,27) на 100 человеко-месяцев лечения соответственно. В многофакторном анализе 9-месячное применение бедаквилина по сравнению с 6-месячным не было статистически значимо связано с риском всех СНЯ (aHR 1,31; 95% ДИ 0,80–2,16; p=0,286) и лекарственно-индуцированных СНЯ (aHR 1,28; 95% ДИ 0,75–2,18; p=0,371).

Для дополнительной сравнительной оценки безопасности провели 3 сравнения в группах, сопоставимых по исходным характеристикам. Среди пациентов с МЛУ/РУ-ТБ 25 пациентов, получавших 18-месячный режим (23 мужчины и 2 женщины; средний возраст 46,80 года, стандартное отклонение (СО) 9,97 года), сопоставили со 100 пациентами, получавшими мКРЛ, и с 25 пациентами, получавшими BPaLM. В обоих сравнениях использовали одну и ту же группу из 25 пациентов, получавших длительное лечение. Среди пациентов с пре-ШЛУ-ТБ сопоставили по 25 пациентов, получавших BPaLC и 18-месячный режим; в группе длительного лечения было 22 мужчины и 3 женщины, средний возраст составил 53,84 года (СО 9,77 года). Структура зарегистрированных СНЯ в этих группах представлена в табл. 10.

При сравнении мКРЛ с 18-месячным режимом одно или несколько СНЯ за весь курс лечения зарегистрировано у 21 из 100 (21,00%) и 8 из 25 (32,00%) пациентов соответственно (разница мКРЛ – 18 месяцев равна −11,00 п. п.; 95% ДИ от −31,87 до 9,87; p=0,287) (табл. 11). Всего у пациентов, получавших мКРЛ и 18-месячный режим лечения, зарегистрировано 26 и 17 СНЯ; их частота составила 2,93 (95% ДИ 1,91–4,29) и 4,30 (95% ДИ 2,50–6,88) на 100 человеко-месяцев лечения соответственно (табл. 12). В обеих группах наиболее часто выявлялась гепатотоксичность – 10 и 8 событий;

Таблица 10
Структура серьезных нежелательных явлений в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, число явлений (%)
Table 10
Types of serious adverse events in matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, number of events (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ	
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=17	мКРЛ, n=26	BPaLM, n=3	пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=8	BPaLC, n=3
Гепатотоксичность	8 (47,06)	10 (38,46)	0 (0,00)	2 (25,00)	0 (0,00)
Удлинение интервала QTcF / экстрасистолия	3 (17,65)	4 (15,38)	1 (33,33)	3 (37,50)	0 (0,00)
Миелосупрессия	2 (11,76)	2 (7,69)	2 (66,67)	0 (0,00)	0 (0,00)
Острая левожелудочковая недостаточность	0 (0,00)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Острое нарушение мозгового кровообращения	0 (0,00)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (33,33)
Судороги	1 (5,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Острое повреждение почек	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (33,33)
Повышение активности амилазы / панкреатит	1 (5,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Прогрессирование ВИЧ-инфекции	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (12,50)	0 (0,00)
Прогрессирование онкологического заболевания	0 (0,00)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (33,33)
Легочное кровотечение	0 (0,00)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
C. difficile-инфекция	0 (0,00)	3 (11,54)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Желудочное кровотечение	1 (5,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Травмы	1 (5,88)	1 (3,85)	0 (0,00)	2 (25,00)	0 (0,00)
Всего	17 (100,00)	26 (100,00)	3 (100,00)	8 (100,00)	3 (100,00)

Примечание: представлены число событий и их доля среди всех СНЯ соответствующей группы. У одного пациента могло быть зарегистрировано несколько СНЯ.

удлинение QTcF / экстрасистолия зарегистрированы в 4 и 3 случаях. Связь с лечением оценена как вероятная или достоверная для 15 из 26 СНЯ при мКРЛ и для 14 из 17 СНЯ при длительном лечении. Летальным исходом завершились соответственно 5 и 1 СНЯ (табл. 13).

При сравнении BPaLM с 18-месячным режимом одно или несколько СНЯ за весь курс лечения зарегистрировано у 3 из 25 (12,00%) и 8 из 25 (32,00%) пациентов соответственно (разница BPaLM – 18 месяцев равна –20,00 п. п.; 95% ДИ от –41,10 до 3,27; p=0,180). Всего зарегистрировано 3 и 17 СНЯ; их частота составила 2,23 (95% ДИ 0,46–6,52) и 4,30 (95% ДИ 2,50–6,88) на 100 человеко-месяцев лечения

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 11
Количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, абсолютное число (%)
Table 11
Number of patients with serious adverse events in matched groups with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, n (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Разница рисков мКРЛ – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; p (t-критерий для 25 сопоставлений)	Разница рисков BPaLM – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара	Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ		Разница рисков BPaLC – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	мКРЛ, n=100	BPaLM, n=25			пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	BPaLC, n=25	
≥1 СНЯ	8 (32,00)	21 (21,00)	3 (12,00)	–11,00 (–31,87… 9,87); 0,287	–20,00 (–41,10… 3,27); 0,180	7 (28,00)	3 (12,00)	–16,00 (–38,70… 8,98); 0,344

Таблица 12
Частота серьезных нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ
Table 12
Serious adverse event rates per 100 person-months of treatment in matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ	
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	мКРЛ, n=100	BPaLM, n=25	пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	BPaLC, n=25
Число СНЯ / человеко-месяцы лечения	17/395,40	26/888,18	3/134,54	8/407,66	3/141,54
СНЯ на 100 человеко-месяцев [95% ДИ]	4,30 [2,50–6,88]	2,93 [1,91–4,29]	2,23 [0,46–6,52]	1,96 [0,85–3,87]	2,12 [0,44–6,19]

Примечания: учитывали все СНЯ, возникшие в период лечения; у одного пациента могло быть несколько событий. 95% ДИ частот рассчитаны точным пуассоновским методом.

Таблица 13
Распределение серьезных нежелательных явлений по исходам в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, абсолютное число (%)
Table 13
Distribution of serious adverse events by outcome in matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, n (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ	
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=17	мКРЛ, n=26	BPaLM, n=3	пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=8	BPaLC, n=3
Летальный исход	1 (5,88)	5 (19,23)	0 (0,00)	3 (37,50)	1 (33,33)
Неизвестно	3 (17,65)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Разрешилось	13 (76,47)	18 (69,23)	3 (100,00)	5 (62,50)	1 (33,33)
Разрешилось с последствиями	0 (0,00)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (33,33)

Примечание: проценты рассчитаны от общего числа СНЯ соответствующей группы.

соответственно. При применении BPaLM у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ было зарегистрировано 2 СНЯ «миелосупрессия» и 1 – «удлинение QTcF / экстрасистолия». Связь с лечением оценена как вероятная или достоверная для 2 из 3 СНЯ при BPaLM и для 14 из 17 СНЯ при длительном лечении. Все 3 СНЯ в группе BPaLM разрешились; в группе длительного лечения одно СНЯ завершилось летальным исходом.

У пациентов с пре-ШЛУ-ТБ одно или несколько СНЯ за весь курс лечения зарегистрировано у 3 из 25 (12,00%) пациентов, получавших BPaLC, и у 7 из 25 (28,00%) пациентов, получавших 18-месячный режим (парная разница −16,00 п. п.; 95% ДИ от −38,70 до 8,98; p=0,344). Всего зарегистрировано соответственно 3 и 8 СНЯ; частота составила 2,12 (95% ДИ 0,44–6,19) и 1,96 (95% ДИ 0,85–3,87) на 100 человеко-месяцев лечения. В группе длительного лечения чаще отмечались удлинение QTcF / экстрасистолия (3 события) и гепатотоксичность (2 события). В группе BPaLC зарегистрировано по одному случаю острого нарушения мозгового кровообращения, острого повреждения почек и прогрессирования онкологического заболевания. Вероятная связь с лечением установлена для 1 из 3 и для 5 из 8 СНЯ соответственно; летальным исходом завершились 1 и 3 СНЯ соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании проведен анализ безопасности лечения 1733 пациентов, получавших BPaL(M/C), мКРЛ или индивидуализированные режимы продолжительностью ≥18 месяцев.

В основных когортах процент пациентов с СНЯ при применении мКРЛ и BPaL(M/C) был меньше, чем при применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев. При применении мКРЛ СНЯ зарегистрированы у 14,51% (112/772; 95% ДИ 12,10–17,19), BPaL(M/C) – у 11,50% (83/722; 95% ДИ 9,26–14,05), режимов продолжительностью ≥18 месяцев – у 28,03% (67/239; 95% ДИ 22,43–34,19) пациентов.

Лекарственно-индуцированные СНЯ зарегистрированы у 9,00% (65/722; 95% ДИ 7,02–11,33) пациентов при применении BPaL(M/C), у 11,27% (87/772; 95% ДИ 9,13–13,71) – мКРЛ и у 22,18% (53/239; 95% ДИ 17,07–27,98) – режимов продолжительностью ≥18 месяцев.

Наиболее часто регистрировались нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, инфекционные осложнения и нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Среди наиболее часто регистрируемых, клинически значимых событий отмечались гепатотоксичность, Clostridioides difficile-ассоциированная инфекция, миелосупрессия, острое повреждение почек, удлинение интервала QTcF / экстрасистолия и сердечная недостаточность. Доля гепатотоксичности среди всех СНЯ составила 22,50% (27/120; 95% ДИ 15,38–31,02) при применении BPaL(M/C), 18,62% (27/145; 95% ДИ 12,64–25,92) при применении мКРЛ и 20,00% (19/95; 95% ДИ 12,49–29,46) при применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев; доля Cl. difficile-ассоциированной инфекции – 11,67% (14/120; 95% ДИ 6,53–18,80), 17,24% (25/145; 95% ДИ 11,48–24,39) и 11,58% (11/95; 95% ДИ 5,92–19,77) соответственно; доля миелосупрессии – 15,83% (19/120; 95% ДИ 9,81–23,62), 11,72% (17/145; 95% ДИ 6,98–18,11) и 13,68% (13/95; 95% ДИ 7,49–22,26) соответственно.

Частота возникновения СНЯ с учетом времени наблюдения пациентов составила 3,05 (95% ДИ 2,53–3,65), 2,12 (95% ДИ 1,79–2,50) и 2,36 (95% ДИ 1,91–2,89) на 100 человеко-месяцев при применении BPaL(M/C), мКРЛ и режимов продолжительностью ≥18 месяцев соответственно.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Разрешение СНЯ зарегистрировано в 73,33% (88/120; 95% ДИ 64,49–80,99) случаев при применении BPaL(M/C), в 71,03% (103/145; 95% ДИ 62,93–78,26) – мКРЛ и в 65,26% (62/95; 95% ДИ 54,80–74,74) – режимов продолжительностью ≥18 месяцев. Разрешение СНЯ с последствиями зарегистрировано в 5,0% (6/120; 95% ДИ 1,86–10,57), 0,69% (1/145; 95% ДИ 0,02–3,78) и 2,11% (2/95; 95% ДИ 0,26–7,40) случаев соответственно. Доля СНЯ, завершившихся летальным исходом, составила 12,50% (15/120; 95% ДИ 7,17–19,78), 20,69% (30/145; 95% ДИ 14,42–28,20) и 20,00% (19/95; 95% ДИ 12,49–29,46) случаев соответственно.

Отмена отдельных препаратов проводилась в 12,50% (15/120; 95% ДИ 7,17–19,78), 8,28% (12/145; 95% ДИ 4,35–14,01) и 11,58% (11/95; 95% ДИ 5,92–19,77) случаев, прекращение применяемого режима химиотерапии вследствие СНЯ – в 3,33% (4/120; 95% ДИ 0,92–8,31), 4,83% (7/145; 95% ДИ 1,96–9,69) и 5,26% (5/95; 95% ДИ 1,73–11,86), а временное прерывание терапии – в 46,67% (56/120; 95% ДИ 37,51–55,99), 36,55% (53/145; 95% ДИ 28,72–44,95) и 40,00% (38/95; 95% ДИ 30,08–50,56) случаев соответственно при применении BPaL(M/C), мКРЛ и режимов продолжительностью ≥18 месяцев.

Для дополнительной оценки безопасности сформировали группы с учетом 28 исходных характеристик. Среди пациентов с МЛУ/РУ-ТБ СНЯ зарегистрированы у 21,00% получавших мКРЛ и у 32,00% получавших 18-месячное лечение; при сравнении BPaLM с той же группой длительного лечения – у 12,00% и 32,00% соответственно. Среди пациентов с пре-ШЛУ-ТБ СНЯ зарегистрированы у 12,00% получавших BPaLC и у 28,00% получавших 18-месячное лечение. Во всех 3 сравнениях доля пациентов с СНЯ была меньше при применении коротких режимов; аналогичное соотношение наблюдалось в основных когортах. Статистически значимых различий между сопоставленными группами не установлено.

С учетом человеко-времени лечения частота всех СНЯ при МЛУ/РУ-ТБ составила 2,93 на 100 человеко-месяцев при мКРЛ и 2,23 при BPaLM против 4,30 при 18-месячном лечении. При пре-ШЛУ-ТБ показатели BPaLC и длительного режима составили 2,12 и 1,96 соответственно. Доля пациентов с СНЯ и частота событий за человеко-время дополняют друг друга при оценке режимов разной продолжительности.

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии участвовал в исследовании TB-PRACTECAL [5] и в многострановом проспективном исследовании модифицированных коротких режимов [6]. Настоящая работа дополняет опубликованные данные оценкой безопасности 6-, 9- и ≥18-месячных режимов в национальной клинической практике, анализом факторов риска развития всех СНЯ и отдельно лекарственно-индуцированных СНЯ, а также сравнением безопасности режимов в сопоставимых группах пациентов.

Ранее для Беларуси была показана экономическая целесообразность применения BPaL(M/C) и мКРЛ по сравнению с режимами продолжительностью ≥18 месяцев [7]. Настоящее исследование дополняет экономическую оценку анализом безопасности лечения на уровне отдельных пациентов.

Риск развития СНЯ при лечении пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, ассоциирован преимущественно с исходными клиническими характеристиками пациентов. При применении мКРЛ независимыми факторами риска развития СНЯ являлись возраст ≥65 лет (aHR 2,94; 95% ДИ 1,71–5,05; p<0,001), ишемическая болезнь

сердца (aHR 1,83; 95% ДИ 1,14–2,95; p=0,013) и наличие деструктивного процесса в легких (aHR 1,57; 95% ДИ 1,04–2,36; p=0,031). Независимыми факторами риска лекарственно-индуцированных СНЯ являлись возраст ≥65 лет (aHR 3,08; 95% ДИ 1,73–5,45; p<0,001) и ишемическая болезнь сердца (aHR 2,11; 95% ДИ 1,24–3,62; p=0,006).

При применении BPaL(M/C) независимыми факторами риска развития СНЯ являлись возраст ≥65 лет (aHR 4,62; 95% ДИ 2,72–7,87; p<0,001), ВИЧ-инфекция (aHR 3,54; 95% ДИ 2,06–6,07; p<0,001), положительный мазок мокроты (aHR 2,34; 95% ДИ 1,47–3,74; p<0,001), хронический вирусный гепатит С (aHR 1,82; 95% ДИ 1,13–2,93; p=0,013) и ишемическая болезнь сердца (aHR 1,74; 95% ДИ 1,10–2,77; p=0,019). Для лекарственно-индуцированных СНЯ независимыми факторами риска являлись возраст ≥65 лет (aHR 3,95; 95% ДИ 2,18–7,18; p<0,001), ВИЧ-инфекция (aHR 3,60; 95% ДИ 1,95–6,64; p<0,001), положительный мазок мокроты (aHR 2,58; 95% ДИ 1,58–4,21; p<0,001), хронический вирусный гепатит С (aHR 1,82; 95% ДИ 1,06–3,14; p=0,030), ишемическая болезнь сердца (aHR 1,74; 95% ДИ 1,02–2,97; p=0,041). После учета исходных клинических характеристик применение BPaLC по сравнению с BPaLM не было независимо ассоциировано с риском развития как всех СНЯ (aHR 0,92; 95% ДИ 0,59–1,44; p=0,730), так и лекарственно-индуцированных СНЯ (aHR 0,86; 95% ДИ 0,53–1,39; p=0,533).

При применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев ишемическая болезнь сердца являлась независимым фактором риска как всех СНЯ (aHR 3,50; 95% ДИ 2,16–5,69; p<0,001), так и лекарственно-индуцированных СНЯ (aHR 3,17; 95% ДИ 1,84–5,46; p<0,001). Профиль лекарственной устойчивости не был независимо ассоциирован с риском развития СНЯ: для пре-ШЛУ-ТБ по сравнению с МЛУ/РУ-ТБ aHR составил 0,96 (95% ДИ 0,59–1,57; p=0,878) для всех СНЯ и 1,15 (95% ДИ 0,66–1,99; p=0,624) для лекарственно-индуцированных СНЯ.

При отдельной оценке 6- и 9-месячного применения бедаквилина в составе мКРЛ статистически значимых различий по удлинению QTcF / экстрасистолии и сердечной недостаточности не установлено. В многофакторном анализе также не выявлена статистически значимая связь продолжительности применения бедаквилина с риском всех или лекарственно-индуцированных СНЯ.

Таким образом, основной анализ 1733 пациентов показал, что мКРЛ и BPaL(M/C) в условиях активного мониторинга характеризовались хорошим профилем безопасности: СНЯ зарегистрированы у меньшей доли пациентов, чем при длительных режимах, и прекращение применяемого режима вследствие СНЯ требовалось редко. Во всех 3 дополнительных сравнениях сопоставленных групп также отмечена меньшая доля пациентов с СНЯ при применении коротких режимов. Эти наблюдения расширяют представление о безопасности 6- и 9-месячных стратегий в условиях клинической практики.

Контроль безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, следует проводить с учетом состава режима и исходных факторов риска СНЯ. Особого внимания требуют пациенты в возрасте ≥65 лет и с ишемической болезнью сердца; при применении BPaL(M/C) необходимо учитывать наличие ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С, а также положительный мазок мокроты в начале лечения.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (2025). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care*. Geneva: World Health Organization. ISBN 978-92-4-010724-3.
2. World Health Organization (2015). *Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation.* Geneva: World Health Organization.
3. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893–902. doi:10.1056/NEJMoa1901814
4. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., et al. Bedaquiline – Pretomanid – Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810–823. doi:10.1056/NEJMoa2119430
5. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B–3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):117–128. doi:10.1016/S2213-2600(23)00389-2
6. Korotych O., Achar J., Gurbanova E., et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1151–1161. doi:10.1016/S1473-3099(24)00228-7
7. Yatskevich N. Cost-effectiveness of BPaL-based and 9-month modified all-oral short treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in Belarus. *PLOS Glob Public Health*. 2026;6(7):e0005872. doi:10.1371/journal.pgph.0005872

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.005
УДК 616-002.5:615.33.035.1

Яцкевич Н.В.[1]✉, Гурбанова Э.[2], Кроткова Е.Н.[1], Солодовникова В.В.[1], Аржакова А.В.[1], Куцко М.А.[1], Скрягина Е.М.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь
[2] Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

Оценка эффективности 6-, 9-, ≥18-месячных режимов лечения и анализ прогностических факторов неблагоприятного исхода лечения у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Скрягина Е.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Гурбанова Э.; редактирование – Кроткова Е.Н.; сбор материала – Солодовникова В.В., Аржакова А.В., Куцко М.А.

Подана: 01.09.2026
Принята: 07.10.2026
Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить эффективность 6-, 9- и ≥18-месячных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, и прогностические факторы неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. Основную когорту составили 1733 пациента; 18 исключили из анализа эффективности. Из 1715 оставшихся 714 получали 6-месячные режимы BPaL(M/C), 762 – 9-месячные модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ), 239 – индивидуализированные ≥18-месячные режимы. Для 3 сопоставлений (1:4 и 1:1) дополнительно включили 50 пациентов, получавших 18-месячные режимы. Оценивали исходы лечения, конверсию культуры мокроты и устойчивый успех через 12 месяцев.

Результаты. Успех лечения достигнут у 664/714 (93,00%) пациентов, получавших BPaL(M/C), у 685/762 (89,90%), получавших мКРЛ, и у 183/239 (76,57%), получавших длительные режимы. Через 12 месяцев устойчивый успех сохранялся соответственно у 625/714 (87,54%), 649/762 (85,17%) и 172/239 (71,97%). В сопоставимых группах с МЛУ/РУ-ТБ устойчивый успех зарегистрирован у 83/100 (83,00%) пациентов, получавших мКРЛ, и у 23/25 (92,00%), получавших BPaLM, по сравнению с 15/25 (60,00%) при длительном лечении (p=0,045 и p=0,008 соответственно). При пре-ШЛУ-ТБ показатели составили 21/25 (84,00%) при применении BPaLC и 19/25 (76,00%) при длительном лечении. К 60-му дню конверсия культуры мокроты чаще отмечалась в группах BPaLM и BPaLC, чем в соответствующих группах длительного лечения: 91,67% против

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

62,50% (p=0,016) и 95,45% против 45,45% (p<0,001). С неблагоприятным исходом ассоциировались возраст ≥65 лет, синдром зависимости от алкоголя и положительный мазок мокроты при применении коротких режимов; ишемическая болезнь сердца – во всех когортах, предшествующее лечение ТБ – в когорте BPaL(M/C), мужской пол – в когорте мКРЛ.

Заключение. В основных когортах доли успешного лечения и устойчивого успеха были больше у пациентов, получавших короткие режимы. При сопоставлении групп различия в устойчивом успехе выявлены при применении мКРЛ и BPaLM, а в конверсии культуры мокроты к 60-му дню – при применении BPaLM и BPaLC.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, эффективность лечения

Yatskevich N.[1], Gurbanova E.[2], Krotkova E.[1], Solodovnikova V.[1], Arzhakova N.[1], Kutsko M.[1], Skrahina A.[1]

[1] Republic Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

[2] WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Assessment of the Effectiveness of 6-, 9-, and ≥18-Month Treatment Regimens and Analysis of Prognostic Factors for Unfavourable Treatment Outcomes in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yatskevich N. – developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Skrahina A. – developing the study concept and design, analyzing data, and editing the article; Gurbanova E. – developing the study concept and design and editing the article; Krotkova E. – editing the article; Solodovnikova V., Arzhakova N., Kutsko M. – collecting information.

Submitted: 01.09.2026
Accepted: 07.10.2026
Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess the effectiveness of 6-, 9-, and ≥18-month regimens and prognostic factors for an unfavourable outcome in patients with multidrug- or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), including pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB).

Materials and methods. Of 1,733 patients in the primary cohort, 18 were excluded from effectiveness analysis. The remaining 1,715 received 6-month BPaL(M/C) regimens (n=714), 9-month modified short treatment regimens (mSTR; n=762), or individualised ≥18-month regimens (n=239). Another 50 patients receiving 18-month regimens were included in three matched comparisons (1:4 and 1:1). We assessed outcomes, sputum culture conversion, and sustained success 12 months after treatment completion.

Results. Treatment success among patients receiving BPaL(M/C), mSTR, and prolonged regimens was 664/714 (93.00%), 685/762 (89.90%), and 183/239 (76.57%); 12-month sustained success was 625/714 (87.54%), 649/762 (85.17%), and 172/239 (71.97%), respectively. Among matched MDR/RR-TB patients receiving mSTR, BPaLM, or prolonged treatment, sustained success was 83/100 (83.00%), 23/25 (92.00%), and 15/25 (60.00%), respectively (p=0.045 and p=0.008). Among pre-XDR-TB patients receiving BPaLC or prolonged treatment, the rates were 21/25 (84.00%) and 19/25 (76.00%). By day 60, sputum culture conversion was more frequent in the BPaLM and BPaLC groups than in prolonged-treatment groups: 91.67% vs 62.50% (p=0.016) and 95.45% vs 45.45% (p<0.001). Age ≥65 years, alcohol dependence and a positive baseline sputum smear were associated with unfavourable outcomes in the short-regimen cohorts; coronary heart disease in all cohorts, prior TB treatment in the BPaL(M/C) cohort, and male sex in the mSTR cohort.
Conclusion. In the primary cohorts, treatment success and sustained success were more frequent among patients receiving short regimens. Matched comparisons showed differences in sustained success for mSTR and BPaLM and in conversion by day 60 for BPaLM and BPaLC.
Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, effectiveness of treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) представляет собой актуальную проблему здравоохранения в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Сегодня в регионе достигнуты самые быстрые в мире темпы снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ), однако сохраняется самый высокий в мире уровень МЛУ/РУ-ТБ [1]. По данным WHO Global TB Database, в 2024 г. в Европейском регионе ВОЗ зарегистрировано 21,73% лабораторно подтвержденных случаев МЛУ/РУ-ТБ и 42,70% лабораторно подтвержденных случаев МЛУ/РУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону (пре-ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ) в мире [1].

В Республике Беларусь в последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ТБ. За период 2015–2024 гг. показатель заболеваемости снизился с 39,68 до 13,70 на 100 тыс. населения, что соответствует абсолютной разнице −25,98 случая на 100 тыс. населения (95% ДИ −27,46... −24,50; p<0,001) и относительному снижению на 65,47%. Среднегодовой темп изменения показателя составил −11,12% (95% ДИ −13,26... −8,93; p<0,001).

Снижение показателя заболеваемости ТБ в Республике Беларусь было более выраженным, чем в Европейском регионе ВОЗ: относительное снижение составило соответственно 65,47 и 40,82%, а среднегодовые темпы изменения – −11,12 и −6,32%. Несмотря на выраженное снижение общей заболеваемости, среди впервые выявленных и ранее леченных пациентов сохраняется большая доля МЛУ/РУ-ТБ, что, наряду с необходимостью своевременного выявления заболевания, обусловливает необходимость повышения эффективности его лечения.

В исследованиях Nix-TB и ZeNix показана высокая частота благоприятных исходов при применении 6-месячных режимов на основе бедаквилина, претоманида и линезолида у пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ [2, 3]. На основании результатов TB-PRACTECAL [4] и ZeNix ВОЗ рекомендовала 6-месячный режим BPaLM для лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [5]. Настоящее исследование посвящено оценке результатов применения BPaLM, BPaLC и 9-месячного мКРЛ в условиях программного лечения в Беларуси, в том числе в сравнении с индивидуализированными длительными режимами у пациентов, сопоставимых по исходным характеристикам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку эффективности, прогностических факторов неблагоприятного исхода 6-, 9-, ≥18-месячных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, в Республике Беларусь. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

В исследование включены пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с октября 2018 г. по август 2024 г. и соответствовали критериям включения (рис. 1, 2).

Критерии включения в исследование:

1) туберкулез органов дыхания (A15), туберкулез других органов (A18.1–A18.8) с устойчивостью M. tuberculosis к рифампицину;
2) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Дополнительный критерий включения в исследование мКРЛ – подтвержденная чувствительность M. tuberculosis к фторхинолонам (Fq).

Критерии невключения:

1) туберкулез нервной системы (A17), туберкулез костей и суставов (A18.0);
2) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia), ≥501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
3) активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) или аланинаминотрансферазы (АлАТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
4) функциональный статус на момент включения <40 баллов по шкале Карновского или ≥4 баллов по шкале ECOG.

Критерии перевода пациента с 6- и 9-месячного режима на индивидуализированное лечение продолжительностью ≥18 месяцев: пропуск более 28 доз ПТЛП при условии продолжения лечения по индивидуализированному режиму терапии длительностью не менее 18 месяцев.

Критерии невключения для назначения режимов длительностью 6 и 9 месяцев указаны на рис. 1, 2.

У всех пациентов на этапе включения в исследование проведен анализ результатов микроскопии диагностического материала с окраской по Цилю – Нильсену, культурального исследования, теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ)

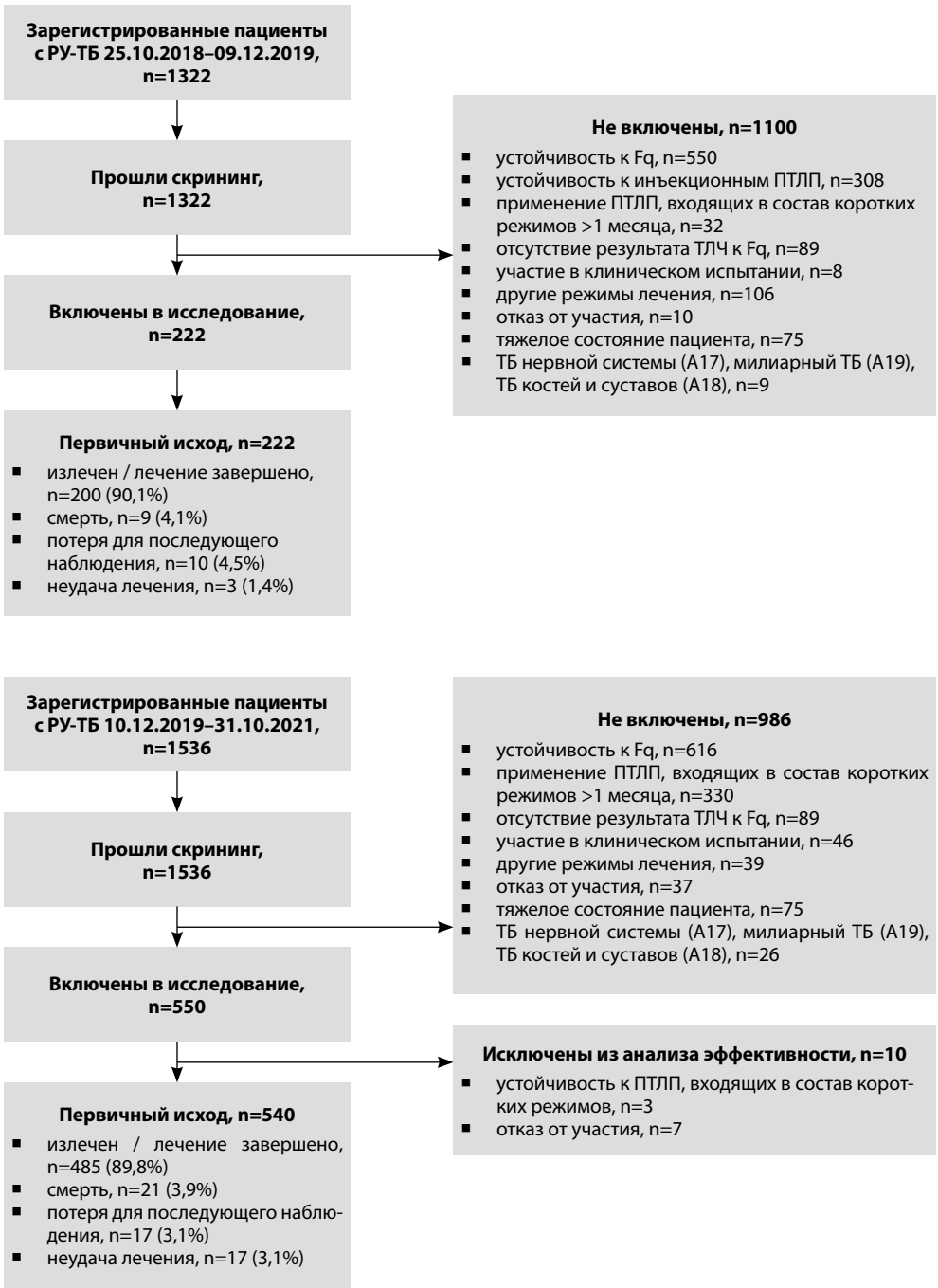


Рис. 1. Схема формирования исследуемой когорты пациентов, получавших режимы мКРЛ
Fig. 1. Flow diagram of the study cohort of patients treated with modified short treatment regimens (mSTR)

Примечание: у одного пациента могло быть несколько причин невключения.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

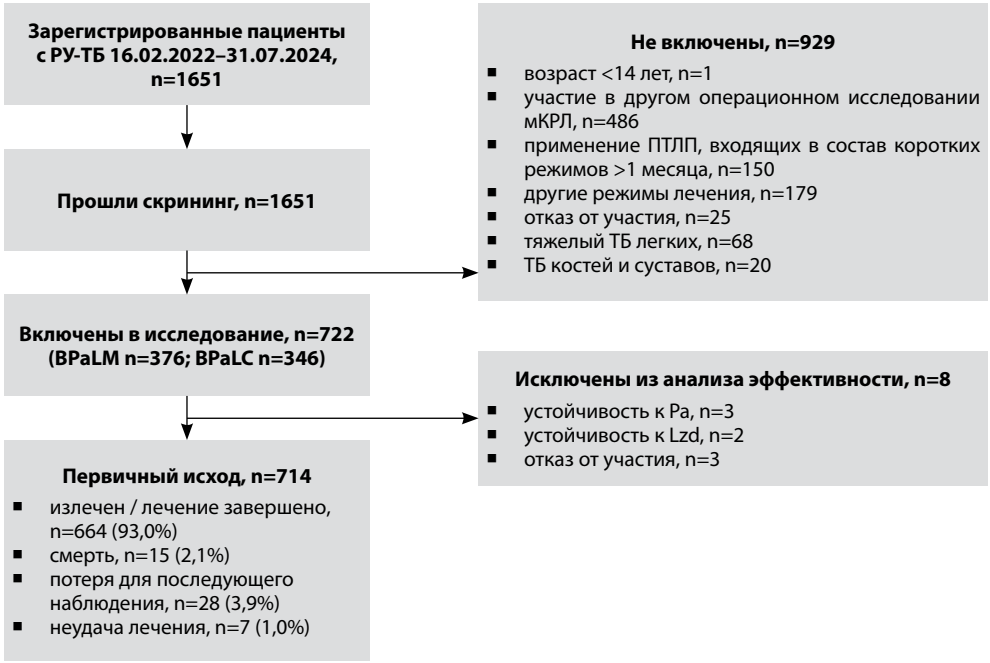


Рис. 2. Схема формирования исследуемой когорты пациентов, получавших режимы BPaLM и BPaLC
Fig. 2. Flow diagram of the study cohorts of patients treated with BPaLM and BPaLC

M. tuberculosis с использованием плотной питательной среды и автоматизированной системы BACTEC MGIT 960, а также молекулярно-генетических исследований методом Xpert MTB/RIF (в части случаев – в сочетании с Xpert MTB/XDR) и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), а также итогов клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки.

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался 6-, 9-месячный режим или индивидуализированный режим длительностью 18 месяцев.

Пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, назначался 6-месячный режим лечения, включающий комбинацию из 4 пероральных противотуберкулезных лекарственных препаратов (бедаквилин (Bdq), претоманид (Pa), линезолид (Lzd), моксифлоксацин (Mfx) или клофазимин (Cfz)).

Пациентам с МЛУ-ТБ назначался 9-месячный модифицированный короткий режим лечения (мКРЛ), включающий комбинацию из 5 пероральных противотуберкулезных лекарственных препаратов (бедаквилин Bdq, левофлоксацин (Lfx), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz), циклосерин (Cs) или деламанид (Dlm)).

Индивидуализированный режим химиотерапии назначался пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ на основании результатов ТЛЧ M. tuberculosis, предшествующего лечения и клинических данных; в подгруппу МЛУ/РУ-ТБ включали пациентов, у которых чувствительность к фторхинолонам была неизвестна либо которые ранее получали препараты, входящие в состав коротких режимов.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения оценивался через 1 год наблюдения после окончания лечения. Долю устойчивого успеха рассчитывали от всех пациентов, включенных в анализ эффективности. Рецидив учитывали при молекулярно-генетическом подтверждении; при невозможности секвенирования повторное заболевание относили к категории с неизвестным статусом.

Количественные показатели представляли в виде медианы и квартилей – Me [Q1; Q3], среднего и стандартного отклонения (СО), категориальные – как абсолютное число и долю с точным 95% ДИ Клоппера – Пирсона. Для общего сравнения 3 независимых групп применяли критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей и точный критерий Фишера – Фримена – Холтона для категориальных. Для многокатегориальных показателей p-value определяли методом Монте-Карло на основании 1 000 000 репликаций. Попарные сравнения выполняли с использованием критерия Данна для количественных и двустороннего точного критерия Фишера для категориальных показателей; p-value корректировали методом Холма в пределах 3 сравнений каждого показателя. Частоту конверсии культуры мокроты сравнивали между стратегиями отдельно на каждом сроке среди пациентов с положительным результатом исследования культуры M. tuberculosis из мокроты, полученной до начала лечения. Все критерии были двусторонними; различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для изучения факторов, связанных с неблагоприятным исходом лечения, в каждой когорте строили многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса в форме Андерсена – Гилла. Стандартные ошибки рассчитывали с учетом кластеризации по пациенту; результаты представляли как скорректированные отношения рисков (aHR) с 95% ДИ. Предпосылку пропорциональности рисков проверяли с помощью теста cox.zph.

Из 772 пациентов, начавших лечение по мКРЛ, 222 получали мКРЛ1 с применением бедаквилина в течение 6 месяцев и 550 – мКРЛ2 с его применением в течение 9 месяцев. После исключения 10 пациентов анализ эффективности включал 762 человека, в том числе 540 пациентов группы мКРЛ2. Агрегированные показатели эффективности когорт BPaL(M/C) (n=714), мКРЛ2 (n=540) и длительного лечения (n=239) ранее использовали в качестве клинических входных параметров модели экономической эффективности [6].

Для дополнительной сравнительной оценки эффективности 6- и 9-месячных режимов по сравнению с 18-месячными режимами лечения в исследование были включены 50 пациентов, получавших длительный режим лечения (25 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, 25 – с пре-ШЛУ-ТБ). Эти пациенты не входили в основную когорту из 239 пациентов, получавших длительные режимы лечения. Были сформированы 3 отдельные группы сравнения 1:1 или 1:4 методом индивидуального подбора пациентов. Одну группу из 25 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам, получавших длительный режим, отдельно сопоставляли с 100 из 540 пациентов, получавших мКРЛ, и с 25 из 148 пациентов, получавших BPaLM. Другую группу из 25 пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, получавших длительный режим, сопоставили с 25 из 114 пациентов, получавших BPaLC.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Подбор проводили по исходным характеристикам методом целочисленной оптимизации. Баланс оценивали по 28 показателям с помощью абсолютной стандартизованной разности средних или долей (|SMD|), рассчитанной в сопоставленных группах. У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ условием подбора была |SMD| ≤0,10 для каждого показателя. У пациентов с пре-ШЛУ-ТБ для 23 основных показателей задавали предел |SMD| ≤0,17, для 5 редких – ≤0,30. Обязательным условием включения в исследование была возможность назначения обоих сравниваемых режимов на момент начала лечения.

Успешным лечением считали исходы «излечен» и «лечение завершено»; устойчивый успех оценивали при наблюдении не менее 365 дней после окончания лечения. Разность долей в сравнениях 1:1 оценивали с учетом пар: 95% ДИ рассчитывали методом Ньюкомба, p – точным критерием Мак-Немара. В сравнении 1:4 для каждого из 25 пациентов, получавших 18-месячный режим, рассчитывали разность между средним значением показателя у 4 подобранных ему пациентов на мКРЛ и значением этого показателя у самого пациента. Полученные 25 разностей анализировали с помощью одновыборочного t-критерия; 95% ДИ средней разности рассчитывали на основе t-распределения.

Время до конверсии сравнивали при наличии зарегистрированных дат у всех пациентов соответствующей пары или группы 1:4. Для сравнений 1:1 рассчитывали разность сроков внутри каждой пары; для сравнения 1:4 – разность между средним сроком конверсии у 4 пациентов на мКРЛ и сроком у сопоставленного с ними пациента длительного лечения. Медиану полученных разностей представляли с 95% ДИ, рассчитанным процентильным методом бутстрапа с 200 000 повторов; значения p определяли знаковым ранговым критерием Уилкоксона по разностям.

Сбор первичной информации осуществляли с использованием Microsoft Excel, Epi Info и REDCap. Статистическую обработку выполняли в R-версии 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) в среде RStudio версии 2023.06.0+421.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в когортное исследование, представлена в табл. 1.

Доля пациентов в возрасте ≥65 лет в когорте пациентов, получавших BPaL(M/C), была больше, чем в когорте пациентов, получавших 18-месячный режим: 10,50% против 4,60% (p=0,017). В когорте пациентов, получавших 18-месячный режим, значительно чаще встречались пациенты с повторным случаем ТБ: 56,90% против 26,89% в группе BPaL(M/C) и 27,30% в группе мКРЛ1/мКРЛ2 (p<0,001 для обоих сравнений). Пребывание в пенитенциарной системе в анамнезе реже отмечалось в когорте BPaL(M/C) – у 8,82% пациентов против 17,06% в когорте мКРЛ1/мКРЛ2 и 17,99% в когорте пациентов, получавших 18-месячный режим (p<0,001 для обоих сравнений). По полу, общему распределению по возрастным группам, категориям ИМТ, доле неработающих и лиц без определенного места жительства статистически значимых различий не установлено.

Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

У пациентов, получавших BPaL(M/C), по сравнению с пациентами, получавшими мКРЛ, чаще регистрировались хронический вирусный гепатит С (13,87% против

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ]) / медиана (IQR)
Table 1
Characteristics of patients included in the study, n (% [95% CI]) or median (IQR)

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=714	мКРЛ1/мКРЛ2, n=762	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
Мужской пол	548 (76,75 [73,48–79,80])	600 (78,74 [75,66–81,59])	188 (78,66 [72,92–83,68])	1,000	1,000	1,000
Медиана возраста, лет	46,0 [38,0–57,0]	46,0 [37,0–56,0]	45,0 [38,0–54,0]	0,369	0,615	0,369
Возраст ≥65 лет	75 (10,50 [8,35–12,99])	61 (8,01 [6,18–10,16])	11 (4,60 [2,32–8,09])	0,017	0,170	0,170
Возрастная группа: <19 19–24 25–34 35–44 45–54 55–64 65–90	 11 (1,54 [0,77–2,74]) 22 (3,08 [1,94–4,63]) 86 (12,04 [9,75–14,66]) 183 (25,63 [22,46–29,00]) 198 (27,73 [24,48–31,17]) 139 (19,47 [16,62–22,57]) 75 (10,50 [8,35–12,99])	 13 (1,71 [0,91–2,90]) 22 (2,89 [1,82–4,34]) 102 (13,39 [11,05–16,01]) 214 (28,08 [24,92–31,42]) 201 (26,38 [23,28–29,66]) 149 (19,55 [16,79–22,55]) 61 (8,01 [6,18–10,16])	 1 (0,42 [0,01–2,31]) 5 (2,09 [0,68–4,81]) 36 (15,06 [10,78–20,24]) 74 (30,96 [25,16–37,24]) 65 (27,20 [21,66–33,31]) 47 (19,67 [14,82–25,28]) 11 (4,60 [2,32–8,09])	0,133	0,800	0,800
Медиана ИМТ, кг/м^2	21,1 [19,3–23,0]	21,4 [19,6–23,7]	21,4 [19,8–23,8]	0,294	0,591	0,294
Категория ИМТ: <18,5 кг/м^2 ≥18,5 кг/м^2	 117 (16,39 [13,74–19,31]) 597 (83,61 [80,69–86,26])	 112 (14,70 [12,26–17,41]) 650 (85,30 [82,59–87,74])	 26 (10,88 [7,23–15,53]) 213 (89,12 [84,47–92,77])	 0,139 0,139	 0,324 0,324	 0,388 0,388
Неработающие	285 (39,92 [36,30–43,61])	335 (43,96 [40,40–47,57])	106 (44,35 [37,95–50,90])	0,509	0,941	0,378
Повторный случай ТБ	192 (26,89 [23,67–30,30])	208 (27,30 [24,16–30,61])	136 (56,90 [50,36–63,27])	<0,001	<0,001	0,907
Пребывание в пенитенциарной системе в анамнезе	63 (8,82 [6,85–11,15])	130 (17,06 [14,46–19,92])	43 (17,99 [13,34–23,46])	<0,001	0,769	<0,001
Без определенного места жительства	8 (1,12 [0,48–2,20])	21 (2,76 [1,71–4,18])	9 (3,77 [1,74–7,03])	0,057	0,393	0,057

Таблица 2
Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 2
Comorbidities among patients included in the study, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=714	мКРЛ1/мКРЛ2, n=762	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
ВИЧ-инфекция	62 (8,68 [6,72–10,99])	43 (5,64 [4,11–7,53])	22 (9,21 [5,86–13,60])	0,793	0,139	0,077
Хронический вирусный гепатит С	99 (13,87 [11,41–16,62])	70 (9,19 [7,23–11,46])	31 (12,97 [8,99–17,90])	0,828	0,218	0,016
Хронический вирусный гепатит В	18 (2,52 [1,50–3,96])	12 (1,57 [0,82–2,73])	2 (0,84 [0,10–2,99])	0,566	0,566	0,566
Сахарный диабет	43 (6,02 [4,39–8,03])	33 (4,33 [3,00–6,03])	12 (5,02 [2,62–8,61])	1,000	1,000	0,473
ИБС	136 (19,05 [16,23–22,12])	93 (12,20 [9,96–14,74])	41 (17,15 [12,60–22,54])	0,565	0,127	<0,001
Хроническая болезнь почек	9 (1,26 [0,58–2,38])	16 (2,10 [1,20–3,39])	3 (1,26 [0,26–3,62])	1,000	1,000	0,695
Полинейропатия	48 (6,72 [5,00–8,81])	16 (2,10 [1,20–3,39])	7 (2,93 [1,19–5,94])	0,072	0,461	<0,001
Синдром зависимости от алкоголя	235 (32,91 [29,47–36,50])	264 (34,65 [31,27–38,14])	85 (35,56 [29,50–41,99])	1,000	1,000	1,000
Употребление ПАВ	20 (2,80 [1,72–4,29])	9 (1,18 [0,54–2,23])	1 (0,42 [0,01–2,31])	0,112	0,466	0,112

9,19%; p=0,016), ИБС (19,05% против 12,20%; p<0,001), полинейропатия (6,72% против 2,10%; p<0,001). Попарных различий по частоте ВИЧ-инфекции после поправки Холма не установлено (p≥0,077).

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

В когорте мКРЛ чаще выявлялось одностороннее поражение легких с распадом и реже – двустороннее поражение с распадом, чем в 2 других группах (p<0,001 для соответствующих сравнений). Частота положительного мазка мокроты у пациентов, получавших BPaL(M/C), была ниже, чем у пациентов, получавших мКРЛ и режимы продолжительностью 18 месяцев (31,93% против 40,55 и 41,00%; p=0,002 и p=0,023 соответственно).

Частота конверсии культуры мокроты различалась между 3 когортами на всех анализируемых сроках. При применении BPaL(M/C) частота конверсии культуры мокроты была выше, чем при применении мКРЛ, к 30-му дню – 67,13% против 54,26%, к 60-му дню – 91,71% против 83,50%, к 90-му дню – 98,23% против 95,20%. По сравнению с режимами продолжительностью ≥18 месяцев доля пациентов с конверсией к ранним срокам лечения была больше; к 150-му дню абсолютные различия между когортами сократились и не превышали 3 процентных пунктов.

Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 5, 6.

Таблица 3
Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 3
Tuberculosis disease characteristics among patients included in the study, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов			p-value		
	BPaL(M/C), n=714	мКРЛ1/мКРЛ2, n=762	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239			
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
Легочный	704 (98,60 [97,44–99,33])	757 (99,34 [98,48–99,79])	233 (97,49 [94,62–99,07])	0,393	0,081	0,393
Только внелегочный ТБ	10 (1,40 [0,67–2,56])	5 (0,66 [0,21–1,52])	6 (2,51 [0,93–5,38])	0,393	0,081	0,393
Легочный и внелегочный	30 (4,20 [2,85–5,94])	26 (3,41 [2,24–4,96])	8 (3,35 [1,46–6,49])	1,000	1,000	1,000
Положительный мазок мокроты	228 (31,93 [28,52–35,49])	309 (40,55 [37,04–44,13])	98 (41,00 [34,71–47,53])	0,023	0,940	0,002
Одностороннее поражение легких	380 (53,22 [49,48–56,93])	418 (54,86 [51,24–58,43])	115 (48,12 [41,63–54,65])	0,358	0,224	0,531
Двустороннее поражение легких	324 (45,38 [41,68–49,11])	339 (44,49 [40,92–48,10])	118 (49,37 [42,87–55,89])	0,617	0,617	0,753
Одностороннее поражение легких с распадом	96 (13,45 [11,03–16,17])	210 (27,56 [24,41–30,88])	26 (10,88 [7,23–15,53])	0,371	<0,001	<0,001
Двустороннее поражение легких с распадом	169 (23,67 [20,60–26,96])	65 (8,53 [6,64–10,74])	57 (23,85 [18,59–29,77])	1,000	<0,001	<0,001
Деструктивный процесс в легких	265 (37,11 [33,56–40,78])	275 (36,09 [32,67–39,61])	83 (34,73 [28,71–41,13])	1,000	1,000	1,000

Таблица 4
Частота конверсии культуры мокроты в зависимости от срока лечения, абсолютное число n/N (% [95% ДИ])
Table 4
Sputum culture conversion at different treatment time points, n/N (% [95% CI])

День	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C)	мКРЛ1/мКРЛ2	≥18 месяцев
30	386/575 (67,13% [63,12; 70,96])	376/693 (54,26% [50,46; 58,01])	81/183 (44,26% [36,94; 51,78])
60	520/567 (91,71% [89,13; 93,85])	577/691 (83,50% [80,52; 86,19])	112/183 (61,20% [53,73; 68,30])
90	554/564 (98,23% [96,76; 99,15])	654/687 (95,20% [93,32; 96,67])	143/181 (79,01% [72,34; 84,69])
120	560/564 (99,29% [98,19; 99,81])	681/686 (99,27% [98,31; 99,76])	163/177 (92,09% [87,09; 95,61])
150	561/564 (99,47% [98,45; 99,89])	685/686 (99,85% [99,19; 100,00])	169/174 (97,13% [93,42; 99,06])

Успех лечения зарегистрирован у 93,00% пациентов, получавших BPaL(M/C), у 89,90%, получавших мКРЛ, и у 76,57%, получавших режимы продолжительностью 18 месяцев.

Частота излечения при применении BPaL(M/C) и мКРЛ была сопоставимой – 83,33% и 83,73% соответственно, но превышала соответствующий показатель при длительных режимах – 73,22%. Неудача лечения реже регистрировалась

Таблица 5
Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, на момент окончания лечения, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 5
Treatment outcomes at the end of treatment among patients included in the study, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=714	мКРЛ1/ мКРЛ2, n=762	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239
Успех лечения	664 (93,00 [90,87–94,76])	685 (89,90 [87,53–91,94])	183 (76,57 [70,68–81,79])
Излечен	595 (83,33 [80,39–85,99])	638 (83,73 [80,91–86,28])	175 (73,22 [67,13–78,73])
Лечение завершено	69 (9,66 [7,60–12,07])	47 (6,17 [4,57–8,12])	8 (3,35 [1,46–6,49])
Неудача лечения	7 (0,98 [0,40–2,01])	20 (2,62 [1,61–4,02])	10 (4,18 [2,02–7,56])
Потеря для последующего наблюдения	28 (3,92 [2,62–5,62])	27 (3,54 [2,35–5,11])	27 (11,30 [7,58–16,01])
Смерть	15 (2,10 [1,18–3,44])	30 (3,94 [2,67–5,57])	19 (7,95 [4,85–12,14])

при применении BPaL(M/C), чем при мКРЛ и длительных режимах: 0,98% против 2,62% и 4,18%. Доля пациентов, потерянных для последующего наблюдения, была меньше при применении BPaL(M/C) и мКРЛ, чем при длительных режимах: 3,92 и 3,54% против 11,30%.

Летальный исход во время лечения зарегистрирован у 2,10% пациентов, получавших BPaL(M/C), у 3,94% – получавших мКРЛ и у 7,95% – получавших длительные режимы. Частота летальных исходов была ниже при применении BPaL(M/C), чем при мКРЛ и длительных режимах, а при применении мКРЛ – ниже, чем при длительных режимах.

Доля пациентов с устойчивым успехом через 12 месяцев составила 87,54% при применении BPaL(M/C), 85,17% – мКРЛ и 71,97% – длительных режимов. Показатель был сопоставим между 6- и 9-месячными режимами, но был выше при применении каждого из них по сравнению с длительными режимами.

Таблица 6
Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, через 12 месяцев после окончания лечения, абсолютное число (% [95% ДИ])
Table 6
Treatment outcomes among patients included in the study 12 months after treatment completion, n (% [95% CI])

Показатель	Когорта пациентов		
	BPaL(M/C), n=714	мКРЛ1/мКРЛ2, n=762	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=239
	1	2	3
Устойчивый успех через 12 месяцев	625 (87,54 [84,89–89,87])	649 (85,17 [82,45–87,62])	172 (71,97 [65,81–77,57])
	BPaL(M/C), n=664	мКРЛ1/мКРЛ2, n=685	МЛУ/РУ-ТБ / пре-ШЛУ-ТБ, n=183
Летальный исход в периоде наблюдения	31 (4,67 [3,19–6,56])	33 (4,82 [3,34–6,70])	8 (4,37 [1,91–8,43])
Повторное заболевание (статус неизвестен)	4 (0,60 [0,16–1,54])	1 (0,15 [0,00–0,81])	3 (1,64 [0,34–4,72])
Рецидив	4 (0,60 [0,16–1,54])	2 (0,29 [0,04–1,05])	0 (0,00 [0,00–2,00])

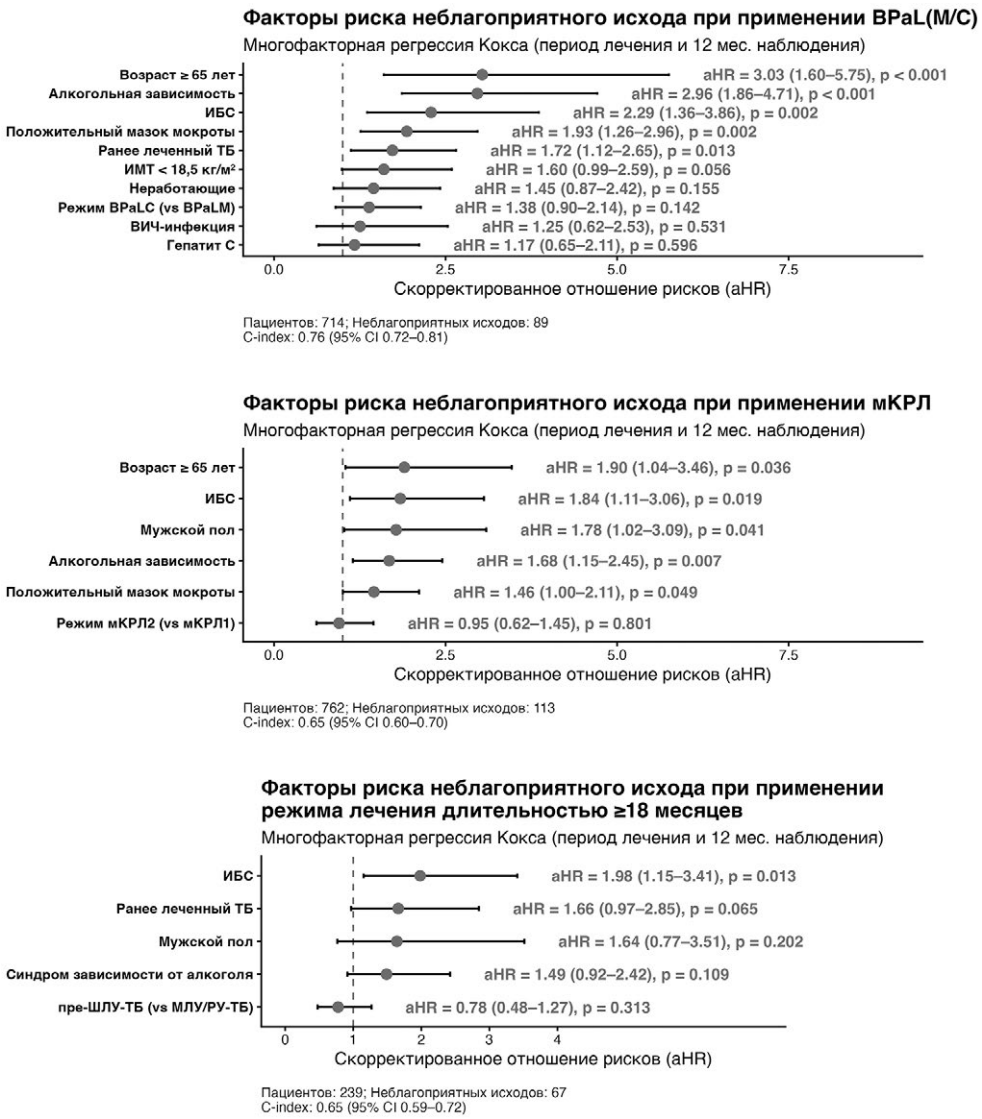


Рис. 3. Факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным исходом лечения у пациентов, включенных в исследование (многофакторный анализ)
Fig. 3. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in the study population: multivariable analysis

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что ишемическая болезнь сердца является общим независимым фактором неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, при применении BPaL(M/C), мКРЛ и режимов продолжительностью ≥18 месяцев (aHR 2,29, 1,84 и 1,98 соответственно). При применении коротких режимов BPaL(M/C) и мКРЛ

независимое прогностическое значение также имеют возраст ≥65 лет (aHR 3,03 и 1,90 соответственно), синдром зависимости от алкоголя (aHR 2,96 и 1,68) и положительный мазок мокроты в начале лечения (aHR 1,93 и 1,46) (рис. 3).

Исходные характеристики сопоставленных групп представлены в табл. 7. При МЛУ/РУ-ТБ 25 пациентов, получавших 18-месячный режим, были сопоставлены отдельно с 100 пациентами, получавшими мКРЛ, и с 25 пациентами, получавшими BPaLM. Сравнение при пре-ШЛУ-ТБ включало по 25 пациентов, получавших 18-месячный режим и BPaLC. В сопоставленные группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ включали пациентов с впервые выявленным туберкулезом либо с рецидивом после лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Исходы к окончанию лечения и результаты наблюдения в течение 12 месяцев после его завершения представлены в табл. 8. Успешное лечение и сохранение результата через 12 месяцев после окончания лечения оценивали среди всех пациентов соответствующих сопоставленных групп. Смерти и повторные заболевания в период последующего наблюдения представлены отдельно среди пациентов, успешно завершивших лечение.

При МЛУ/РУ-ТБ успешный исход к окончанию лечения зарегистрирован у 19/25 (76,00%) пациентов, получавших 18-месячный режим, у 88/100 (88,00%), получавших мКРЛ, и у 23/25 (92,00%), получавших BPaLM; 95% ДИ разностей долей в обоих сравнениях включали ноль. Через 12 месяцев результат лечения сохранялся соответственно у 15/25 (60,00%), 83/100 (83,00%) и 23/25 (92,00%) пациентов. Разность долей для BPaLM и 18-месячного режима составила 32,00 процентного пункта (95% ДИ 10,91–50,91; p=0,008), для мКРЛ и 18-месячного режима – 23,00 (95% ДИ 0,52–45,48; p=0,045). При пре-ШЛУ-ТБ успешное лечение отмечено у 19/25 (76,00%) пациентов 18-месячной группы и у 23/25 (92,00%) группы BPaLC, а сохранение результата через 12 месяцев – у 19/25 (76,00%) и 21/25 (84,00%) соответственно; разность последних показателей составила 8,00 процентного пункта (95% ДИ −14,46… 29,67).

К 60-му дню лечения среди пар с исходно положительной культурой мокроты конверсия культуры мокроты зарегистрирована у 15/24 (62,50%) пациентов 18-месячной группы и у 72/96 (75,00%) пациентов группы мКРЛ (разность 12,50 процентного пункта; 95% ДИ −6,44… 31,44). В сравнении с BPaLM соответствующие показатели составили 15/24 (62,50%) и 22/24 (91,67%) (парная разница 29,17 процентного пункта; 95% ДИ 8,19–48,46; p=0,016). При пре-ШЛУ-ТБ конверсия отмечена у 10/22 (45,45%) и 21/22 (95,45%) пациентов, получавших соответственно 18-месячный режим и BPaLC (парная разница 50,00 процентного пункта; 95% ДИ 23,67–68,91; p<0,001).

Среди пациентов с исходно положительной культурой мокроты и установленной датой конверсии медиана времени до конверсии [Q1–Q3] в сопоставимых группах с МЛУ/РУ-ТБ составила 33,00 [23,50–72,50] дня при 18-месячном лечении и 33,00 [27,00–60,25] дня при применении мКРЛ. Для сравнения 1:4 разность рассчитывали как среднее время конверсии у 4 пациентов на мКРЛ минус время у соответствующего пациента группы длительного лечения. Медиана разностей в 23 полных сопоставлениях составила 2,50 дня (95% ДИ −5,25… 13,50; p=0,715).

При сравнении длительного лечения с BPaLM медиана времени до конверсии у пациентов, получавших BPaLM, составила 29,00 [26,50–36,50] дня; медиана разностей внутри 22 пар (BPaLM минус длительное лечение) – −3,00 дня (95% ДИ −22,00…

Таблица 7
Исходные характеристики сопоставленных групп пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, абсолютное число (%)
Table 7
Baseline characteristics of matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, n (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			|SMD|	|SMD|	Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ		|SMD|
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	мКРЛ, n=100	BPaLM, n=25			пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	BPaLC, n=25	
	1	2	3	1–2	1–3	4	5	4–5
Возраст, лет, среднее (СО)	46,80 (9,97)	46,47 (8,84)	47,28 (8,18)	0,035	0,053	53,84 (9,77)	53,88 (14,39)	0,003
ИМТ, кг/м^2, медиана [Q1–Q3]	20,31 [18,02–22,84]	20,62 [19,11–22,54]	21,00 [20,20–22,40]	0,079	0,085	21,45 [19,33–22,15]	20,80 [19,40–23,80]	0,085
Мужской пол	23 (92,00)	92 (92,00)	23 (92,00)	0	0	22 (88,00)	21 (84,00)	0,113
ВИЧ-инфекция	3 (12,00)	10 (10,00)	3 (12,00)	0,063	0	1 (4,00)	1 (4,00)	0
Хронический гепатит С	5 (20,00)	17 (17,00)	5 (20,00)	0,076	0	4 (16,00)	5 (20,00)	0,102
Сахарный диабет	1 (4,00)	3 (3,00)	1 (4,00)	0,054	0	2 (8,00)	1 (4,00)	0,166
Употребление алкоголя	11 (44,00)	46 (46,00)	10 (40,00)	0,040	0,079	12 (48,00)	12 (48,00)	0
Ишемическая болезнь сердца	1 (4,00)	3 (3,00)	1 (4,00)	0,054	0	9 (36,00)	7 (28,00)	0,169
Рецидив ТБ	11 (44,00)	40 (40,00)	10 (40,00)	0,080	0,079	9 (36,00)	7 (28,00)	0,169
Безработица	16 (64,00)	60 (60,00)	15 (60,00)	0,081	0,081	17 (68,00)	16 (64,00)	0,083
Пребывание в местах лишения свободы	4 (16,00)	18 (18,00)	4 (16,00)	0,053	0	5 (20,00)	4 (16,00)	0,102
Положительная культура мокроты	24 (96,00)	97 (97,00)	24 (96,00)	0,054	0	22 (88,00)	22 (88,00)	0
Рентгенограмма: норма	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	1 (4,00)	1 (4,00)	0
Одностороннее поражение	11 (44,00)	42 (42,00)	11 (44,00)	0,040	0	11 (44,00)	11 (44,00)	0
Двустороннее поражение	14 (56,00)	58 (58,00)	14 (56,00)	0,040	0	13 (52,00)	13 (52,00)	0
Полости распада	10 (40,00)	44 (44,00)	11 (44,00)	0,080	0,079	17 (68,00)	15 (60,00)	0,164
Микроскопия: отрицательная	10 (40,00)	41 (41,00)	11 (44,00)	0,020	0,079	11 (44,00)	11 (44,00)	0
Микроскопия: КУБ / 100 полей зрения / 1+	7 (28,00)	31 (31,00)	7 (28,00)	0,065	0	6 (24,00)	6 (24,00)	0
Микроскопия: 2+ / 3+	8 (32,00)	28 (28,00)	7 (28,00)	0,086	0,086	8 (32,00)	8 (32,00)	0
Очаговый / инфильтративный / туберкулома	18 (72,00)	75 (75,00)	19 (76,00)	0,067	0,089	19 (76,00)	19 (76,00)	0
Диссеминированный / милиарный	7 (28,00)	25 (25,00)	6 (24,00)	0,067	0,089	4 (16,00)	4 (16,00)	0
ФКТ / казеозная пневмония	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	1 (4,00)	1 (4,00)	0
Только внелегочный ТБ	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	1 (4,00)	1 (4,00)	0
Хронический гепатит В	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	0 (0,00)	0 (0,00)	0
Заболевание почек	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	0 (0,00)	1 (4,00)	0,283
Употребление ПАВ	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	1 (4,00)	0	0,283
Полинейропатия	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	4 (16,00)	4 (16,00)	0
Отсутствие определенного места жительства	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	1 (4,00)	0 (0,00)	0,283

Таблица 8
Исходы лечения и 12-месячного наблюдения после его завершения в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, абсолютное число (%)
Table 8
Treatment outcomes and outcomes during 12 months of post-treatment follow-up in matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, n (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Разность долей мКРЛ – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; p (t-критерий)	Разность долей BPaLM – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара	Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ		Разность долей BPaLC – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	мКРЛ, n=100	BPaLM, n=25			пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	BPaLC, n=25	
Успешное лечение	19 (76,00)	88 (88,00)	23 (92,00)	12,00 (–9,09… 33,09); 0,252	16,00 (–5,01… 36,23); 0,219	19 (76,00)	23 (92,00)	16,00 (–5,01… 36,23); 0,219
Излечен	19 (76,00)	88 (88,00)	23 (92,00)	–	–	18 (72,00)	21 (84,00)	–
Лечение завершено	0	0	0	–	–	1 (4,00)	2 (8,00)	–
Неудача	0	5 (5,00)	1 (4,00)	–	–	0	0	–
Потеря для последующего наблюдения	5 (20,00)	2 (2,00)	1 (4,00)	–	–	3 (12,00)	1 (4,00)	–
Смерть	1 (4,00)	5 (5,00)	0	–	–	3 (12,00)	1 (4,00)	–
Устойчивый успех через 12 месяцев	15 (60,00)	83 (83,00)	23 (92,00)	23,00 (0,52–45,48); 0,045	32,00 (10,91–50,91); 0,008	19 (76,00)	21 (84,00)	8,00 (–14,46… 29,67); 0,727
	n=19	**n=88**	**n=23**			**n=19**	**n=23**	
Смерть в период наблюдения	4 (21,05)	3 (3,41)	0	–	–	0	2 (8,70)	–
Рецидив	0	2 (2,27)	0	–	–	0	0	–
Повторное заболевание с неизвестным статусом	0	0	0	–	–	0	0	–

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 9
Конверсия культуры мокроты в сопоставленных группах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, абсолютное число (%)
Table 9
Sputum culture conversion in matched groups of patients with MDR/RR-TB and pre-XDR-TB, n (%)

Показатель	Группы пациентов с МЛУ/РУ-ТБ			Разность долей мКРЛ – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; p (t-критерий)	Разность долей BPaLM – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара	Группы пациентов с пре-ШЛУ-ТБ		Разность долей BPaLC – 18 мес., п. п. [95% ДИ]; точный p Мак-Немара
	МЛУ/РУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	мКРЛ, n=100	BPaLM, n=25			пре-ШЛУ-ТБ, курс лечения 18 мес., n=25	BPaLC, n=25	
К 30-му дню	9/24 (37,50%)	40/96 (41,67%)	15/24 (62,50%)	4,17 (–17,33… 25,66); 0,692	25,00 (–0,72… 46,24); 0,109	4/22 (18,18%)	10/22 (45,45%)	27,27 (2,07–48,34); 0,070
К 60-му дню	15/24 (62,50%)	72/96 (75,00%)	22/24 (91,67%)	12,50 (–6,44… 31,44); 0,185	29,17 (8,19–48,46); 0,016	10/22 (45,45%)	21/22 (95,45%)	50,00 (23,67–68,91); <0,001
К 90-му дню	19/24 (79,17%)	87/96 (90,62%)	23/24 (95,83%)	11,46 (–7,21… 30,13); 0,217	16,67 (–1,69… 36,09); 0,125	18/22 (81,82%)	21/22 (95,45%)	13,64 (–7,68… 34,69); 0,375
К 120-му дню	22/24 (91,67%)	96/96 (100,00%)	23/24 (95,83%)	8,33 (–3,59… 20,26); 0,162	4,17 (–11,12… 20,92); 1,000	22/22 (100,00%)	22/22 (100,00%)	0,00 (–14,87… 14,87); 1,000

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

3,00; p=0,135). В сопоставимых группах с пре-ШЛУ-ТБ медианы составили 61,50 [33,00–83,75] дня при длительном лечении и 36,50 [28,00–55,50] дня при применении BPaLC. Медиана разностей внутри 22 пар (BPaLC минус длительное лечение) составила −13,50 дня (95% ДИ −32,00… −3,00; p=0,007).

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Девятимесячные и шестимесячные режимы химиотерапии мКРЛ и BPaL(M/C) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, характеризуются более высокой эффективностью по сравнению с режимами продолжительностью ≥18 месяцев: успех лечения достигнут у 89,90% (685/762; 95% ДИ 87,53–91,94), 93,00% (664/714; 95% ДИ 90,87–94,76) и 76,57% (183/239; 95% ДИ 70,68–81,79) пациентов. Через 12 месяцев после завершения химиотерапии устойчивый успех сохранялся у 85,17% (649/762; 95% ДИ 82,45–87,62), 87,54% (625/714; 95% ДИ 84,89–89,87) и 71,97% (172/239; 95% ДИ 65,81–77,57) пациентов полных когорт соответственно.

Конверсия культуры мокроты в полных когортах мКРЛ (n=762), BPaL(M/C) (n=714) и режимов продолжительностью ≥18 месяцев (n=239) к 60-му дню лечения достигнута у 83,50% (577/691; 95% ДИ 80,52–86,19) пациентов при применении мКРЛ, у 91,71% (520/567; 95% ДИ 89,13–93,85) – BPaL(M/C) и у 61,20% (112/183; 95% ДИ 53,73–68,30) – режимов продолжительностью ≥18 месяцев; к 90-му дню лечения – у 95,20% (654/687; 95% ДИ 93,32–96,67) пациентов при применении мКРЛ, у 98,23% (554/564; 95% ДИ 96,76–99,15) – BPaL(M/C) и у 79,01% (143/181; 95% ДИ 72,34–84,69) – режимов продолжительностью ≥18 месяцев.

При оценке отдаленных результатов среди пациентов, успешно завершивших лечение, в течение последующих 12 месяцев повторное заболевание зарегистрировано у 0,44% (3/685) после применения мКРЛ, у 1,20% (8/664) – BPaL(M/C) и у 1,64% (3/183) – режимов продолжительностью ≥18 месяцев; из них молекулярно-генетически рецидив подтвержден соответственно в 2, 4 и 0 случаях. Летальный исход в периоде наблюдения зарегистрирован у 4,82% (33/685), 4,67% (31/664) и 4,37% (8/183) пациентов соответственно.

Дополнительный анализ сопоставимых групп включал сравнения 25 пациентов, получавших режим продолжительностью 18 месяцев, с 100 пациентами, получавшими мКРЛ, и с 25 пациентами, получавшими BPaLM; отдельно сопоставлены 25 пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, получавших BPaLC, и 25 пациентов, получавших длительный режим. К окончанию лечения разность долей успешного исхода (короткий режим минус 18-месячный) составила 12,00 п. п. при применении мКРЛ (95% ДИ −9,09… 33,09; p=0,252) и по 16,00 п. п. при применении BPaLM и BPaLC (95% ДИ −5,01… 36,23; p=0,219 в обоих сравнениях).

Через 12 месяцев разница в доле пациентов с успешным лечением и сохранением результата составила 23,00 п. п. при применении мКРЛ (95% ДИ 0,52–45,48; p=0,045), 32,00 п. п. – BPaLM (95% ДИ 10,91–50,91; p=0,008) и 8,00 п. п. при применении BPaLC (95% ДИ −14,46… 29,67; p=0,727). К 60-му дню разница в частоте конверсии культуры мокроты составила соответственно 12,50 п. п. (95% ДИ −6,44… 31,44), 29,17 п. п. (95% ДИ 8,19–48,46) и 50,00 п. п. (95% ДИ 23,67–68,91). Статистически значимые различия выявлены в группе пациентов, получавших BPaLM (p=0,016) и BPaLC (p<0,001); в группе пациентов, получавших мКРЛ, доверительный интервал разницы включал ноль.

Анализ времени до конверсии культуры мокроты дополнил оценку конверсии к 60-му дню. В сопоставимых группах с пре-ШЛУ-ТБ при применении BPaLC конверсию регистрировали раньше, чем при длительном лечении; медиана разностей внутри 22 пар составила −13,50 дня (95% ДИ −32,00… −3,00; p=0,007). В двух сравнениях с МЛУ/РУ-ТБ 95% ДИ медиан разностей включали ноль.

Полученная в настоящей работе большая доля успешного лечения согласуется с результатами TB-PRACTECAL для BPaLM [4] и многостранового проспективного исследования модифицированных 9-месячных режимов [7]. РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии участвовал в обоих исследованиях. В данной работе дополнительно представлены результаты 12-месячного наблюдения 3 национальных когорт и сравнений групп, сопоставимых по исходным характеристикам.

Ранее результаты лечения пациентов, получавших BPaL(M/C), мКРЛ2 и ≥18-месячные режимы, использовали в качестве входных параметров модели, показавшей экономическую целесообразность BPaL(M/C) и мКРЛ в Беларуси [6]. В настоящем исследовании представлены исходы на уровне отдельных пациентов и результаты 3 сравнений сопоставимых групп.

Неблагоприятный исход лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, при применении режимов различной продолжительности ассоциирован с комплексом исходных клинико-демографических факторов. При применении BPaL(M/C) независимыми факторами неблагоприятного исхода являлись возраст ≥65 лет (aHR 3,03; 95% ДИ 1,60–5,75; p<0,001), синдром зависимости от алкоголя (aHR 2,96; 95% ДИ 1,86–4,71; p<0,001), ишемическая болезнь сердца (aHR 2,29; 95% ДИ 1,36–3,86; p=0,002), положительный мазок мокроты в начале лечения (aHR 1,93; 95% ДИ 1,26–2,96; p=0,002) и ранее проведенное лечение туберкулеза (aHR 1,72; 95% ДИ 1,12–2,65; p=0,013).

При применении мКРЛ независимыми факторами неблагоприятного исхода являлись возраст ≥65 лет (aHR 1,90; 95% ДИ 1,04–3,46; p=0,036), ишемическая болезнь сердца (aHR 1,84; 95% ДИ 1,11–3,06; p=0,019), мужской пол (aHR 1,78; 95% ДИ 1,02–3,09; p=0,041), синдром зависимости от алкоголя (aHR 1,68; 95% ДИ 1,15–2,45; p=0,007) и положительный мазок мокроты в начале лечения (aHR 1,46; 95% ДИ 1,00–2,11; p=0,049).

При применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев независимым фактором неблагоприятного исхода являлась ишемическая болезнь сердца (aHR 1,98; 95% ДИ 1,15–3,41; p=0,013).

После учета клинико-демографических факторов вариант применяемого режима в каждой из коротких стратегий не был независимо ассоциирован с риском неблагоприятного исхода: BPaLC по сравнению с BPaLM (aHR 1,38; 95% ДИ 0,90–2,14; p=0,142), а также применение бедаквилина в составе мКРЛ в течение 9 месяцев по сравнению с 6 месяцами (aHR 0,95; 95% ДИ 0,62–1,45; p=0,801). При применении режимов продолжительностью ≥18 месяцев наличие пре-ШЛУ-ТБ по сравнению с МЛУ/РУ-ТБ также не было независимо ассоциировано с риском неблагоприятного исхода (aHR 0,78; 95% ДИ 0,48–1,27; p=0,313).

Таким образом, в условиях реальной клинической практики проведена комплексная сравнительная оценка эффективности и отдаленных результатов применения разработанных и адаптированных 6- и 9-месячных коротких, полностью пероральных режимов химиотерапии и режимов продолжительностью ≥18 месяцев

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ. Установлены преимущества коротких режимов по эффективности лечения, скорости микробиологического ответа, устойчивости достигнутого результата в течение 12 месяцев после завершения химиотерапии; при применении BPaLM и BPaLC отмечена более высокая частота конверсии культуры мокроты к 60-му дню, а при применении BPaLC – также более короткое время до конверсии по сравнению с длительным лечением. Прогностическими факторами неблагоприятного исхода в период лечения и последующего 12-месячного наблюдения при применении коротких режимов были возраст ≥65 лет, синдром зависимости от алкоголя и положительный мазок мокроты; ишемическая болезнь сердца – во всех когортах, предшествующее лечение ТБ – в когорте BPaL(M/C), мужской пол – в когорте мКРЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global tuberculosis report 2025*. World Health Organization. 2025. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924 (accessed 25.09.2026)
2. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893–902. doi:10.1056/NEJMoa1901814 (accessed 25.09.2026).
3. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810–823. doi:10.1056/NEJMoa2119430 (accessed 25.09.2026)
4. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B–3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):117–128. doi:10.1016/S2213-2600(23)00389-2 (accessed 25.09.2026)
5. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care*. World Health Organization. 2025. URL: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f663f086-5d97-4355-beea-0635d47f1227/content (accessed 25.09.2026)
6. Yatskevich N. Cost-effectiveness of BPaL-based and 9-month modified all-oral short treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in Belarus. *PLOS Glob Public Health*. 2026;6(7):e0005872. doi:10.1371/journal.pgph.0005872 (accessed 25.09.2026)
7. Korotych O., Achar J., Gurbanova E., et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1151–1161. doi:10.1016/S1473-3099(24)00228-7 (accessed 25.09.2026)

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.007
УДК 616.24-002.17-074

Суркова Л.К., Будник О.А., Протько Е.Д., Давидовская Е.И., Богуш Л.С.✉,
Голайдо М.М., Зозуля П.И.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Прогностическое значение уровня сывороточного биомаркера Krebs von den Lungen 6 (KL-6) при интерстициальных заболеваниях легких

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, анализ материала – Суркова Л.К.; сбор информации и обработка материала – Будник О.А., Протько Е.Д., Голайдо М.М., Зозуля П.И.; написание текста – Суркова Л.К.; редактирование текста – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 20.08.2026
Принята: 01.10.2026
Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

При ретроспективном изучении особенностей уровня сывороточного гликопротеина Krebs von den Lungen 6 (KL-6) у 62 пациентов с различными нозологическими формами интерстициальных заболеваний легких прогрессирующий легочный фиброз (ИЗЛ-ПЛФ) выявлен у 43,5%. Наиболее часто ИЗЛ-ПЛФ наблюдался у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ) (61,1% и 62,5% соответственно). В группе пациентов с ИЗЛ-ПЛФ достоверно чаще выявлялись более высокие уровни сывороточного KL-6 (2426,22±154,78 Ед/мл) по сравнению с непрогрессирующим легочным фиброзом (967,85±126,57 Ед/мл), $p<0,001$.
При ИЗЛ-ПЛФ чаще отмечались вентиляционные и диффузионные нарушения функции легких. Более низкие показатели ЖЕЛ наблюдались у 71,4% пациентов с ИЗЛ-ПЛФ против 7,14% пациентов с ИЗЛ-НПЛФ ($p<0,001$). Выраженное снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) выявлялось только у пациентов с ИЗЛ-ПЛФ. У 76,2% пациентов с ИЗЛ-ПЛФ установлена тяжелая степень снижения DLco по сравнению с 29,4% пациентов с ИЗЛ-НПЛФ ($p<0,004$). Снижение сатурации при ПЛФ выявлено у 73,1% пациентов против 25,9% при НПЛФ ($p<0,001$). Полученные результаты показали, что сывороточный гликопротеин KL-6 может рассматриваться как перспективный биомаркер прогрессирующего легочного фиброза и оценки тяжести течения ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий фиброз легких, биомаркер Krebs von den Lungen 6 (KL-6), диагностика прогрессирующего легочного фиброза

Surkova L., Budnik O., Pratsko L., Davidovskaya E., Bogush L.✉, Golaido M., Zozulya P.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Prognostic Value of the Serum Biomarker Krebs von den Lungen 6 (KL-6) in Interstitial Lung Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept, study design, and material analysis – Surkova L.; information collection and material processing – Budnik O., Pratsko L., Golaido M., Zozulya P.; text writing – Surkova L.; text editing – Davidovskaya E., Bogush L.

Submitted: 20.08.2026
Accepted: 01.10.2026
Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

In a retrospective study evaluating serum glycoprotein Krebs von den Lungen 6 (KL-6) levels in 66 patients with various nosological forms of interstitial lung diseases (ILDs), progressive pulmonary fibrosis (ILD-PPF) was identified in 43.5% of cases. ILD-PPF was most frequently observed in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and ILD associated with connective tissue diseases (ILD-CTD), accounting for 61.1% and 62.5%, respectively. In the ILD-PPF group, significantly higher serum KL-6 levels were detected (2426.22±154.78 U/mL) compared to the non-progressive pulmonary fibrosis group (967.85±126.57 U/mL), with $p<0.001$.

Patients with ILD-PPF more commonly exhibited ventilation mismatches and diffusion capacity impairments. Reduced vital capacity (VC) was observed in 71.4% of ILD-PPF patients, compared to only 7.14% of those with non-progressive ILD (ILD-non-PF) ($p<0.001$). A marked reduction in forced expiratory volume in the first second (FEV1) was observed only in patients with ILD-PLF. A severe reduction in DLco was found in 76.2% of ILD-PPF patients versus 29.4% of ILD-non-PF patients ($p<0.004$). Desaturation during the 6-minute walk test was detected in 73.1% of patients with progressive fibrosis, compared to 25.9% in the non-progressive group ($p<0.001$).

These findings demonstrate that serum glycoprotein KL-6 may be considered a promising biomarker for progressive pulmonary fibrosis and for assessing the severity of ILD.

Keywords: interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, biomarker Krebs von den Lungen 6 (KL-6), diagnosis of progressive pulmonary fibrosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) могут осложняться быстро прогрессирующим фиброзом легочной ткани с развитием дыхательной недостаточности и неблагоприятным исходом несмотря на проводимое лечение. Такая форма ИЗЛ обозначается как ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом (ИЗЛ-ПЛФ) [1–4]. Диагноз ИЗЛ-ПЛФ в настоящее время основывается на клинической картине и оценке в динамике функциональных и рентгенологических методов диагностики. Критериями прогрессирующего фиброза легких являются ухудшение клинической

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

симптоматики, отрицательная рентгенологическая динамика по данным компьютерной томографии (КТ) с нарастанием фиброза и снижение функциональных показателей легких (ФЖЕЛ ≥5%, DLco ≥10%) в течение одного года наблюдения [1]. В последние десятилетия развиваются научные направления, связанные с изучением факторов, которые относятся к группе биомаркеров прогрессирующего фиброза легких. В многочисленных зарубежных публикациях представлены данные о диагностической значимости отдельных биомаркеров ПЛФ, из которых выделяют биомаркер Krebs von den Lungen 6 (KL-6) [5–8], который относится к группе биологических маркеров, связанных с альвеолярным повреждением и регенерацией клеток, и представляет собой высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин, секретируемый альвеолоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхиол в ответ на их повреждение. Несмотря на большое количество публикаций зарубежных ученых по KL-6 и другим биомаркерам эпителиального повреждения (сурфактантные пептиды, онкомаркеры Ca-25, Ca19-9), они до сих пор не внедрены в реальную клиническую практику [9]. В отечественной литературе публикаций, в которых была бы показана значимая роль биомаркеров в диагностике прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ, недостаточно. Поиск надежных молекулярных сывороточных маркеров, которые могли бы предсказать развитие ИЗЛ-ПЛФ, является актуальным и востребован клиникой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить значение сывороточного гликопротеина Krebs von den Lungen 6 (KL-6) как потенциального прогностического биомаркера прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 62 пациента с различными нозологическими формами ИЗЛ (основная группа), которые находились на стационарном лечении. Исследование проведено в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период 2023–2026 гг. Соотношение мужчин и женщин 1 : 1,3.

Группы сравнения включали пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) (n=11) и туберкулезом органов дыхания (n=7). Контрольная группа составила 27 условно здоровых лиц.

На основании наличия/отсутствия признаков прогрессирующего легочного фиброза пациенты с ИЗЛ (n=62) были разделены на 2 подгруппы: пациенты с прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ) (n=27) и пациенты с непрогрессирующим легочным фиброзом (НПЛФ) (n=35).

Статистически значимых различий по возрасту у пациентов с ИЗЛ с прогрессирующим и непрогрессирующим фиброзом легких не отмечено. Средний возраст пациентов с ИЗЛ-ПЛФ – 60,48±2,19 года, а пациентов с непрогрессирующим фиброзом легких – 56,5±2,42 года (p>0,05). Всем пациентам с ИЗЛ выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки, ЭхоКГ, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. Диагноз ИЗЛ устанавливался на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных и при необходимости с применением дополнительных инструментальных методов и морфологического исследования резецированных участков легких. Помимо

стандартного общеклинического обследования у всех пациентов, лиц контрольной группы и групп сравнения определяли концентрации KL-6 в сыворотке крови с использованием наборов Boditech Med Inc. (Республика Корея) методом автоматического иммунохемифлюоресцентного анализа в соответствии с протоколом производителя. В исследование включали лиц в возрасте >18 лет, с наличием интерстициальных изменений в легких на КТ, с длительностью периода наблюдения с момента выявления интерстициальных изменений на КТ >1 года. Не включали пациентов со злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии декомпенсации, с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.

Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (нижний и верхний).

Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (% и 95% ДИ). Межгрупповые сравнения по количественному показателю выполнялись с использованием U-критерия Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков проводилось методом анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2.

Оптимальные пороговые значения KL-6 при ИЗЛ оценивали с помощью ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирующий фиброз легких был установлен у 43,5% (27/62) пациентов с ИЗЛ, наиболее часто признаки прогрессирующего фиброза легких выявлялись у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ) (соответственно 61,1% и 62,5%), реже – при неклассифицируемых ИЗЛ (40,0%), и наименьший фиброз определялся при саркоидозе органов дыхания (у 21,4% пациентов) (табл. 1).

Повышение уровня биомаркера KL-6 в сыворотке крови наблюдалось у всех пациентов (n=62) с ИЗЛ (Me 1323,05 (683,63, 3000)) по сравнению со здоровыми лицами (Me 330,52 (256,47; 423,88) ($p<0,001$)), пациентами с ХНЗЛ (Me 707,84 (408,68; 1069,72) ($p<0,05$)) и туберкулезом легких (Me 614,26 (458,90; 861,50) ($p<0,001$)), но наиболее высокие уровни KL-6 наблюдались у пациентов с ИЛФ (Me 2131,24 (1125,88; 3000)), гиперчувствительным пневмонитом (Me 2084,41 (864,84; 3000)) и ИЗЛ-СЗСТ (Me 1873,17 (1023,54; 2887,13)) (табл. 2).

Выявлены различия по уровню сывороточного KL-6 между различными нозологическими формами ИЗЛ, более низкие уровни наблюдались при неклассифицируемых ИЗЛ, неспецифической интерстициальной пневмонии и саркоидозе (Me 1118,68; 985,63; 759,96 Ед/мл соответственно).

У пациентов с ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом легких средний уровень сывороточного KL-6 был выше по сравнению с пациентами с непрогрессирующим фиброзом легких и составил 2426,22±154,78 Ед/мл (95% ДИ 2122,85–2729,59) по сравнению с 967,85±126,50 Ед/мл (95% ДИ 719,91–1215,77), $p<0,001$ (табл. 3).

Таблица 1
Структура нозологических форм ИЗЛ с прогрессирующим и непрогрессирующим фиброзом легких
Table 1
The structure of nosological forms of ILD with progressive and non-progressive pulmonary fibrosis

Диагноз	Число пациентов	ПЛФ, n=27			НПЛФ, n=35		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
1. ИЛФ	18	11	61,1	39,6–83,6	7	58,8	36,1–81,5
2. ИЗЛ-СЗСТ	8	5	62,5	29,0–96,0	3	37,5	4,0–71,0
3. Гиперчувствительный пневмонит	4	1	25,0	–17,4–67,4	3	75,0	32,6–117,4
4. ИЗЛ неклассифицируемые	15	6	40,0	0,8–79,2	9	60,0	35,2–84,8
5. Неспецифическая интерстициальная пневмония	3	1	33,3	–20–86,6	2	66,6	13,2–112,0
6. Саркоидоз органов дыхания	14	3	21,4	–0,1–42,9	11	78,6	57,1–100,1
Всего	62	27	43,5	31,2–55,8	35	56,4	44,1–68,7

Таблица 2
Концентрация KL-6 в сыворотке крови при различных формах ИЗЛ
Table 2
The concentration of KL-6 in blood serum in various forms of ILD

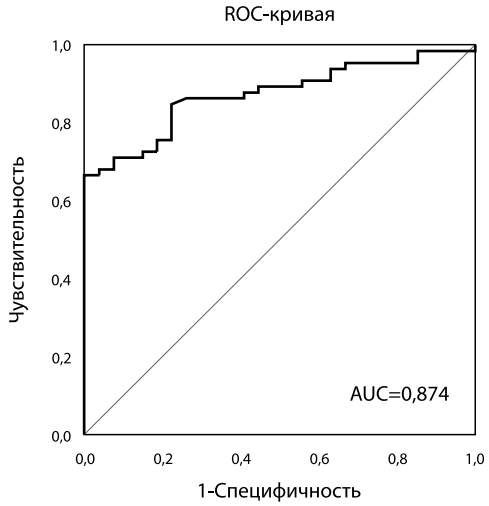
Диагноз	Число пациентов	Концентрация KL-6, Ед/мл, Me (Q1; Q3)	p*
1. ИЛФ	19	2131,24 (1125,88; 3000)	p<0,001, p<0,01, p<0,001
2. ИЗЛ-СЗСТ	8	1873,17 (1023,54; 2887,13)	p<0,001, p>0,05, p<0,01
3. ИЗЛ неклассифицируемые	18	1118,68 (571,69; 1936,11)	p<0,001, p>0,05, p<0,01
4. Неспецифическая интерстициальная пневмония	3	985,63 (435,19; 3000)	p>0,05, p>0,05, p>0,05
5. Гиперчувствительный пневмонит	4	2084,41 (864,84; 3000)	p<0,05, p>0,05, p>0,05
6. Саркоидоз органов дыхания	14	759,96 (309,14; 2379,64)	p<0,01, p>0,05, p>0,05
7. Контроль (здоровые лица)	27	330,52 (256,47; 423,88)	
8. ХНЗЛ	11	707,84 (408,68; 1069,72)	
9. Туберкулез легких	7	614,26 (458,90; 861,50)	

Примечание: * p 1, 2, 3, 4, 5, 6 в сравнении с 7, 8, 9.

Таблица 3
Концентрация KL-6 в сыворотке крови у пациентов с прогрессирующим и непрогрессирующим фиброзом легких
Table 3
The concentration of KL-6 in the blood serum of patients with progressive and non-progressive pulmonary fibrosis

ИЗЛ	Число пациентов	Концентрация KL-6, Ед/мл		P
		M±Sp, 95% ДИ	Me (Q1; Q2)	
1. ПЛФ	27	2426,22±154,78; 2122,85–2729,59	3000±1623; 855–3000	1–2=<0,001 χ^2=23,059
2. НПЛФ	35	967,85±126,50; 719,91–1215,77	743,59±351; 215–1156,095	

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



ROC-кривая и площадь под кривой
ROC curve and the area under the curve

С помощью ROC-анализа с построением кривой оценивали пороговый уровень KL-6, чувствительность и специфичность. Пороговое значение KL-6 в сыворотке крови при ИЗЛ составило 985,63. Площадь под кривой ROC=0,874 (95% ДИ 0,805–0,943),

Таблица 4
Показатели легочной функции при прогрессирующем и непрогрессирующем фиброзе легких
Table 4
Pulmonary function parameters in progressive and non-progressive pulmonary fibrosis

ИЗЛ	ЖЕЛ (% от должного)				ОФВ1 (% от должного)					
	Снижение			Норма	Снижение					Норма
	умеренн.	знач.	выраж.		легк.	умерен.	среднетяжелое	тяжел.	крайне тяжелое	
	84–70	69–50	<50	>80	70	60–64	50–59	35–40	<35	>80
	n=21				n=18					
1. ПЛФ, абс. ч.	–	5	15	1	2	4	5	2	1	4
%	–	23,8	71,4	4,7	11,1	22,2	27,8	11,1	5,6	22,2
95% ДИ	–	5,7–42,3	51,6–90,4	–4–14,3	–3,4–25,6	3,0–41,4	7,1–48,5	–3,4–25,6	–5,0–16,1	3,0–41,4
2. НПЛФ, абс. ч.	n=14				n=15					
	2	1	1	10	2	5	3	–	–	5
%	14,3	7,1	7,1	71,4	13,3	33,3	20	–	–	33,3
95% ДИ	–4,2–32,2	–6,4–20,4	–6,4–20,4	47,2–94,8	–3,9–30,5	9,5–57,2	–0,2–40,2	–	–	9,5–57,2
χ^2	3,182	1,634	13,988	17,323	0,038	0,509	0,27	–	–	0,509
p1–2	0,075	0,28	<0,001	<0,001	0,846	0,476	0,604	–	–	0,476

что соответствует по шкале AUC хорошей диагностической точности для дифференциальной диагностики ИЗЛ и здорового контроля. ROC-анализ показал специфичность 77,8%, чувствительность – 81,8% для сывороточного биомаркера KL-6 (см. рисунок).

При ИЗЛ-ПЛФ были установлены выраженные вентиляционные нарушения функций легких. Более низкие показатели ЖЕЛ (<50% от должной величины) наблюдались у 71,4% (15/21) пациентов с ИЗЛ-ПЛФ против 7,1% (1/14) у пациентов с непрогрессирующим фиброзом легких (χ^2=13,988, p<0,001).

Нормальные показатели ЖЕЛ достоверно чаще определялись у лиц с ИЗЛ-НПЛФ (71,4% против 4,7% p<0,001) (табл. 4). Значительное снижение ОФВ1 выявлялось только у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом.

Снижение DLco <40% от должного отмечалось у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом, соответственно 76,2% (16/21, 95% ДИ 58,0–94,4) против 29,4% (5/17, 95% ДИ 7,8–51,1) с непрогрессирующим легочным фиброзом (χ^2=8,315, p=0,004).

Снижение SpO_2 при ИЗЛ-ПЛФ выявлялось у 73,1% (19/26) пациентов против 25,9% (7/27) при непрогрессирующем легочном фиброзе (χ^2=11,783, p<0,001) (табл. 5).

Нормальная сатурация >94% чаще наблюдалась у пациентов с непрогрессирующим легочным фиброзом (у 74,1% (20/27) пациентов по сравнению с 26,9% (7/26) при ИЗЛ-ПЛФ (χ^2=11,783, p<0,001). У 35,0% (7/20) пациентов систолическое давление

Таблица 5
Показатели легочной функции и степени легочной гипертензии при прогрессирующем и непрогрессирующем фиброзе легких
Table 5
Indicators of lung function and the degree of pulmonary hypertension in progressive and non-progressive pulmonary fibrosis

ИЗЛ	DLco (% от должного)				Уровень SpO_2 (%)		Систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.)			
	Норма	Снижение			Снижение	Норма	Степень повышения			Норма
		легк.	умер. тяжелое	тяжелое	легк.		легк.	умер.	тяжелая	
	>80	60–80	40–60	<40	<94	>94	31–40	41–55	>56	до 30
	n=21				n=26		n=20			
1. ПЛФ, абс. ч.	–	2	3	16	19	7	12	7	1	–
%	–	9,5	14,3	76,2	73,1	26,9	60,0	35,0	5,0	–
95% ДИ	–	–3,0–22,1	–0,7–29,3	58,0–94,4	56,0–90,1	9,9–44,0	38,5–81,5	14,1–55,9	–4,6–14,6	–
	n=17				n=27		n=14			
2. НПЛФ , абс. ч.	–	4	8	5	7	20	13	–	1	–
%	–	23,5	47	29,4	25,9	74,1	92,9	–	7,1	–
95% ДИ	–	3,3–43,7	23,3–70,8	7,8–51,1	9,4–42,4	57,6–90,6	79,4–106,3	–	–6,3–20,6	–
χ^2	–	1,386	4,906	8,315	11,783	11,783	4,568	–	0,068	–
p1–2	–	0,24	0,027	0,004	<0,001	<0,001	0,033	–	0,794	–

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

в легочной артерии при ИЗЛ-ПЛФ было умеренно повышенным, в то время как у пациентов с непрогрессирующим фиброзом легких выявлялась легкая степень повышенного давления в легочной артерии (у 92,9% (13/14) пациентов).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что наиболее высокие значения KL-6 наблюдались при ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ и гиперчувствительном пневмоните по сравнению со здоровыми лицами, что было ожидаемо и соответствовало данным литературы. Частота развития прогрессирующего фиброза легких у пациентов с ИЛФ и ИЗЛ-СЗСТ составляла 61,0% и 62,5%. Концентрация KL-6 в сыворотке крови была достоверно выше у пациентов с ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом, по сравнению с пациентами с непрогрессирующим легочным фиброзом, что подтверждается другими исследователями [10].

В группе пациентов с прогрессирующим фиброзом легких выявлены статистически значимые нарушения функции легких по сравнению с пациентами с непрогрессирующим фиброзом легких. С развитием прогрессирующего фиброза легких снижались показатели объемных вентиляционных параметров и диффузионной способности легких.

Повышение содержания KL-6 в сыворотке крови при прогрессирующем легочном фиброзе по сравнению с непрогрессирующим фиброзом легких отмечают и другие исследователи [6, 7].

Наши исследования подтверждают ранее установленные факты [11, 12], определяющие KL-6 как перспективный и надежный биомаркер для мониторирования и диагностики прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ, и совпадают с результатами исследований, проведенных другими авторами [6–8, 13].

Таким образом, для прогнозирования прогрессирующего легочного фиброза наиболее значимыми являются уровень KL-6 в сыворотке крови и параметры функции легких, что отмечают и другие исследователи [14].

В последние годы с открытием новых биологических маркеров, таких как фактор роста эндотелия сосудов, матричные металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста, активно обсуждается роль других биологических маркеров в качестве ключевых показателей прогрессирующего легочного фиброза и ведется поиск новых сывороточных биомаркеров. Все это открывает перспективы дальнейших исследований, направленных на поиск и разработку комбинированных панелей биомаркеров, интегрирующих показатели повреждения альвеолярного эпителия, ремоделирования матрикса и иммунного ответа.

Полученные результаты позволяют наметить направление дальнейших исследований по поиску и оценке прогностической значимости других биомаркеров ИЗЛ. Решение данных задач представляется весьма перспективным для обоснования новых направлений диагностики и лечения ИЗЛ-ПЛФ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре ИЗЛ в 43,5% случаев течение заболевания осложнялось развитием прогрессирующего легочного фиброза. Выявлена связь высокого уровня сывороточного биомаркера KL-6 при ИЗЛ с прогрессированием легочного фиброза и формированием выраженного снижения вентиляционной и диффузионной функций легких, что свидетельствует о возможной патогенетической связи повышенного сывороточного уровня KL-6 и прогрессирующего легочного фиброза. Тест KL-6 обладает

хорошей диагностической ценностью, чувствительностью, что делает его надежным инструментом для подтверждения диагноза ИЗЛ при положительных результатах.

Сывороточный высокомолекулярный гликопротеин KL-6 может рассматриваться как перспективный биомаркер в диагностике и мониторинге прогрессирующего легочного фиброза, оценке тяжести течения ИЗЛ и требует дальнейшей валидации на более крупных выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Up-date) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. Available at: https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST
2. Vasarmidi E., Worrell J.C., Persson I.M., et al. Insights into interstitial lung disease pathogenesis. *Breathe (Sheff).* 2025;21(2):240261. Available at: https://doi.org/10.1183/20734735.0261-2024
3. Avdeev S., Chikina S., Tyurin I., et al. Chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive fibrotic phenotype: resolution of the Interdisciplinary Expert Council. *Pulmonologiya.* 2021;31(4):505–510. Available at: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
4. Kuzubova N., Titova O., Sklyarova D. Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *Medical Council.* 2023;17(4):80–91. Available at: https://doi.org/10.21518/ms2023-013
5. Jiang Y., Luo Q., Han Q., et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4705–4714. Available at: https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.76. PMID: 30233842; PMCID: PMC6129875.
6. Sanjan G., Sharma P., Banerjee S., et al. Correlation of serum Krebs von den Lungen-6 levels with fibrosis score on high resolution chest tomography and pulmonary function parameters in treatment naïve Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2024;41(3):e2024044. Available at: https://doi.org/10.36141/svdld.v41i3.15689. PMID: 39315978; PMCID: PMC11472672.
7. Soccio P., Moriondo G., d'Alessandro M., et al. Role of BAL and serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in patients with pulmonary fibrosis. *Biomedicines.* 2024;12(2):269. Available at: https://doi.org/10.3390/biomedicines12020269. PMID: 38397871; PMCID: PMC10886706.
8. Tzang C.C., Lin W.C., Huang E.S., et al. Interstitial lung disease biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2025;1;577:120473. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120473. PMID: 40639593.
9. Watase M., Mochimaru T., Kawase H., et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease. *PLOS One.* 2023; 18(3); e0283288. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283288
10. Bolotova E., Yurkova Yu., Shulzhenko L. Structure of progressive pulmonary fibrosis based on retrospective study data. *Pulmonologiya.* 2025;35(4):476–481. Available at: https://doi.org/10.18093/0869-01892025-35-40-476-481
11. Surkova L., Ivanova A., Budnik O., et al. Assessment of the expression of the serum biomarker Krebs von den Lungen 6 (KL-6) in interstitial lung diseases. *Prescription.* 2025;28(3):299–307. Available at: https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.3.011
12. Surkova L., Davidovskaya E., Budnik O., et al. Pathogenetic aspects and modern approaches to the diagnosis of interstitial lung diseases with progressive fibrosis. *Prescription.* 2026;29(3):299–307. Available at: https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.007
13. D'Alessandro M., Cameli P., Cotton C.V., et al. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One.* 2024;19(10):e0311357. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311357. PMID: 39361584; PMCID: PMC11449321.
14. Wu S., Liu H., Yin S., et al. The significance of periostin in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and prediction of acute exacerbations. *J Thorac Dis.* 2025;17(3):1364–1376. Available at: https://doi.org/10.21037/jtd-24-1882. PMID: 40223944; PMCID: PMC11986764.

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.010
УДК 616.72-08-053.9:57.083.3

Масько М.В.
Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Клиническое течение, иммунологические маркеры и лечение ревматоидного артрита у пациентов пожилого возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.09.2026
Принята: 15.10.2026
Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Введение. Каждый третий пациент с ревматоидным артритом (РА) является пациентом пожилого возраста. Постановка диагноза и лечение таких пациентов сопровождаются объективными трудностями и требуют определенных усилий со стороны медицинского персонала.
Цель. Определить особенности клинического течения, иммунологического статуса и лечения РА у пациентов пожилого возраста.
Материалы и методы. Использовались клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Проведено клиническое обследование 141 пациента с РА старше 60 лет. Получены данные о клиническом течении, встречаемости аутоантител, проводимой терапии и ее эффективности. Проведена сравнительная оценка исследуемых показателей у пациентов, которые заболели РА в пожилом возрасте, и у пациентов, которые заболели РА в трудоспособном возрасте и уже достигли пожилого возраста.
Результаты. РА у пациентов пожилого возраста характеризуется высокой активностью заболевания, большой частотой встречаемости системных проявлений и множественной сопутствующей патологией. Иммунологические маркеры, такие как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, обнаруживаются у большинства пожилых пациентов с РА. Лечение РА у пациентов пожилого возраста является недостаточно эффективным, так как ремиссия и низкая активность заболевания наблюдаются у менее 40% пациентов.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, пожилой возраст, клиническое течение, аутоантитела, лечение

Masko M.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Clinical Course, Immunological Markers and Treatment of Rheumatoid Arthritis in Elderly Patients in Real-Time Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.09.2026
Accepted: 15.10.2026
Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Introduction. One in three patients with rheumatoid arthritis (RA) is elderly. Diagnosis and treatment of these patients presents significant challenges and requires significant effort from healthcare professionals. The aim of this study is to determine the clinical course, immunological status, and treatment of RA in the elderly.
Materials and methods. Clinical, laboratory, instrumental, and statistical methods were used. A clinical examination of 141 patients with RA over 60 years of age was conducted. Data were obtained on the clinical course, incidence of autoantibodies, treatment, and its effectiveness. A comparative analysis of the studied parameters was conducted in patients who developed RA in old age and in patients who developed RA in their working years and have since reached old age.
Results. RA in elderly patients is characterized by high disease activity, a high frequency of systemic manifestations, and multiple comorbidities. Immunological markers such as rheumaroid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are detected in the majority of elderly patients with RA. Treatment outcomes for RA in elderly patients are insufficiently effective, as remission and low disease activity are observed in less than 40% of patients.
Keywords: rheumatoid arthritis, elderly age, clinical course, autoantibodies, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется большим разнообразием клинических проявлений [1]. Возраст начала заболевания является одним из ключевых факторов, определяющих клиническую картину заболевания [2]. Для пациентов, у которых РА дебютировал в возрасте старше 60 лет, определена особая клиническая форма заболевания – ревматоидный артрит, начавшийся в пожилом возрасте (пвРА), в англоязычном варианте – elderly onset rheumatoid arthritis (EORA), или ревматоидный артрит с поздним началом – late onset rheumatoid arthritis (LORA) [2, 3]. Эта клиническая форма РА встречается в 10–33% случаев заболевания [4]. Также установлено, что заболеваемость РА увеличивается с возрастом и достигает 2,2% в популяции старше 55 лет [3]. Определено влияние генетики, в частности генов HLA

II класса, что сказывается не только на частоте встречаемости РА в соответствии с возрастом начала, но и на клинических проявлениях в каждой возрастной группе [5, 6]. У пациентов с началом РА в молодом возрасте чаще встречается носительство аллели HLA DRB1*04, у пациентов с поздним началом – HLA DRB1*01 [6]. В то же время среди пожилых пациентов с серонегативной полимиалгия-подобной формой РА часто обнаруживается аллель HLA DRB1*13/*14 [7]. В противоположность РА, начавшемуся в молодом возрасте (мвРА), РА пожилого возраста характеризуется более острым началом, ассоциацией с системными проявлениями, такими как лихорадка, слабость и потеря веса, а также вовлечением крупных суставов и преобладанием атипичных форм начала заболевания, среди которых RS3PE (ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с подушкообразным отеком) и ревматическая полимиалгия-подобная форма [2]. Важно отметить, что часто воспаление в суставах недооценивается клиницистами и истинную картину активности болезни можно получить только при использовании дополнительных методов исследования, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и др. Например, при ультразвуковом исследовании суставов установлено, что при одинаковой степени активности болезни при пвРА имеет место более выраженное воспаление по сравнению с мвРА [8]. Однако, несмотря на существующее мнение о том, что с повышением возраста прогноз РА становится более серьезным и даже существуют различия в течении заболевания у молодых и пожилых пациентов, литературные данные не позволяют сделать однозначных выводов [9]. Лечение пвРА имеет те же цели, что и у лиц молодого возраста, в частности контроль над клиническими проявлениями заболевания, предотвращение структурных повреждений, сохранение функции и автономности пациентов, а также предупреждение смертности, связанной с заболеванием [10]. Стратегия «лечение до достижения цели» актуальна и для РА, начавшегося в пожилом возрасте. Установлено, что при достижении ремиссии или низкой активности заболевания путем использования монотерапии синтетическими болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами (сБМПРП), а также комбинированной терапии с блокаторами – факторами некроза опухоли (ФНО) или тоцилизумабом ведет не только к функциональной ремиссии, но и прекращению рентгенологической прогрессии заболевания [10]. Однако некоторые авторы подчеркивают, что у пациентов пожилого возраста лечение носит менее агрессивный характер [11]. Это выражается в опасении использовать болезнь-модифицирующие препараты у пациентов с множественными коморбидными заболеваниями ввиду высокого риска межлекарственного взаимодействия [11].

Принимая во внимание увеличение продолжительности жизни и популяции пациентов старше 60 лет, важно определить отличительные характеристики пациентов с пвРА для того, чтобы улучшить качество медицинской помощи, оказываемой этим пациентам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка демографических, клинических, серологических и терапевтических параметров в белорусской популяции пациентов с пвРА в сравнении с пациентами с мвРА, достигшими 60 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носит наблюдательный сплошной характер с ретроспективным анализом и основано на однократном сборе сведений во время визита к ревматологу или в период госпитализации в ревматологическое отделение. При обследовании врачи-ревматологи заполняли специально разработанные карты обследования пациентов с РА, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь [12].

Карта пациента с РА включала поля для записи фамилии, имени, отчества, возраста, контактных данных пациента, длительности заболевания, указания системных проявлений и коморбидных заболеваний, истории проводимой терапии болезнь-модифицирующими лекарственными средствами, глюкокортикоидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В карту включены условные схемы-обозначения 68 и 28 суставов для подсчета числа болезненных и припухших суставов. Также в карте приведены визуальные аналоговые шкалы для определения пациентом выраженности болей в суставах, восприятия пациентом болезни в целом с учетом всех имеющихся нарушений, определения общей активности РА пациентом и врачом. В карте предусмотрена возможность указания показателей СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), уровней ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллированным пептидам (АЦЦП), рентгенологической стадии артрита, а также записи значений интегральных показателей активности заболевания DAS28, CDAI, SDAI, функционального класса.

Пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия на сбор и обработку персональной клинической информации.

Исходя из цели и задач научно-исследовательской работы сформулированы критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования.

Критерии включения для пациентов с РА:

- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- достоверный диагноз ревматоидного артрита, установленный согласно классификационным критериям EULAR/ACR 2010 года;
- мужчины и женщины в возрасте старше 60 лет.

Для анализа клинических проявлений выделение критериев невключения и исключения не требовалось, так как целесообразно проанализировать весь спектр манифестаций РА.

Активность РА оценивали при помощи индексов DAS28 [13], CDAI и SDAI [14].

Функциональный класс пациентов с РА оценивали согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [15].

По данным собранных карт была создана база данных пациентов. Каждый пациент анализировался с точки зрения соответствия критериям включения и отсутствия критериев невключения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и Medcalc 12.5.0.0 (США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для описания переменных, которые соответствовали нормальному распределению, рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал для среднего значения. Для описания переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, рассчитывались медиана и доверительный интервал для медианы.

Для определения различий между переменными, распределение которых соответствовало нормальному, использовался t-критерий. Для определения различий между количественными переменными, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, использовался критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p<0,05$. При проведении корреляционного анализа использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование включен 141 пациент с РА в возрасте 60 лет и старше. Мужчин было 24 (17,03%), женщин – 117 (82,97%). Медиана возраста пациентов составила 68,51 (95% ДИ 66,00–68,53). Все пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от возраста начала заболевания. В 1-ю группу были включены пациенты, у которых РА дебютировал в 60 лет и позднее, во 2-ю – пациенты, которые заболели РА в возрасте менее 60 лет и достигли пожилого возраста.

Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом

В 1-ю группу включено 79 пациентов, из них мужчин – 14 (17,73%), женщин – 65 (82,27%). Средний возраст пациентов составил 70,78±7,09 года. РА дебютировал в возрасте 67,81±6,40 года. От первых клинических проявлений до верификации диагноза проходило 7,00 месяца (95% ДИ 3,35–12,00). Медиана длительности заболевания РА составила 36,00 месяца (95% ДИ 20,34–46,98).

Во 2-ю группу включено 62 пациента, из них мужчин – 10 (16,13%), женщин – 52 (83,87%). Средний возраст пациентов составил 65,61±4,66 года. РА дебютировал в возрасте 51,50 года (95% ДИ 49,00–55,26). От первых клинических проявлений до верификации диагноза проходило 12,00 месяца (95% ДИ 6,00–12,00). Медиана длительности заболевания РА составила 168,00 месяца (95% ДИ 120,00–233,76).

В первой группе 0 рентгенологическую стадию имели 1,26%, I рентгенологическую стадию – 15,19% пациентов, II стадию – 54,43%, III стадию – 18,99%, IV стадию – 10,02%.

Во второй группе I рентгенологическую стадию имели 4,84% пациентов, II стадию – 29,03%, III стадию – 53,23%, IV стадию – 12,9%.

В первой группе I функциональный класс установлен у 20,25% пациентов, II функциональный класс – у 70,89%, III функциональный класс – у 10,77%, IV функциональный класс – у 8,86%.

Во второй группе I функциональный класс установлен у 20,00% пациентов, II функциональный класс – у 61,54%, III функциональный класс – у 10,77%, IV функциональный класс – у 7,69%.

Значения основных показателей активности заболевания представлены в табл. 1.

Системные проявления РА были установлены у 22,58% пациентов в 1-й группе. У 4,83% пациентов диагностирован синдром Шегрена, у 4,83% – анемия, у 1,26% – лейкопения, у 5,06% – ревматоидные узелки, у 2,53% – амиотрофия, у 1,26% – некротизирующий васкулит, у 1,26% – миалгии.

Во 2-й группе системные проявления встречались у 35,48% пациентов. Амиотрофия установлена у 4,83% пациентов, ревматоидные узелки – у 22,58%, ревматоидное легкое – у 3,08%, синдром Шегрена – у 3,08%, анемия – у 1,54%, тромбоцитопения, лейкопения – у 1,54%, капиллярит – у 1,54%, некротизирующий васкулит – у 1,54%.

Таблица 1
Основные клинические и лабораторные показатели у обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость различий
СОЭ (по Панченкову), мм/ч**	23,50; 14,58–27,00	18,5; 13,00–29,00	p>0,05
СРБ, мг/мл**	12,60; 7,37–22,78	10,40; 5,87–17,84	p>0,05
Оценка боли по ВАШ пациентом, мм*	40,43±27,11	40,72±25,59	p>0,05
Оценка общего состояния по ВАШ врачом, мм*	38,19±20,92	35,18±19,24	p>0,05
Оценка общего состояния по ВАШ пациентом, мм*	41,39±24,41	45,13±23,47	p>0,05
Оценка активности заболевания пациентом, мм*	45,39±24,64	43,86±23,31	p>0,05
ЧБС 28, n**	6,00; 4,00–8,00	7,00; 4,00–10,00	p>0,05
ЧПС 28, n**	4,00; 2,00– 5,35	4,00; 2,00–7,00	p>0,05
ЧБС 68, n**	7,00; 5,00–11,35	8,00; 4,52–12,00	p>0,05
ЧПС 66, n**	4,00; 2,65–5,35	4,00; 2,00–7,48	p>0,05
Уровень DAS28 (СРБ), ед.*	4,15±1,45	4,55±1,31	p>0,05
Уровень DAS28 (СОЭ), ед.*	3,89±1,71	4,66±1,49	p>0,05
Уровень SDAI, ед.*	21,34±14,41	25,22±13,98	p>0,05
Уровень CDAI, ед.*	20,51±12,06	21,45±13,53	p>0,05

Примечания: * результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение; ** результаты представлены как медиана; 95%-й доверительный интервал.

Более высокую частоту встречаемости системных проявлений РА во 2-й группе можно объяснить более длительным стажем болезни и тем самым более выраженным иммунологическим воспалением, которое у определенных пациентов приобретает системный характер. В то же время в 1-й группе частота встречаемости системных проявлений РА достаточно высока, что следует учитывать при назначении лечения и мониторинге эффективности терапии.

Коморбидная патология у пожилых пациентов с ревматоидным артритом

В 1-й группе 84,81% пациентов имели сопутствующие заболевания, у 59,49% пациентов наблюдались 2 и более сопутствующих заболевания. Наиболее часто встречалась патология со стороны сердечно-сосудистой системы. У 49,36% пациентов установлена артериальная гипертензия, у 25,31% – ИБС, 6,23% пациентов перенесли инфаркт миокарда.

Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта имели 26,56% пациентов. Гастропатия установлена у 15,18% пациентов, у 5,06% установлена язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 6,32% – желчнокаменная болезнь, хронический холецистит.

Эндокринные заболевания встречались у 22,77% пациентов, 16,45% пациентов имели сопутствующую патологию щитовидной железы, у 5,06% пациентов установлен СД 2-го типа, у 1,26% пациентов – СД 1-го типа.

Злокачественные заболевания в анамнезе имели 6,32% пациентов (1,26% – рак щитовидной железы; 1,26% – рак молочной железы; 1,26% – рак предстательной железы; 1,26% – меланому, 1,26% – рак сигмовидной кишки).

Заболевания органа зрения имели 3,79% пациентов, у 2,53% установлена глаукома, у 1,26% – катаракта, ангиосклероз сетчатки.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Во второй группе 85,48% пациентов имели сопутствующие заболевания, 67,74% пациентов имели 2 и более сопутствующих заболевания. Наиболее часто встречалась патология со стороны сердечно-сосудистой системы. У 61,29% пациентов установлена артериальная гипертензия, у 12,98% пациентов диагностирована ИБС, 1,61% пациентов перенесли инфаркт миокарда.

Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта были диагностированы у 32,34% пациентов. Гастропатия установлена у 11,29% пациентов, у 9,76% – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 6,45% – желчнокаменная болезнь, хронический холецистит.

Эндокринные заболевания встречались у 29,03% пациентов, 17,74% пациентов имели сопутствующую патологию щитовидной железы, у 11,29% пациентов установлен СД 2-го типа.

Злокачественные заболевания в анамнезе имели 3,22% пациентов (1,61% – рак щитовидной железы; 1,61% – рак мочевого пузыря).

Заболевания органа зрения имели 3,22% пациентов, у 1,66% пациентов установлена атрофия сетчатки, у 1,66% – катаракта, приведшая к артифакии.

Коморбидные заболевания у пожилых пациентов с РА являются одной из самых сложных терапевтических задач, так как требуют тщательной коррекции лечения и взвешенного назначения лекарственных средств с максимальным ограничением полипрагмазии. В нашем исследовании более 80% пациентов имели коморбидные заболевания, что еще раз подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода в ведении пожилого пациента с РА, слаженной работы врача-ревматолога, врача-кардиолога, геронтолога, других врачей-специалистов. Кроме этого, необходим регулярный мониторинг эффективности проводимой терапии всех сопутствующих заболеваний, так как от этого зависит эффективность лечения РА.

Встречаемость аутоантител у пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом

У обследованных пациентов оценивались уровни антител к АЦЦП и РФ.

При анализе первичной документации пациентов АЦЦП был определен у 43,04% лиц 1-й группы и у 45,31% – 2-й группы ($p>0,05$). РФ был определен у 86,08% пациентов 1-й группы и у 80,65% – 2-й группы ($p>0,05$). Таким образом, РФ был определен у большего количества пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе по сравнению с частотой определения АЦЦП ($p<0,001$). Это свидетельствует о недостаточном лабораторном обследовании пожилых пациентов с РА. Анализ на АЦЦП назначается не всем пациентам, что может быть причиной запоздалой диагностики заболевания, неадекватной оценки иммунологического фенотипа заболевания и несвоевременного назначения адекватной базисной терапии пожилым лицам.

Частота встречаемости различных иммунологических фенотипов РА у обследованных пациентов приведена в табл. 2.

Серопозитивный по АЦЦП и РФ иммунологический фенотип встречался значительно чаще, чем серонегативный ($p<0,05$). Частота встречаемости АЦЦП была несколько выше, чем РФ. Следует отметить, что РФ имеет недостаточную специфичность у пациентов пожилого возраста и может обнаруживаться и у здоровых людей в отличие от АЦЦП, специфичность которого составляет более 99%. При развитии РА в пожилом возрасте (группа 1) более 15% пациентов были позитивны лишь по

Таблица 2
Частота встречаемости иммунологических фенотипов у обследованных пациентов

Иммунологический фенотип	Группа 1	Группа 2	Значимость различий
РФ позитивные, %	76,47	84,87	p>0,05
АЦЦП позитивные, %	82,35	89,66	p>0,05
РФ– АЦЦП–, %	12,50	12,50	p>0,05
РФ+ АЦЦП–, %	6,25	0	p>0,05
РФ– АЦЦП+, %	9,38	4,17	p>0,05
РФ+ АЦЦП+, %	71,88	83,33	p>0,05

одному из двух иммунологических показателей. Эти данные подчеркивают важность выполнения как РФ, так и АЦЦП, что позволит значительно улучшить диагностику заболевания у пациентов пожилого возраста, а также выделить пациентов с высокой иммунологической активностью, которые требуют более тщательного динамического наблюдения пациентов.

Лечение ревматоидного артрита у обследованных пациентов пожилого возраста

Патогенетическая терапия РА у лиц пожилого возраста в обеих исследуемых группах проводилась с использованием всех доступных сБМПРП. Наиболее часто применялась монотерапия метотрексатом. В среднем пациенты в обеих группах принимали средние дозы метотрексата (менее 15 мг/нед). При анализе частоты использования ГКС установлено, что более 40% пациентов в обеих группах на постоянной основе принимали пероральные ГКС. В то же время только 20,97% пациентов получали биологическую терапию во 2-й группе, в 1-й группе этот показатель был еще ниже – 6,32% (p<0,05). Детальная характеристика проводимой терапии РА представлена в табл. 3.

Таблица 3
Сравнительная характеристика проводимого лечения РА в исследуемых группах

Вид лекарственной терапии	1-я группа	2-я группа	Значимость различий
Без терапии сБМПРП, % пациентов	15,19	6,45	p>0,05
Метотрексат, % пациентов	70,89	80,65	p>0,05
Доза метотрексата, мг/нед*	9,95±2,59	11,60±2,93	p>0,05
Сульфалазин, % пациентов	8,86	4,84	p>0,05
Лефлуномид, % пациентов	2,53	6,45	p>0,05
Плаквенил, % пациентов	1,27	0,00	p>0,05
Комбинированная терапия, % пациентов	1,27**	1,61***	p>0,05
ГКС внутрь, % пациентов	44,30	47,69	p>0,05
Биологические лекарственные средства, % пациентов	6,32	20,97	p<0,05

Примечания: * результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение; ** метотрексат 10 мг/нед + сульфасалазин 2 г/сут; *** метотрексат 7,5 мг/нед + лефлуномид 20 мг/сут.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Эффективность лечения РА в исследуемых группах

Степень активности по SDAI	Группа 1, % пациентов	Группа 2, % пациентов	Значимость различий
Ремиссия	11,94	1,61	p<0,05
Низкая активность	20,90	25,81	p>0,05
Умеренная активность	34,33	24,19	p>0,05
Высокая активность	32,84	48,39	p>0,05

Несмотря на то, что более 80% пациентов в 1-й группе и 90% пациентов во 2-й группе получали лечение сБМПРП, а более 40% в обеих группах принимали ГКС, количество пациентов, достигших ремиссии заболеваний, было достаточно низким. Однако в 1-й группе частота достижения ремиссии была значимо выше (11,94%) по сравнению со 2-й группой (1,61%; p<0,05). Следует отметить, что более 30% пациентов в 1-й группе и более 45% во 2-й группе имели высокую степень активности. Анализ эффективности проводимой терапии РА представлен в табл. 4.

Таким образом, более 60% пациентов не достигли цели лечения – ремиссии или низкой активности заболевания, несмотря на проводимую терапию сБМПРП и ГКС, что указывает на необходимость коррекции лечения РА у пациентов пожилого возраста, применения препаратов 2-й линии – биологических лекарственных средств. В первую очередь потому, что высокая активность РА у пожилых пациентов ведет к быстрому нарастанию функциональных нарушений, развитию осложнений РА, таких как остеопороз, остеоартрит (ОА), более выраженному проявлению атеросклероза и метаболических нарушений. Эти факторы существенно влияют на качество жизни пациента и ухудшают прогноз заболевания.

Высокая частота использования ГКС пациентами пожилого возраста сопровождается значительными рисками развития нежелательных явлений, таких как остеопороз, глаукома, катаракта, артериальная гипертензия, и требует особого внимания со стороны клинициста. Можно выделить несколько причин частого назначения ГКС у пациентов пожилого возраста. Во-первых, в предыдущие десятилетия врачи-ревматологи опасались назначать сБМПРП пожилым пациентам, и ГКС являлись препаратами выбора. Во-вторых, ранее широко использовалась схема «моста» с одномоментным назначением ГКС и сБМПРП при старте терапии, однако в дальнейшем отмена ГКС не производилась, пациенты продолжали комбинированную терапию неопределенно долго. В-третьих, использовались низкие дозы метотрексата, и при развитии обострения РА повышать дозу препарата опасались, а для купирования обострения назначали ГКС, при попытке отмены которых повышалась активность заболевания, и пациенты оставались на комбинированной терапии на неопределенный срок.

Очевидно, что первоначальным приоритетом для многих пациентов с РА является поиск адекватного обезболивания, при этом до 90,4% этих пациентов обращаются к медицинскому работнику с сильной болью [16]. Было установлено, что 97% пациентов с ранним РА испытывают боль, при этом 11,9% пациентов испытывают клинически значимую боль, несмотря на соответствие критериям ремиссии [16]. Несмотря на то, что появились новые методы лечения РА, существует

ограниченное число вариантов обезболивания, при этом значительная часть пациентов сообщает о неадекватном анальгетическом ответе [16]. Назначение ГКС при выраженном болевом синдроме в рамках обострения РА является неверным решением.

Согласно рекомендациям EULAR по лечению раннего артрита, НПВП являются первой линией лечения для купирования воспаления, боли и утренней скованности при раннем артрите [17]. В данных рекомендациях подчеркивается, что НПВП эффективны в качестве симптоматической терапии, но должны использоваться в минимальной эффективной дозе в течение наиболее короткого времени после оценки гастроинтестинальных, почечных и кардиоваскулярных рисков.

Одним из наиболее эффективных и безопасных НПВП является ацеклофенак, который представляет собой производное фенилуксусной кислоты с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Это мощный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов с селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с изоформой ЦОГ-1 [18]. Ацеклофенак рекомендован для лечения воспалительных и болевых состояний, таких как боль в пояснице, зубная боль, плечелопаточный периартрит, а также для лечения ОА, РА и анкилозирующего спондилита (АС) [18]. Фармакологические свойства, эффективность и переносимость ацеклофенака подробно изучены [19]. Эффективность ацеклофенака в снижении боли и улучшении функциональной способности суставов продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе ОА, РА и АС [20].

Применение ацеклофенака при РА может иметь не только симптоматическое, но и патогенетическое действие. Согласно недавним исследованиям, комбинированный режим приема метотрексата и ацеклофенака влияет на иммунологические механизмы воспаления таким образом, что вызванное РА воспаление уменьшается при комбинированном медикаментозном лечении. Было показано, что комбинированное лечение метотрексатом и ацеклофенаком регулирует сигнальный путь, контролируемый NF-κB и FOXO1, и может повлиять на ось Th1/Th17, смещая баланс в сторону иммунорегуляторного (Th1) фенотипа для установления иммунного гомеостаза [21].

Ацеклофенак, как правило, хорошо переносится, его профиль безопасности соответствует ожидаемому от НПВП [19]. Установлено, что ацеклофенак имеет более низкую частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими НПВП, что позволяет снизить частоту отмены лекарственного средства и повысить приверженность к лечению [20].

При назначении НПВП для купирования боли при РА следует принимать во внимание то, что риск желудочно-кишечного кровотечения или изъязвление могут усиливаться при одновременном применении НПВП с ГКС, антикоагулянтами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами. Одновременное применение НПВП и метотрексата может повышать уровень метотрексата в плазме, что приводит к повышенной токсичности [22].

Учитывая более высокий риск побочных реакций при НПВП у пожилых людей, особенно желудочно-кишечных кровотечений, рекомендовано назначение минимальной эффективной дозы в течение как можно более короткого периода

времени [22]. Также необходим регулярный мониторинг на предмет желудочно-кишечных кровотечений и почечной недостаточности на фоне терапии НПВП у пожилых людей [22].

Таким образом, ацеклофенак является НПВП с хорошим профилем эффективности и переносимости у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Он не менее эффективен, чем другие НПВП, имеет более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта. Исходя из этого ацеклофенак может быть лекарственным средством выбора для лечения мышечно-скелетной боли и воспаления при РА.

В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак представлен под торговым названием Аэртал («Гедеон Рихтер»). Аэртал выпускается в двух формах: таблетки и саше. Для фармакотерапии хронических болевых синдромов чаще используют Аэртал таблетки, а для купирования острых болевых синдромов, а также обострения хронических болей больше подходит Аэртал в лекарственной форме саше – представляет собой порошок, который перед применением необходимо растворить в 1/3 стакана воды. Дозировка саше аналогична таблеткам – 100 мг, режим дозирования – 2 раза в день.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту очевидна необходимость систематизации медицинских данных о пациентах с РА для создания персонализированного подхода к выбору безопасного и наиболее эффективного метода лечения, разработке рекомендаций по персонализированному лечению пациентов с учетом особенностей заболевания. Это позволит снизить расходы на неэффективные лекарственные средства, сократить сроки госпитализации, обеспечить эффективный контроль за состоянием пациентов и в конечном итоге сократить все виды расходов, связанных с данной патологией.

В результате выполнения исследования нами проведено клиническое обследование пациентов пожилого возраста с РА, определены клинические особенности заболевания в этой возрастной группе. Полученные данные в дальнейшем будут использованы для разработки подходов к персонализированной диагностике и лечению РА, что позволит усовершенствовать работу врача-ревматолога и тем самым повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с РА.

■ ВЫВОДЫ

1. РА у пациентов пожилого возраста характеризуется высокой активностью, большой частотой встречаемости системных проявлений и множественной сопутствующей патологией, что требует мультидисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи этим пациентам, привлечения смежных врачей-специалистов для обеспечения максимально эффективного и безопасного лечения.
2. Иммунологические маркеры, такие как РФ и АЦЦП, обнаруживаются у большинства пожилых пациентов с РА, что указывает на целесообразность серологического обследования при подозрении на РА у лиц старше 60 лет. Это позволит сократить сроки верификации диагноза и своевременно начать терапию.
3. Лечение РА у пациентов пожилого возраста является недостаточно эффективным, так как ремиссия и низкая активность заболевания наблюдаются менее чем

у 40% пациентов, что указывает на необходимость его коррекции и применения более эффективных лекарственных средств у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Volkova MV, Kunder EV. *Клиническая гетерогенность ревматоидного артрита. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб рецензир. науч. работ.* Минск: ГУ РНМБ, 2017;7:48–54. (in Russian)
2. Zimba O, Baimukhamedov C, Kocyigit BF. Late-onset rheumatoid arthritis: clinical features, diagnostic challenges, and treatment approaches. *Rheumatol Int.* 2025 Jun 9;45(6):152. doi: 10.1007/s00296-025-05908-1
3. Shi G, Liao X, Lin Z, et al. Estimation of the global prevalence, incidence, years lived with disability of rheumatoid arthritis in 2019 and forecasted incidence in 2040: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Rheumatol.* 2023 Sep;42(9):2297–2309. doi: 10.1007/s10067-023-06628-2
4. Risal UP, Bhattarai U. Late-Onset Rheumatoid Arthritis (LORA): A Diagnostic and Therapeutic Challenge Among Older Patients Visiting a Poorly Resourced Health-Care Setting. *Mediterr J Rheumatol.* 2024 Dec 31;35(4):573–578. doi: 10.31138/mjr.29084.ada
5. Spinel-Bejarano N, Quintana G, Heredia R, et al. Comparative study of elderly-onset rheumatoid arthritis and young-onset rheumatoid arthritis in a Colombian population: clinical, laboratory and HLA-DRB1 findings. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jan-Feb;31(1):40–6.
6. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):359–69. doi: 10.1002/art.23149
7. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):122–5.
8. Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, et al. Elderly-versus younger-onset rheumatoid arthritis: higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Feb;65(2):304–8. doi: 10.1002/acr.21823
9. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, et al. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE). *Rheumatology (Oxford).* 2015 May;54(5):798–807. doi: 10.1093/rheumatology/keu395
10. Volkova MV. Лечение ревматоидного артрита в контексте современных международных рекомендаций. *Рецепт.* 2024;27(1):22–39. https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.1.003 (in Russian)
11. Sugihara T, Ishizaki T, Onoguchi W, et al. Effectiveness and safety of treat-to-target strategy in elderly-onset rheumatoid arthritis: a 3-year prospective observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Sep 1;60(9):4252–4261. doi: 10.1093/rheumatology/keaa922
12. Kunder EV, Tyabut TD, Pristrom AM, et al. *Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита: инструкция по применению № 093-1116: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016.* Минск: БелМАПО, 2016; 16 p. (in Russian)
13. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44–8. doi: 10.1002/art.1780380107.
14. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100–8. PMID: 16273793.
15. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR, Kazi S. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):640–7. doi: 10.1002/acr.21649.
16. Sánchez-Flórez J.C., Seija-Butnaru D., Valero E.G. et al. Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021 Dec;35(4):291–299. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647.
17. Combe B., Landewe R., Daien C.I. et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):948–959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
18. Almirall S.A. *Airtal (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets: summary of product characteristics;* 2014. Available from: https://cima.aemps.es/ cima/dochtml/ft/59024/FT_59024.html. Accessed November 6, 2021
19. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351–1378. doi:10.2165/00003495-200161090-00012.
20. Кундер Е.В. Применение ацеклофенака с анальгетической и противовоспалительной целью при скелетно-мышечных заболеваниях. *Рецепт.* 2022;25:№ 3,269–275. doi.org/10.34883/PI.2022.25.3.003
21. Negi S., Tandel N., Sharma P. et al. Aceclofenac and methotrexate combination therapy could influence Th1/Th17 axis to modulate rheumatoid-arthritis-induced inflammation. *Drug Discov Today.* 2023 Aug;28(8):103671. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103671.
22. Moore N., Pollack C., Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–1075. doi: 10.2147/TCRM.S79135.

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.001

Адаменко Е.И.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в Республике Беларусь: современная клиническая практика и перспективы оптимизации кислотосупрессивной терапии

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

Подана: 11.09.2026
Принята: 15.10.2026
Контакты: eiadamenko@mail.ru

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных кислотозависимых патологий желудочно-кишечного тракта и существенно влияет на качество жизни пациентов. В статье представлены результаты экспертного обсуждения с участием ведущих гастроэнтерологов Республики Беларусь, посвященного современным подходам к диагностике и лечению ГЭРБ, проблемам реальной клинической практики и перспективам кислотосупрессивной терапии. Эксперты отметили рост числа зарегистрированных случаев ГЭРБ при сохранении значительной доли нераспознанных форм заболевания, недостаточную приверженность модификации образа жизни, а также ряд ограничений терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), включая неполный контроль симптомов, ночные кислотные прорывы и сложности режима приема. Перспективным направлением оптимизации кислотосупрессивной терапии является применение калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (P-CAB). В рамках обсуждения рассмотрены возможности применения тегопразана, фармакологические свойства которого обеспечивают быстрое и устойчивое подавление кислотопродукции, в том числе в ночной период. По мнению экспертов, тегопразан может представлять интерес у пациентов с эрозивным эзофагитом, недостаточным ответом на предшествующую терапию, рецидивирующим течением и персистирующими ночными симптомами. Накопление локального опыта и формирование национальной доказательной базы позволят уточнить место P-CAB в клинической практике Республики Беларусь.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, тегопразан, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, P-CAB, эрозивный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь



ТЕГОПРЕКС®

Тегопразан 50 мг №30

ИННОВАЦИЯ В КОНТРОЛЕ КИСЛОТЫ

- Ингибирует протонную помпу напрямую, без активации кислотой
- Эффективность в лечении эрозивной ГЭРБ 98,9%
- Нет CYP2C19 лекарственных взаимодействий
- Применяется 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Есть ограничения в продолжительности приема. Использование во время беременности и в период кормления грудью противопоказано. Реклама. Производитель: HK Inno.N Corporation, Республика Корея. Держатель регистрационного удостоверения: Dr. Reddy's Laboratories LTD, Баньяра Хиллс, Хайдерабад-500034, Индия. РУ: ЛП-№011801-ГП-BY от 24.04.2026 За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: 220123, Минск, ул. Тимирязева, д.72, офис 22-53, представительство компании «Dr. Reddy's Laboratories Limited» (Индия) в РБ. М1008782

Для записей

Adamenko E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Gastroesophageal Reflux Disease in the Republic of Belarus: Current Clinical Practice and Prospects for Optimizing Acid-Suppressive Therapy

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

Submitted: 11.09.2026
Accepted: 15.10.2026
Contacts: eiadamenko@mail.ru

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common acid-related gastrointestinal disorders and significantly impacts patients' quality of life. This article presents the results of an expert discussion involving leading gastroenterologists from the Republic of Belarus, focusing on modern approaches to GERD diagnosis and treatment, challenges in real-world clinical practice, and the future perspectives of acid-suppressive therapy. The experts noted an increase in the number of diagnosed GERD cases alongside a significant proportion of unrecognized forms of the disease, suboptimal adherence to lifestyle modifications, and several limitations associated with proton pump inhibitor (PPI) therapy – including incomplete symptom control, nocturnal acid breakthrough, and challenging dosing regimen. The use of potassium-competitive acid blockers (P-CABs) represents a promising avenue for optimizing acid-suppressive therapy. The discussion examined the potential use of tegoprazan, a drug whose pharmacological properties ensure rapid and sustained suppression of gastric acid secretion, including the nighttime. The experts suggest tegoprazan may be particularly beneficial for patients with erosive esophagitis, an inadequate response to prior therapy, a relapsing disease, and persistent nocturnal symptoms. Accumulating local clinical experience and establishing a national evidence base will further clarify the clinical role of P-CABs in Belarusian clinical practice.
Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, acid-related disorders, proton pump inhibitors, tegoprazan, potassium-competitive acid blockers, P-CABs, erosive esophagitis, non-erosive reflux disease

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого вызывает беспокоящие пациента симптомы и (или) осложнения [1], является довольно распространенным гастроэнтерологическим заболеванием во всем мире. Так, по данным систематического обзора и метаанализа J.S. Nirwan et al., опубликованного в 2020 г., общая глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% и значительно варьирует в зависимости от региона (от 12,88% в Латинской Америке и Карибском бассейне до 19,55% в Северной

Америке) и страны (от 4,16% в Китае до 22,40% в Турции) [2]. В Республике Беларусь при сохраняющейся тенденции к увеличению распространенности кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), несмотря на рост заболеваемости ГЭРБ (в 2025 году зарегистрировано около 6000 случаев эрозивной ГЭРБ и около 5000 случаев неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ)), распространенность ГЭРБ составляет всего 0,12%. Возможно, практикующие врачи недооценивают реальную заболеваемость ГЭРБ. Согласно небольшому локальному эпидемиологическому исследованию (анкетирование 321 взрослого пациента в г. Минске), проведенному в 2004 г. сотрудниками кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», регулярную изжогу отмечали 56,1% опрошенных, при этом ежедневная изжога наблюдалась у 17,1% респондентов. Таким образом, реальная распространенность симптомов, ассоциированных с ГЭРБ, может существенно превышать официальные статистические показатели заболевания. По оценкам экспертов, до половины случаев заболевания в общеврачебной практике остаются нераспознанными, что согласуется с мировыми данными. Так, в одном международном опросе число респондентов с регулярными симптомами рефлюкса без формального диагноза было сопоставимо с числом пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ, при этом длительность заболевания у недиагностированных лиц достигала в среднем 8 лет [3]. В другом популяционном исследовании пациентов с персистирующими рефлюксоподобными симптомами около 30% участников не сообщали о наличии установленного диагноза ГЭРБ [4]. Эти данные позволяют предположить существование значительного числа нераспознанных случаев ГЭРБ в популяции. Среди причин такой тенденции можно отметить как концентрацию внимания врачей первичного звена на другой патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваниях, так и низкую обращаемость пациентов за медицинской помощью и широкое распространение самолечения антисекреторными препаратами. В российском исследовании, проведенном в 8 городах среди 6132 взрослых посетителей амбулаторных учреждений, где распространенность ГЭРБ по эпидемиологическим критериям составила 34,2%, авторы показали широкое использование антацидов и ингибиторов протонной помпы (ИПП), не связанное с рекомендациями врача (12,3% опрошенных), что свидетельствует о значительной доле пациентов, ориентированных на самостоятельный контроль симптомов [5].

По оценкам экспертов, в белорусской популяции КЗЗ формируют до 30% обращений в структуре общеврачебной практики и до 80% в практике врача-гастроэнтеролога. Среди наиболее распространенных заболеваний выделяются ГЭРБ, инфекция Helicobacter pylori и гастропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. При этом ГЭРБ занимает лидирующие позиции. В амбулаторном звене на долю этой нозологии приходится до 70% обращений, связанных с КЗЗ. В стационарах этот показатель намного ниже и составляет 10–20%, поскольку госпитализация требуется только пациентам с осложненным течением заболевания или необходимостью уточнения диагноза. В целом соотношение НЭРБ и эрозивной ГЭРБ экспертами республики оценивается как 60% и 40% соответственно, что соответствует имеющимся литературным данным. Например, в обзоре D. Patel et al. указывается, что при эндоскопическом обследовании до 70% пациентов с изжогой имеют нормальную слизистую оболочку пищевода, а неэрозивная форма является наиболее распространенным фенотипом ГЭРБ [6].

Следует отметить, что пациенты, особенно мужчины, не всегда обращают внимание на рефлюкс-ассоциированные симптомы и в некоторых случаях ГЭРБ выявляется случайно при проведении эндоскопических исследований по другим показаниям, например, при подготовке к кардиохирургическим вмешательствам или во время обследования по поводу иной гастроэнтерологической патологии.

Не стоит забывать и про внепищеводные проявления ГЭРБ. Такие пациенты в первую очередь обращаются к врачам-оториноларингологам или врачам-пульмонологам, и только после исключения своей патологии пациент далее направляется специалистом на прием к врачу-гастроэнтерологу. Наиболее часто встречающимися внепищеводными проявлениями рефлюкса являются хронический кашель; спонтанное ночное апноэ; ночные приступы бронхоспазма; упорный хронический ларингит; икота; жжение и боли в языке; дисфония; неприятный запах изо рта; боли в спине; эрозирование зубной эмали [1].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Основой диагностики ГЭРБ остается сочетание клинической оценки симптомов и эндоскопического исследования. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 11.11.2025 № 185) устанавливает в качестве диагностических критериев ГЭРБ наличие одного из следующих признаков или их сочетание [1]:

- изжога или кислая регургитация в течение 6 и более месяцев с частотой 2 раза в неделю и более;
- наличие критериев рефлюкс-эзофагита (диагностируется эндоскопически по наличию повреждений (гиперемия в виде полос, эрозии, язвы) слизистой оболочки дистального отдела пищевода);
- наличие критериев ГЭРБ по результатам суточной внутрипищеводной pH-метрии (импедансометрии);
- критерии пищевода Барретта;
- загрудинная боль или внепищеводные клинические признаки, если доказана их связь с рефлюксом (по данным терапевтического теста с ингибитором протонной помпы).

Эндоскопическое исследование рассматривается как наиболее значимый метод подтверждения диагноза и рекомендуется большинству пациентов. Кроме оценки состояния слизистой пищевода, эндоскопия позволяет провести диагностику инфекции H. pylori и своевременно выявить осложнения, включая пищевод Барретта. В случаях невозможности выполнения эндоскопического исследования допустимо использование диагностического теста с ИПП. Данный подход также применяется для верификации внепищеводных проявлений рефлюксной болезни.

Суточная pH-метрия и импеданс-pH-метрия являются дополнительными методами обследования и используются преимущественно у пациентов в сомнительных диагностических ситуациях, с резистентностью к терапии ИПП или внепищеводной симптоматикой.

■ ТЕКУЩАЯ ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

ИПП являются основой фармакотерапии ГЭРБ в реальной клинической практике. При ГЭРБ без эзофагита чаще используются стандартные дозировки этих препаратов курсом около четырех недель, при недостаточном эффекте назначается двойная доза. При неэрозивной ГЭРБ с внепищеводными симптомами (хронический кашель, бронхоспазм, осиплость голоса) рекомендованы ИПП в двойной дозе курсом 12 недель.

При эрозивном эзофагите стандартной практикой является применение двойных доз ИПП (стандартная доза 2 раза в сутки или двойная доза утром) в качестве индукционной терапии курсом до 12 недель в зависимости от тяжести поражения слизистой оболочки пищевода. Согласно действующему клиническому протоколу, поддерживающая терапия эрозивной ГЭРБ включает непрерывный прием ИПП в стандартной или половинной от стандартной дозы минимальной длительностью 6 месяцев [1].

У части пациентов для достижения адекватного контроля проявлений заболевания требуется персонализированная комбинированная терапия с использованием альгинатов, прокинетиков и нейромодуляторов в зависимости от патофизиологического механизма, лежащего в основе симптомов. Так, например, при ведении пациентов с функциональными нарушениями возникает необходимость комбинированной терапии с использованием прокинетиков и препаратов, влияющих на психовегетативный статус пациента. Прокинетики используются преимущественно у пациентов с диспепсическими жалобами и признаками нарушения моторики верхних отделов ЖКТ. При рефлюксной гиперчувствительности и функциональной изжоге, а также у тревожных пациентов могут применяться нейромодуляторы, воздействующие на висцеральную гиперчувствительность. Альгинаты часто назначаются дополнительно к ИПП с целью усиления кислотосупрессивного эффекта, особенно для контроля ночных симптомов. В целом комбинированная терапия широко применяется в реальной клинической практике лечения ГЭРБ. Частота использования прокинетиков и альгинатов в дополнение к ИПП, по данным литературы, достигает 50–80% [7].

■ ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Несмотря на наличие современных клинических рекомендаций и широкий выбор лекарственных средств, включая ИПП, лечение ГЭРБ по-прежнему сопровождается рядом сложностей.

По экспертным оценкам, 30–40% пациентов демонстрируют недостаточный ответ на терапию ИПП, что согласуется с мировыми данными [8, 9]. Отсутствие адекватного контроля симптомов определяет потребность в оптимизации лечения. В таких случаях, по мнению экспертов, первоочередным шагом является увеличение дозы препарата или назначение комбинированной терапии, а также рассматривается возможность замены одной молекулы ИПП на другую. Среди основных причин рефрактерности в литературе обсуждаются: недостаточная приверженность лечению, ошибки в приеме препарата, сохраняющийся рефлюкс, моторные нарушения, сочетание ГЭРБ с функциональными расстройствами.

Наиболее распространенными проблемами, связанными с терапией ИПП в клинической практике, белорусские эксперты назвали:

- неоптимальную приверженность лечению;
- риск лекарственных взаимодействий;
- сохранение ночных симптомов;
- замедленное развитие максимального антисекреторного эффекта.

Все ИПП характеризуются отсроченным развитием максимального антисекреторного эффекта, для достижения которого требуется несколько дней регулярного приема, что связано с механизмом действия ИПП. ИПП являются пролекарствами, после всасывания в кровоток они должны попасть в секреторные канальцы париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где активируются при кислом значении pH. Для связывания максимального количества протонных помп ИПП следует принимать натощак (оптимально за 30–60 мин. до еды), что может быть затруднительно в повседневной жизни. Вследствие этого в первые дни терапии может сохраняться недостаточный контроль симптомов ГЭРБ. В исследовании СТЕП (общероссийское анкетирование 500 врачей о подходах к диагностике и терапии КЗЗ) среди имеющихся ограничений терапии ИПП 54% опрошенных врачей отметили риск побочных эффектов при длительном приеме, 50% – обязательность приема до еды, 30% – ночные кислотные прорывы, а 38% специалистов – отложенное начало действия [10].

Дополнительными ограничениями скорости развития антисекреторного эффекта ИПП называются межиндивидуальная вариабельность клинического ответа, в том числе связанная с полиморфизмом CYP2C19 (у быстрых метаболизаторов эффективность ИПП может быть значительно снижена), а также недостаточный контроль ночной кислотной продукции [11, 12]. По данным литературы, ночные симптомы отмечаются более чем у половины пациентов с ГЭРБ, а средняя распространенность ночной изжоги в популяционных исследованиях составляет 54% [13].

Одним из главных препятствий в реализации успешного контроля над ГЭРБ многие специалисты считают крайне низкую приверженность пациентов модификации образа жизни и изменению пищевых привычек, которые играют фундаментальную роль в достижении стабильного улучшения. Лишь около одной трети пациентов придерживаются рекомендованных немедикаментозных советов. Несмотря на то что снижение массы тела, ограничение поздних приемов пищи, отказ от курения, коррекция рациона и изменение режима сна являются важными компонентами лечения ГЭРБ, многие пациенты испытывают трудности с долгосрочным соблюдением этих рекомендаций. Недавнее исследование H. Chouhdry и J. Villwock (2023), в котором изучались факторы, влияющие на внедрение изменений образа жизни в повседневную жизнь пациентов с ГЭРБ, продемонстрировало, что пациенты рассматривают ограничения в питании как одну из наиболее сложных для выполнения рекомендаций. Среди факторов, способствующих приверженности, были названы подробное консультирование, наличие понятных образовательных материалов, осознание риска осложнений и желание избежать прогрессирования заболевания [14].

Другой, не менее важной проблемой является недостаточная приверженность длительной лекарственной терапии. Многие пациенты прекращают назначенное лечение уже через один месяц или раньше, особенно при значительном улучшении состояния, не осознавая хронического характера заболевания и необходимости

проведения полного курса базовой медикаментозной терапии и поддерживающего лечения. Систематический обзор L. Guadagnoli (2022) показал, что выраженность симптомов является одним из ключевых факторов, влияющих на приверженность лечению: более тяжелые симптомы обычно способствуют лучшему соблюдению медикаментозной терапии, тогда как приверженность диетическим рекомендациям остается менее устойчивой [15].

Отдельной проблемой в ведении пациентов с ГЭРБ являются рецидивы заболевания после завершения курса лечения. Даже после успешного купирования симптомов у многих пациентов в течение года после отмены ИПП развивается рецидив ГЭРБ, что диктует необходимость более длительной поддерживающей терапии. Персистирование симптомов после окончания лечения снижает удовлетворенность терапией и негативно влияет на приверженность пациентов как медикаментозному лечению, так и рекомендациям по модификации образа жизни.

■ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ МЕСТО КАЛИЙ-КОНКУРЕНТНЫХ БЛОКАТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (P-CAB) В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Отдельный блок экспертного совета был посвящен обсуждению клинического потенциала калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (P-CAB, Potassium-Competitive Acid Blockers) – нового класса кислотосупрессивных средств. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован первый представитель этой группы – тегопразан.

Появление P-CAB стало важным этапом в развитии антисекреторной терапии. Эти препараты обеспечивают подавление желудочной секреции, блокируя протонные помпы путем обратимого конкурентного связывания с калиевым доменом H^+/K^+-АТФазы париетальных клеток. В отличие от ИПП, препараты данного класса не требуют активации в кислой среде, не зависят от времени приема пищи, обладают более длительным периодом полувыведения и блокируют как активные, так и неактивные протонные помпы. Все это способствует более быстрому и стабильному контролю внутрижелудочного pH на протяжении суток. Кроме того, P-CAB характеризуются меньшей вариабельностью эффекта, в том числе вследствие более низкой зависимости от полиморфизма ферментов системы цитохрома P450, а также более предсказуемым профилем лекарственных взаимодействий. Благодаря этим особенностям P-CAB рассматриваются как перспективная альтернатива традиционной кислотосупрессивной терапии [16, 17]. В настоящее время в мировой клинической практике применяются несколько представителей этого класса – вонопразан, тегопразан, фексупразан, кеверпразан, застапразан, которые демонстрируют клинические преимущества в лечении ГЭРБ и других КЗЗ [18].

Тегопразан разработан компанией CJ Healthcare (впоследствии HK inno.N, Республика Корея) и зарегистрирован для лечения эрозивной и неэрозивной ГЭРБ, язв желудка, а также для применения в схемах эрадикации Helicobacter pylori. Тегопразан обеспечивает быстрое и выраженное ингибирование секреции соляной кислоты в течение 1 часа после первого приема и поддерживает высокий уровень кислотосупрессии при повторном применении. По данным рандомизированного исследования фармакокинетики и фармакодинамики максимальное повышение

внутрижелудочного pH достигалось примерно через 1 час после приема тегопразана 50–200 мг, тогда как после приема эзомепразола 40 мг этот показатель был достигнут только через 4–5 часов. При этом показатель времени с внутрижелудочным pH >4 в первые сутки терапии составил 62,3% и 76,8% для тегопразана 100 и 200 мг соответственно, по сравнению с 54,3% для эзомепразола 40 мг, что свидетельствует о более быстром и выраженном подавлении кислотопродукции тегопразаном уже с первого дня лечения [19]. В другом рандомизированном исследовании после однократного вечернего приема тегопразана 50 мг внутрижелудочный pH ≥4 был достигнут в течение 1–2 часов, по сравнению с 7 часами в группе декслансопразола 60 мг. Доля времени внутрижелудочного pH >4 в течение 12-часового ночного периода составила 65% для тегопразана, по сравнению с 37% при применении декслансопразола [20]. Эти данные свидетельствуют о более быстром и стабильном кислотосупрессивном эффекте тегопразана по сравнению с ИПП.

По результатам клинического исследования J.S. Kim et al. у пациентов с ночной изжогой и нарушениями сна время до первого периода без ночной изжоги у пациентов, принимавших тегопразан 50 мг, составило в среднем 1,5 дня, по сравнению с 3 днями в группе эзомепразола 40 мг (p=0,151). В группе тегопразана отмечено большее количество ночей без ночной изжоги в течение исследования и значительно бóльшая доля пациентов достигла полного или почти полного избавления от симптомов, чем те, кто получал эзомепразол (50% и 20,8% соответственно, p=0,034) [21].

Тегопразан преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4 без участия CYP2C19, что обеспечивает стабильную экспозицию у пациентов с любым генотипом метаболизма, а также более предсказуемый профиль лекарственных взаимодействий. В сравнительном исследовании влияния тегопразана, вонопразана и эзомепразола на фармакокинетику субстрата CYP2C19 не наблюдалось клинически значимого изменения фармакокинетических параметров (AUC и Cmax) субстрата при одновременном применении с тегопразаном, в отличие от эзомепразола и вонопразана [22]. Это свидетельствует об отсутствии влияния на активность CYP2C19 и позволяет рассматривать тегопразан как предпочтительный вариант антисекреторной терапии у пациентов, получающих препараты, метаболизирующиеся через CYP2C19. Особый интерес вызывает возможность применения тегопразана у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, получающих клопидогрел, аторвастатин и другие препараты, метаболизм которых может зависеть от системы цитохрома P450. Отсутствие влияния тегопразана на CYP2C19 и его преимущественный метаболизм через CYP3A4 может представлять дополнительное клиническое преимущество в данной популяции пациентов.

По мнению экспертов, наиболее значимыми преимуществами препарата для реальной клинической практики являются:

- быстрое начало действия;
- более эффективный контроль ночных симптомов, подтвержденный результатами исследований;
- низкий потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий;
- стабильный антисекреторный эффект.

Эксперты отметили важность быстрого контроля кислотности у пациентов с выраженной симптоматикой, особенно при ночных проявлениях заболевания, так как ночные кислотные прорывы часто становятся причиной неудовлетворенности

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

лечением и последующего нарушения режима приема антисекреторных препаратов, что подтверждается также другими исследователями. Так, по результатам вышеупомянутого исследования СТЕП ключевыми критериями выбора терапии были названы 24-часовой контроль кислотопродукции (97% опрошенных гастроэнтерологов и 94% терапевтов), отсутствие ночных прорывов (97% и 93%), быстрое начало действия (87% и 84%) и минимальные лекарственные взаимодействия (95% и 88%) [10]. В контексте перечисленного тегопразан как представитель класса P-CAB можно рассматривать как потенциальное решение текущих ограничений и перспективную альтернативу традиционным ИПП. Среди главных и наиболее перспективных направлений использования тегопразана эксперты отметили следующие показания:

- эрозивный эзофагит;
- резистентные к ИПП формы заболевания;
- рецидивирующее течение заболевания;
- персистирующие ночные симптомы;
- полипрагмазия и высокий риск лекарственных взаимодействий;
- сопутствующая инфекция Helicobacter pylori.

Барьеры внедрения P-CAB-терапии в клиническую практику. Вместе с тем существует ряд факторов, которые могут ограничивать широкое внедрение P-CAB в клиническую практику Республики Беларусь. Среди них эксперты выделили недостаточную осведомленность медицинского сообщества о новом классе препаратов, отсутствие соответствующих положений в действующих национальных клинических протоколах, а также экономические аспекты лечения. В качестве стратегических направлений преодоления существующих барьеров и совершенствования медицинской помощи пациентам с ГЭРБ можно выделить несколько этапов: информационно-образовательный, включающий проведение профильных научно-практических мероприятий для повышения квалификации врачей-специалистов, и аналитический, охватывающий сбор, систематизацию, обобщение и последующую публикацию накопленного локального клинического опыта применения P-CAB в реальной практике.

В дальнейшем по мере расширения доказательной базы и аккумуляции практического опыта можно будет рассмотреть возможность включения этого класса препаратов в национальный формуляр лекарственных средств и актуальные клинические протоколы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперты подтвердили высокую значимость проблемы ГЭРБ в Беларуси, указав на ряд терапевтических и диагностических сложностей. Среди главных недостатков текущих методов лечения были отмечены низкий комплаенс пациентов, потенциальные лекарственные взаимодействия, неполное купирование симптомов и медленное начало действия препаратов. Специалисты заключили, что инновационный представитель P-CAB – тегопразан – может повысить эффективность лечения ГЭРБ. Данный лекарственный препарат особенно перспективен для пациентов с эрозивной формой заболевания, ночной симптоматикой, недостаточным ответом на стандартную терапию, а также в ситуациях, требующих минимизации риска лекарственных взаимодействий. Расширение локального клинического опыта применения P-CAB и последующее обновление национальных протоколов помогут оптимизировать подходы к терапии ГЭРБ и других КЗЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 185 dated 11.11.2025. *Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with diseases of the esophagus, stomach, and duodenum."*
2. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U.D. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:5814. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1
3. Ducrotté P., Liker H.R. How do people with gastro-oesophageal reflux disease perceive their disease? Results of a multinational survey. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(11):2857–65.
4. Armstrong D. et al. Symptom Profile, Proton Pump Inhibitor Therapy, and Diagnostic Testing in Patients With Persistent Reflux-Like Symptoms: Results From a Population-Based Survey. *Foregut.* 2024;4(1):32–39.
5. Bordin D.S. et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Ter. Arkh.* 2022;94(1):48–56.
6. Patel D., Fass R., Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1314–1326.
7. Pleshkova M., Yumukyan K. The Effect of Combination of Proton Pump Inhibitor and a Prokinetic Agent on Clinical Outcomes in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Results of a Comparative Study. *General Medicine.* 2025;3–4.
8. Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):15–27.
9. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61:1340–1354.
10. Simanenkov V. Acid-related diseases: shortcomings of current therapy and emerging perspectives. Results of the "STEP" study. *Clinical Gastroenterology.* 2026;2:23–30.
11. Marakhouski Y. The Silent Guardians of Stomach Acidity: the Evolution of Proton Pump Inhibitors Over the Past 5 Years. *Prescription*. 2026;29(3).
12. Trukhmanov A., Rumyantseva D. Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(4):18–26.
13. Gerson L., Fass R. A Systematic Review of the Definitions, Prevalence, and Response to Treatment of Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008;7:372–378.
14. Chouhdry H., Villwock J. Patient Perspective on Adherence to Reflux Lifestyle Modifications: A Qualitative Study. *J Prim Care Community Health.* 2023;14:21501319231207320.
15. Guadagnoli L., Simons M., McGarva J., Taft T.H., van Tilburg M.A.L. Improving Patient Adherence to Lifestyle Changes for the Management of Gastroesophageal Reflux. *Patient Prefer Adherence.* 2022;16:897–909.
16. Scarpignato C., Hunt R.H. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(11):273–293.
17. Mechanism of action of PCABs (Potassium-Competitive Acid Blockers). *The Practicing Endoscopist.* Published Jan 26, 2024.
18. Qiao X., Li P. Potassium-competitive acid blockers and advances in the management of patients with acid-related diseases: a narrative review. *Front Physiol.* 2025;16:1655102.
19. Han S. et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;00:1–9.
20. Han S. et al. Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study. *Gut Liver.* 2023;17(1):92–99.
21. Kim J.S. et al. Effects of Tegoprazan Versus Esomeprazole on Nighttime Heartburn and Sleep Quality in Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(1):58–64.
22. Yang E. et al. Evaluation of CYP2C19-Mediated Pharmacokinetic Drug Interaction of Tegoprazan, Compared with Vonoprazan or Esomeprazole. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(4):599–608.

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.008
УДК 615.099:616.6

Мацкевич С.А.[1]✉, Пархомец М.И.[2]
[1] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[2] Смолевичская центральная районная больница, Смолевичи, Беларусь

Лекарственно-индуцированные поражения почек и мочевыводящих путей

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи; Пархомец М.И. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, оформление списка литературы.

Подана: 20.08.2026
Принята: 01.10.2026
Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В статье представлен анализ современных представлений о патофизиологических механизмах и клинических фенотипах лекарственно-индуцированного поражения почек и мочевыводящих путей.
Ключевые слова: почки, мочевыводящие пути, лекарственное поражение, лекарственно-индуцированное повреждение почек, лекарственные препараты, нежелательные лекарственные реакции

Matskevich S.[1]✉, Parkhomets M.[2]
[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[2] Smolevichi Central Regional Hospital, Smolevichi, Belarus

Drug-Induced Kidney and Urinary Tract Lesions

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Matskevich S. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, writing the article; Parkhomets M. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, preparation of the bibliography.

Submitted: 20.08.2026
Accepted: 01.10.2026
Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

The article presents an analysis of current understanding of the pathophysiological mechanisms and clinical phenotypes of drug-induced kidney and urinary tract damage.
Keywords: kidneys, urinary tract, drug-induced injury, drug-induced kidney injury, drugs, adverse drug reactions

Основная цель проводимой фармакотерапии – быть эффективной и максимально безопасной. Однако это не означает, что применение лекарственных препаратов (ЛП) застраховано от нежелательных лекарственных реакций, которые могут проявляться в различных системах и органах, включая почки и мочевыводящие пути.

По наблюдениям отечественных и зарубежных исследователей, в последние годы возрастает частота лекарственных поражений почек, которые проявляются различными вариантами острых и хронических нефропатий. В первую очередь это связано с расширением арсенала ЛП, применяемых в терапии различных заболеваний, а также потенциальной нефротоксичностью большинства применяемых ЛП [1, 2].

Выделяют следующие виды лекарственного поражения [2]:

- лекарственные поражения почек (лекарственные нефропатии) – группа острых или хронических состояний, вызванных приемом токсичных для почечных структур ЛП. Они составляют до 20–27% всех случаев острого повреждения почек;
- лекарственные поражения мочевыводящих путей – это повреждения почек, мочеточников или мочевого пузыря, вызванные приемом ЛП. Они могут приводить к воспалениям, нарушению оттока мочи или острому повреждению почек (ОПП).

Лекарственно-индуцированное поражение почек (лекарственно-индуцированная нефротоксичность) – одно из наиболее частых осложнений фармакотерапии, поскольку почки являются основным органом, выводящим из организма большинство ксенобиотиков, включая ЛП, что делает их особенно восприимчивыми к вредному воздействию лекарств и их метаболитов. В основе этого поражения лежит взаимодействие нескольких патогенетических механизмов, приводящих к проявлениям ОПП, гломерулярного повреждения, тубулярной дисфункции и нефролитиаза. К тому же некоторые ЛП обладают непосредственным нефротоксическим потенциалом, и их применение существенно повышает риск повреждения почек.

К сожалению, в настоящее время нет общепринятого определения понятия «лекарственно-индуцированная нефротоксичность» и ее диагностических критериев [3].

В литературе используется синоним для обозначения лекарственно-индуцированной нефротоксичности – лекарственно-индуцированное заболевание почек (druginduced kidney disease, DIKD), определяемое как любое повреждение почек, ведущее к нарушению их функций, прямо или косвенно вызванное приемом ЛП [4].

Согласно литературным данным лекарственно-индуцированная нефротоксичность встречается у 14–26% взрослых и 6–10% детей, однако общая частота нефротоксичности, связанной с приемом ЛП, может достигать 66% [4]. У пожилых людей этот показатель значительно выше, поскольку для них характерна коморбидность и полипрагмазия, а также пожилые пациенты часто подвергаются диагностическим и терапевтическим процедурам с использованием контрастных веществ, которые могут повредить функцию почек. Почечная дисфункция, связанная с приемом ЛП, может быть обратима и проходить после отмены этого препарата, однако она также может приводить к необратимым структурным повреждениям почечной ткани [4].

Факторы повышенного риска развития лекарственно-индуцированной нефротоксичности включают три основные группы: факторы, связанные с состоянием пациента, факторы, связанные с состоянием почек, и факторы, связанные с ЛП [5]. Факторы риска, связанные с пациентом, могут быть немодифицируемыми (возраст, пол,

генетические особенности) и частично модифицируемыми (сопутствующие хронические заболевания или метаболические нарушения). Роль генетической предрасположенности в патогенетических механизмах формирования лекарственно-индуцированной нефротоксичности достоверно не установлена, но активно изучается, при этом развивается новое направление в фармакологии – фармакогенетика [6].

Один из важнейших факторов высокого риска нефротоксичности, связанной с ЛП, это их исходная токсичность для почек. Так, некоторые ЛП (например, аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксины, цисплатин, циклоспорин, рентгеноконтрастные средства) обладают высокой исходной нефротоксичностью, связанной со структурой их молекул, поэтому при их применении может развиться нарушение функций почек даже у пациентов с минимальным риском или при отсутствии патологии почек. При этом дозозависимые реакции предсказуемы и основаны на фармакологических свойствах ЛП [7].

Лекарственно-индуцированные нарушения функций почек классифицируются в зависимости от времени возникновения и периода течения (острые и хронические формы), а также в соответствии с патогенетическим механизмом развития повреждения почек.

Международный консорциум серьезных нежелательных явлений (International Serious Adverse Events Consortium, iSAEC) выделил четыре клинических фенотипа лекарственно-индуцированного поражения почек: ОПП, гломерулярные повреждения, канальцевые дисфункции и нефролитиаз/кристаллурия [8, 9]. Но, учитывая то, что лекарственно-индуцированное ОПП может развиваться при повреждении всех сегментов нефрона (клубочков, канальцев, сосудов, интерстиция), позже была разработана более полная классификация [10]:

1) острое повреждение сосудов;
2) острое гломерулярное повреждение;
3) острое повреждение канальцев / тубулонекроз;
4) острый интерстициальный нефрит (дополнительно выделен вариант кристаллической нефропатии).

Однако некоторые ЛП способны оказывать негативное влияние на почки посредством сразу нескольких механизмов, что может существенно повысить их нефротоксичность [11]. Учитывая то, что нарушения функций почек, связанные с приемом ЛП, могут проявляться с запозданием, распознавание нефротоксичности, вызванной этими препаратами, будет затруднено, поскольку другие факторы риска могут быть более существенными для определения глобального риска нефротоксичности.

С патогенетической точки зрения можно выделить несколько основных механизмов, лежащих в основе развития лекарственно-индуцированной нефротоксичности [1].

Повреждение проксимальных канальцев и острый тубулярный некроз. Обусловлены контактом с ЛП или их метаболитами (дозозависимый механизм), возникают после реабсорбции препарата и его попадания в эпителий канальцев. Клетки канальцев отслаиваются в просвет канальцев и образуют обструктивные конгломераты, которые повышают внутриканальное давление и снижают скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В итоге развивается комплекс патофизиологических нарушений – острый канальцевый (тубулярный) некроз [12–14]. Контраст-индуцированная нефропатия, вызванная внутрисосудистым введением контрастных веществ,

это третья по частоте причина ОПП в стационаре, на долю которой приходится до 11% случаев. При ее развитии могут увеличиваться продолжительность госпитализации и риск стойкого нарушения функции почек или даже смерти [15]. Чаще всего развитие повреждения проксимальных канальцев и острого тубулярного некроза ассоциируется с приемом антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В), противоопухолевых и противовирусных ЛП, йодсодержащих контрастных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [16].

Воспалительные и иммуноопосредованные механизмы. Приводят к острому или хроническому гломерулонефриту или тубулоинтерстициальному нефриту (дозонезависимый механизм). ЛП могут вызывать воспалительные и иммунные реакции во всех сегментах нефронов и даже могут индуцировать выработку антител и образовывать иммунные комплексы. Эти комплексы могут откладываться в клубочках, что будет способствовать их повреждению (гломерулонефрит), а также проникать в интерстициальную систему микроциркуляции и инициировать интерстициальное воспаление. Иммунные комплексы, содержащие ЛП, могут вызывать системный иммунологический ответ, приводящий к микроангиопатическому васкулиту с поражением почек [17, 18]. Считается, что наиболее частой причиной развития острого интерстициального нефрита является аллергическая реакция на ЛП. Чаще всего его развитие ассоциируется с приемом бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины), аминогликозидов, рифампицина, ципрофлоксацина, кларитромицина, ингибиторов протонной помпы (ИПП), НПВП [19].

Нарушение внутриклубочковой гемодинамики. Нарушения внутриклубочковой гемодинамики вызывают ОПП. Клубочковая фильтрация является результатом клубочкового кровотока, а расслабление клубочковых афферентных артериол и сокращение эфферентных артериол обеспечивают поддержание и саморегуляцию внутриклубочкового давления, сохранение СКФ и диуреза. Расслабление афферентных артериол контролируется простагландинами, а сокращение эфферентных артериол регулируется ангиотензином II. При снижении давления в афферентных артериолах происходит еще большее снижение внутриклубочкового давления. Поэтому ЛП, обладающие антипростагландиновой активностью (НПВП), или ЛП, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) систему (блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), могут существенно повлиять на этот регуляторный механизм. Применение этих препаратов может быть связано с нарушением нормальных механизмов клубочковой фильтрации и повышенным риском развития острого сосудистого повреждения почек. В результате снижения давления в афферентных артериолах происходит еще большее снижение внутриклубочкового давления. Но ОПП, ассоциированное с применением блокаторов РААС, может быть обратимо в случае, если кровоток в почке не был нарушен долго и не вызвал необратимое ишемическое повреждение [20–22].

Рабдомиолиз. Рабдомиолиз – это повреждение клеток скелетных мышц, приводящее к выбросу токсичных внутриклеточных веществ в кровоток, развивается при увеличении внутриклеточного содержания свободного ионизированного кальция. Клинически рабдомиолиз проявляется триадой симптомов: миалгия, слабость и миоглобинурия, проявляющаяся выделением мочи чайного цвета. Миоглобин и другие низкомолекулярные белки осаждаются в просвете канальцев, вызывая обструктивные нарушения. Миоглобин также может оказывать прямое нефротоксическое

воздействие и даже способствует снижению биодоступности оксида азота с последующим нарушением регуляции факторов, участвующих в контроле сосудистого тонуса, таких как эндотелин-1, тромбоксан А2, фактор некроза опухоли и изопростаны. Чаще всего рабдомиолиз происходит под влиянием различных красителей [23, 24]. Среди 150 ЛП и токсинов, вызывающих рабдомиолиз, чаще других упоминаются статины, хотя сама по себе эта нежелательная реакция при монотерапии статинами встречается достаточно редко. Далее по частоте развития рабдомиолиза идут ЛП с потенциальной зависимостью – кокаин, героин, метадон, метамфетамин и алкоголь [25].

Кристаллическая нефропатия. Нерастворимые соединения, образующие кристаллы и мелкие конкременты в канальцевой жидкости, после превышения их растворимости могут повреждать почки, но это зависит от концентрации плохо растворимого ЛП и/или его метаболитов в моче и от pH мочи. Это явление возникает в основном в дистальных канальцах и инициирует вторичные изменения в почечном интерстиции. При применении ЛП могут формироваться два типа камней, т. е. выделяют два патогенетических варианта лекарственно-индуцированного формирования конкрементов. К первой группе относятся камни, состоящие в основном из самого препарата и/или его метаболитов, которые выводятся с мочой («истинно лекарственные» камни). Это плохо растворимые соединения, для которых почки являются основным путем выведения. Для этих ЛП может быть характерно превышение равновесной растворимости в перенасыщенной моче. Ко второй группе медикаментозных мочевых камней относятся камни, формирующиеся в результате метаболических нарушений при применении ЛП, которые в свою очередь способствуют кристаллизации эндогенных литогенных веществ («метаболические» камни). Многие ЛП могут вызывать образование мочевых камней, влияя на pH мочи, клубочковую фильтрацию, канальцевую секрецию или реабсорбцию эндогенных веществ или нарушая баланс и действие стимуляторов/ингибиторов кристаллизации таким образом, что растворимость многих эндогенных веществ в моче снижается. Некоторые ЛП усиливают всасывание кальция в кишечнике, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии [26–28]. Примером сочетания двух механизмов лекарственно-индуцированного кристаллообразования является нефролитиаз при терапии аллопуринолом. Одним из промежуточных метаболитов данного ЛП является оксипуринол, который способен самостоятельно формировать конкременты, являясь их ведущим компонентом. Кроме того, аллопуринол, ингибируя биотрансформацию гипоксантина и синтез мочевой кислоты, может вести к формированию ксантинсодержащих пуриновых кристаллов и нефролитов [2, 26, 29]. Основные ЛП, вызывающие кристаллическую нефропатию: антибиотики (сульфонамиды, ципрофлоксацин, ампициллин), противовирусные (ацикловир, индинавир), ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), метотрексат, триамтерен, аллопуринол, эфедрин [2, 29, 30].

Тромботическая микроангиопатия. Это заболевание, приводящее к чрезмерному и неконтролируемому тромбозу капилляров и артериол, вызванному повреждением эндотелия под действием ЛП. Первичными формами заболевания являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром [1]. ЛП, индуцирующие тромботическую микроангиопатию: противоопухолевые и иммуносупрессивные препараты, антиагреганты, пероральные контрацептивы, антибактериальные и противовирусные ЛП [31, 32].

Кроме почек, лекарственно-индуцированная дисфункция может быть выявлена и в нижних мочевыводящих путях, что приводит к повышенному риску задержки мочи, недержания мочи или инфицирования нижних мочевыводящих путей [1].

Известно, что для опорожнения мочевого пузыря необходима правильная координация сокращения и расслабления мочевого пузыря и его выходного отверстия, координируемая центральной нервной системой (ЦНС) [24].

Учитывая автономный контроль мочеиспускания, можно заключить, что ЛП, влияющие на взаимную связь между ЦНС и нижними мочевыводящими путями, могут нарушать процесс мочеиспускания, способствуя развитию лекарственно-индуцированной задержки мочеиспускания посредством следующих механизмов [33–36]:

- подавление сократимости детрузора (холинолитический эффект) – ингибирование мускариновых холинорецепторов на гладкой мускулатуре мочевого пузыря (антагонисты мускариновых рецепторов (M_2 и M_3), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антипсихотики (клозапин, кветиапин), антигистаминные (димедрол), противопаркинсонические средства;
- повышение тонуса шейки мочевого пузыря и уретры (адренергический эффект) – стимулирование α_1-адренорецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре шейки мочевого пузыря и простаты, что вызывает спазм и резко повышает сопротивление оттоку (функциональная обструкция) мочи (симпатомиметики и деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилэфрин в каплях от насморка);
- снижение афферентной чувствительности и центральное торможение – активация μ-опиоидных рецепторов в ЦНС и на периферии, что подавляет выделение ацетилхолина, снижает чувствительность к растяжению стенок) и одновременно повышает тонус наружного сфинктера (опиоидные анальгетики).

С другой стороны, ЛП способны вызывать лекарственно-индуцированное недержание мочи через следующие механизмы:

– снижение тонуса сфинктера уретры. ЛП блокируют α_1-адренорецепторы, которые в норме поддерживают закрытое состояние гладкомышечного сфинктера уретры и шейки мочевого пузыря. Сопротивление оттоку падает, и моча подтекает при минимальном напряжении (альфа-адреноблокаторы (доксазозин, теразозин), некоторые нейролептики (хлорпромазин, галоперидол));
– парадоксальное недержание вследствие задержки мочи. ЛП с сильным антихолинергическим (холинолитическим) эффектом расслабляют детрузор, блокируя позывы. Мочевой пузырь переполняется до критического объема, внутрипузырное давление превышает сопротивление сфинктера, и моча начинает пассивно подтекать каплями (трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антигистаминные (димедрол), опиоидные анальгетики (морфин));
– объемная перегрузка мочевого пузыря. Форсированное и быстрое выведение жидкости почками переполняет мочевой пузырь быстрее, чем пациент успевает среагировать, вызывая ургентное недержание (петлевые и тиазидные диуретики);
– когнитивное и поведенческое торможение (функциональное недержание). ЛП угнетают ЦНС, снижая осознание позывов, вызывают седацию и миорелаксацию, из-за чего пациент физически не успевает или забывает дойти до туалета (бензодиазепины (диазепам, феназепам), снотворные (золпидем)) [22, 36].

В последние два десятилетия наблюдается тенденция к росту числа сообщений о случаях недержания мочи, связанных с применением абиратерона, флуоксетина

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и эмпаглифлозина, что подчеркивает острую необходимость постоянного мониторинга безопасности ЛП и целенаправленных исследований для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе недержания мочи, вызванного этими препаратами [36].

Результатом фармакотерапии пациента может быть также развитие инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Одним из классов ЛП с наиболее документированным влиянием на развитие ИМП являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) (глифлозины), что связано с их механизмом ингибирования реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек. В результате лечения возникает гликозурия. Избыток глюкозы в просвете уретры и мочевого пузыря служит идеальной питательной средой для размножения уропатогенов (Escherichia coli, Klebsiella spp.) и грибов рода Candida [37, 38].

Более того, цистит может быть неинфекционным и проявляться в виде тяжелого геморрагического поражения мочевого пузыря, которое вызывается различными химическими агентами, в том числе химиотерапевтическими или иммунологическими препаратами (циклофосфамид или ифосфамид), митомицином С, анестетиком кетамином, тиапрофеновой кислотой, даназолом [39].

Лекарственная супрессия Т- и В-лимфоцитов, а также угнетение выработки цитокинов и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) на слизистых оболочках снижают естественную резистентность уротелия к инфекциям. Бактериям становится легче прикрепиться к стенкам мочевыводящих путей (глюкокортикоиды (преднизолон), цитостатики (циклофосфамид), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус)) [40].

Изменение pH мочи и микробиома: применение антибиотиков широкого спектра действия уничтожает нормальную микрофлору влагалища и перинеальной области (особенно лактобактерии), что приводит к колонизации промежности резистентной грамотрицательной флорой, которая затем восходящим путем проникает в уретру. Также препараты, защелачивающие мочу, лишают ее естественных антисептических свойств (фторхинолоны, цефалоспорины, ингибиторы протонной помпы (опосредованно через изменение системного микробиома), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)) [39].

Таким образом, поражение почек и мочевыводящих путей является одним из наиболее распространенных видов нежелательной реакции на ЛП. К развитию лекарственно-индуцированных заболеваний могут привести различные группы ЛП. При этом патогенетические механизмы и клинические фенотипы поражения многообразны, что связано с повреждением различных отделов нефрона и мочевыводящих путей или наличием сочетанных повреждений. Зачастую лекарственное поражение почек протекает бессимптомно, что требует постоянного контроля функции почек с целью ранней его диагностики. Поэтому имеется необходимость дальнейшего изучения лекарственно-индуцированного поражения почек и мочевыводящих путей, а также разработка рекомендаций по профилактике и диагностике данной патологии. Снижению риска лекарственно-индуцированных заболеваний могут способствовать широкая информированность врачей разных специальностей и пациентов о возможности ее развития, а также разработка и внедрение эффективных стратегий прогнозирования лекарственного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tyuzikov I., Grekov E., Smirnov A. Drug-induced dysfunctions of the kidneys and urinary tract (literature review). *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2025;1:54–64. doi: 10.46393/27132129_2025_1_54-64 (in Russian)
2. Drake M.J., Nixon P.M., Crew J.P. Drug-induced bladder and urinary disorders. Incidence, prevention and management. Drug Saf. 1998;19:45–55. doi: 10.2165/00002018-199819010-00004
3. Sharma V., Singh T.G. Drug induced nephrotoxicity – a mechanistic approach. *Mol. Biol. Rep.* 2023;50(8):6975–6986.
4. Dobrek L.A. Synopsis of current theories on drug-inducednephrotoxicity. *Life (Basel).* 2023;13(2):325.
5. Kabbani D., Akika R., Wahid A. et al. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. *Front.Pharmacol.* 2023;14:1189976.
6. Perazella M.A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13:1897–1908.
7. Awdishu L., Mehta R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18:124.
8. Mehta R.L., Awdishu L., Davenport A. et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34. doi: 10.1038/ ki.2015.115
9. Izzedine H., Perazella M.A. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):504–14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008
10. Postnikov S., Gratsianskaya A., Kostyleva M. Drug-induced kidney damage. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2016;95(4). (in Russian)
11. Bartoli E. Adverse effects of drugs on the kidney. *Eur. J. Intern. Med.* 2016;28:1–8.
12. Moledina D.G., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:2046–2049.
13. Krishnan N., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J. Kidney Dis.* 2015;9:3–13.
14. Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common causeof acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30:1472–1479.
15. Ostroumova O., Akimova E., Sokolova E., Kochetkov A. Drug-induced crystal nephropathy. *Siberian Medical Review.* 2022;2:5–19. doi: 10.20333/25000136-2022-2-5-19 (in Russian)
16. Al-Nouri M., George J.A., Bougie J.N., et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol.* 2023;14:1098254. Available at: nih.gov. doi: 10.3389/fphar.2023.1098254
17. Nussbaum E.Z., Perazella M.A. Diagnosing acute interstitial nephritis: considerations for clinicians. *Clin. Kidney J.* 2019;12:808–813.
18. Navar L.G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014;23:38–45.
19. Ostroumova O., Klepikova M., Dzhamikhov K. et al. Drug-induced acute tubular necrosis. *Siberian Medical Review.* 2020;5:49–62. doi: 10.20333/2500136-2020-5-49-62 (in Russian)
20. Jones M., Tomson C. Acute kidney injury and «nephrotoxins»: mind your language. *Clin. Med.* 2018;18:384–386.
21. Coca S.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers after acute kidney injury: friend, foe, or acquaintance? *Am. J. Nephrol.* 2020;51:263–265.
22. Daudon M., Frochot V., Bazin D., Jungers P. Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs.* 2018;78:163–201.
23. Kwiatkowska E., Domański L., Dziedziejko V. et al. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):6109.
24. Dobrek Ł. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions – A Literature Review. *Pharmaceuticals.* 2023;16(7):1031. doi: 10.3390/ ph16071031
25. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39:930–936.
26. Dobrek Ł. Kidney stone disease with special regard to druginduced kidney stones – a contemporary synopsis. *Wiad. Lek.* 2020;73:2031–2039.
27. Sighinolfi M.C., Eissa A., Bevilacqua L. et al. Drug-induced urolithiasis in pediatric patients. *Paediatr. Drugs.* 2019;21:323–344.
28. Torres P.A., Helmstetter J.A., Kaye A.M., Kaye A.D. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner. J.* 2015;15:58–69.
29. Ostroumova O., Klepikova M., Litvinova S. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Siberian Medical Review.* 2021;4:34–50. doi: 10.20333/25000136-2021-4-34-50 (in Russian)
30. Panicker J.N., Game X., Khan S. et al. The possible role of opiates in women with chronic urinary retention: Observations from a prospective clinical study. *J. Urol.* 2012;188:480–484. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.011
31. Mazzierli T., Allegretta F., Maffini E., Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol.* 2023;13:1088031. Available at: nih.gov DOI: 10.3389/fphar.2022.1088031
32. Dai X., Yu K., Chang Y., Hou Y. Drug-induced urinary retention: a real-world pharmacovigilance study using FDA and Canada vigilance databases. *Frontiers in Pharmacology.* 2025;15:1466875. doi: 10.3389/fphar.2024.1466875
33. Baydal K., Anton C., Ferner R. Adverse drug reactions and urological disease. *Trends Urol. Men's Health.* 2017;8:21–25. doi: 10.1002/tre.581
34. Dobrek Ł. Drug-related urinary tract infections. *Wiad. Lek.* 2021;74:1728–1736. doi: 10.36740/WLek202107130
35. Zakharova E., Ostroumova O., Klepikova M. Drug-induced acute kidney injury. *Safety and risk of pharmacotherapy.* 2021;9(3):117–127. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127 (in Russian)
36. Dave C.V., Schneeweiss S., Kim D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections: a population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine.* 2019;171(4):244–252. doi: 10.7326/M18-3136
37. Petca R.C., Popescu R.I., Toma C. et al. Chemical hemorrhagic cystitis: Diagnostic and therapeutic pitfalls (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021;21:624. doi: 10.3892/etm.2021.10056
38. Splendiani G., D'Agostini M., Tozzo C. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proceedings.* 2006;38(4):1021–1023. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.03.023
39. Kadyrov Z., Istratov V., Suleimanov S. Modern aspects of conservative treatment of urate nephrolithiasis. *Andrology and genital surgery.* 2017;18(2):24–31. doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-2-24-31. (in Russian)
40. Ueda N., Isomura K. Drug-induced cystitis: a pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *BMC Urology.* 2024;24(1):45. doi: 10.1186/s12894-024-01431-7

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.002

Ниткин Д.М.✉, Громыко В.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальные аспекты хронической болезни почек

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Ниткин Д.М. – редактирование, подготовка текста к печати, написание текста; Громыко В.Н. – сбор материала, написание текста.

Подана: 19.09.2026
Принята: 15.10.2026
Контакты: nitkin1973@gmail.com

Резюме

В статье представлен обзор современных представлений о хронической болезни почек с приведением современной классификации и стадийности развития. Отдельное внимание уделено актуальным аспектам эпидемиологии и этиологии изучаемой проблемы, а также факторам риска. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, а также с позиции доказательной медицины рассмотрены основные методы лечения и профилактики. Акцентировано внимание на нефропротективной терапии, а также на возможностях и ограничениях фитотерапии при сопутствующих заболеваниях мочевыводящих путей. Разграничены данные о фармакологических свойствах растительных компонентов и клинические доказательства влияния на прогрессирование хронической болезни почек.
Ключевые слова: хроническая болезнь почек, лечение, профилактика, фитотерапия

Nitkin D.✉, Gromyko V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Current Aspects of Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Nitkin D. – editing, preparation of the text for publication, the text writing; Gromyko V. – data collection, the text writing.

Submitted: 19.09.2026
Accepted: 15.10.2026
Contacts: nitkin1973@gmail.com

Abstract

This article presents an overview of current concepts of chronic kidney disease, including a modern classification and stages of development. Particular attention is given to relevant aspects of the epidemiology and etiology of this problem, as well as risk factors. In accordance with current clinical guidelines and from an evidence-based medicine perspective, the main treatment and prevention methods are discussed. Emphasis is placed on kidney-protective treatment and on the potential role and limitations of herbal therapy for concomitant urinary tract disorders. Pharmacological properties of herbal components are distinguished from clinical evidence concerning CKD progression.
Keywords: chronic kidney disease, treatment, prevention, herbal medicine

Цистон®

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- При уролитиазе и кристаллурии (оксалатные, уратные и фосфатные камни)
- Для предотвращения рецидива после дистанционной литотрипсии, хирургического удаления камней или самопроизвольного отхождения камней
- В комплексной терапии инфекций мочевыводящих путей (циститов, уретритов, пиелонефритов и других)



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Реклама.
Производитель: "Хималайя Драг Ко", Макали, Бангалор 562 162, Индия.

Himalaya®
SINCE 1930

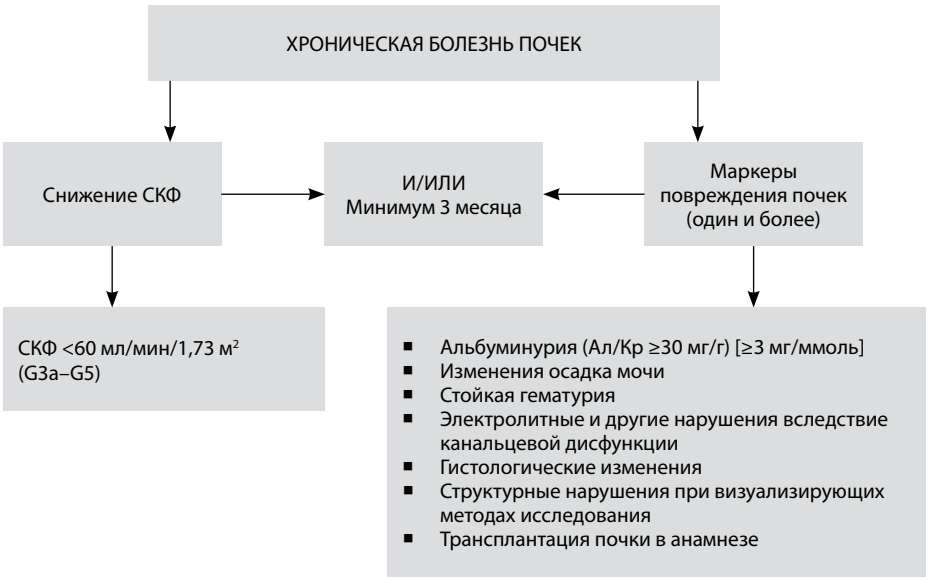
Для записей

Под хронической болезнью почек (ХБП) понимают повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более. Данные повреждения проявляются патоморфологическими изменениями почечной ткани, маркерами повреждения в крови или моче, структурными изменениями при визуализации либо снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек (см. рисунок) [1].

В последние десятилетия ХБП становится все более серьезной медицинской и социальной проблемой. По оценкам исследования Global Burden of Disease 2023, опубликованного в 2025 г., ХБП имели 788 млн человек в возрасте 20 лет и старше против 378 млн в 1990 г. Эти данные подчеркивают масштаб проблемы и потребность в раннем выявлении заболевания. Рост числа пациентов сопровождается увеличением потребности в заместительной почечной терапии и связан, в частности, с распространенностью сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения и старением населения [2].

Понятие «хроническая болезнь почек» введено в 2002 г. Национальным почечным фондом США, что позволило унифицировать представления о механизмах развития и стадиях прогрессирования, алгоритмах ранней диагностики и стратегии ведения пациентов. Современная классификация учитывает причину заболевания, категорию СКФ (G1–G5 с разделением G3 на G3a и G3b) и альбуминурию (A1–A3). Категории G1 и G2 сами по себе не означают ХБП без других маркеров повреждения почек. Сочетание снижения СКФ и выраженной альбуминурии определяет почечный и сердечно-сосудистый риск (см. таблицу) [1, 3].

ХБП – понятие наднозологическое. Ее диагностируют независимо от этиологии поражения почек, поскольку многие механизмы прогрессирования имеют общие



Определение хронической болезни почек (KDIGO, 2024) [1]
Definition of chronic kidney disease (KDIGO, 2024) [1]

черты. В то же время данный подход не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы: установление причины необходимо для выбора специфического лечения [1].

К основным факторам риска развития ХБП относятся: возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, функциональные нарушения почек, системная красная волчанка, перенесенное ранее острое повреждение почек, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Метаболический синдром также относится к важнейшим факторам риска развития ХБП. Пациентам с факторами риска развития ХБП рекомендуется регулярно оценивать СКФ и альбуминурию. В структуре причин развития ХБП лидируют: диабетический гломерулосклероз, гломерулярные заболевания, васкулярные поражения почек, тубулоинтерстициальная патология, а также кистозное поражение почек [1, 2].

Диагноз ХБП может быть установлен на основании специфических маркеров без обязательной биопсии почек. Ранние стадии ХБП выявляют с помощью определения альбуминурии и расчетной СКФ по сывороточному креатинину. Биопсия необходима по показаниям для уточнения причины, когда ее результат может изменить лечение. Персистирующая протеинурия, особенно альбуминурия, служит важным маркером почечного повреждения и неблагоприятного прогноза. При этом риск зависит не только от количества белка, но и от СКФ, причины заболевания и сопутствующей патологии [1, 3].

Для первичного выявления альбуминурии предпочтительно определение отношения альбумина к креатинину мочи (ACR), желательно в первой утренней порции. Категория A1 соответствует ACR <30 мг/г (<3 мг/ммоль), A2 – 30–300 мг/г (3–30 мг/ммоль), A3 – >300 мг/г (>30 мг/ммоль). Диапазон 30–300 мг/сут характеризует

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м²) Характеристика и уровень	G1	Нормальная или высокая	≥90			
	G2	Незначительно снижена	60–89			
	G3a	Умеренно снижена	45–59			
	G3b	Существенно снижена	30–44			
	G4	Резко снижена	15–29			
	G5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

Стадии и прогноз ХБП (KDIGO, 2024) [1]
Stages and prognosis of CKD (KDIGO, 2024) [1]

умеренно повышенную экскрецию альбумина, а не всю альбуминурию. Отклонения подтверждают повторно с учетом инфекции, лихорадки, физической нагрузки и других преходящих причин [1].

Альбуминурия отражает нарушение клубочкового барьера и связана с последующим ухудшением функции почек. Протеинурическое повреждение может сопровождаться тубулоинтерстициальным воспалением и фиброзом, но этот процесс нельзя сводить к одному механизму или описывать универсальной линейной зависимостью между количеством белка и риском почечной недостаточности. Совместная оценка СКФ и ACR позволяет точнее стратифицировать риск, чем изолированное использование одного показателя [1, 3].

Основным интегральным показателем функции почек является СКФ. Расчетную СКФ можно определять по формуле CKD-EPI 2021, не включающей расовый коэффициент. При доступности цистатина С сочетанная оценка по креатинину и цистатину С позволяет повысить точность, особенно когда мышечная масса ограничивает информативность креатинина. СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 при сохранении не менее 3 месяцев соответствует критерию ХБП, но не позволяет непосредственно определить долю поврежденных клубочков [1, 4].

Динамическое наблюдение включает оценку СКФ и альбуминурии не реже 1 раза в год, а при высоком риске прогрессирования и изменении лечения – чаще. Важны сопоставимые методы исследования и анализ тенденции показателей. Для ХБП G3–G5 рекомендуется использовать валидированные уравнения риска почечной недостаточности, которые помогают определить сроки направления к нефрологу и планирования дальнейшей помощи [1].

Лечение при ХБП состоит из специфической терапии конкретного заболевания и нефропротективного лечения, направленного на общие механизмы прогрессирования. Тактика ведения пациентов с ХБП сводится к ранней диагностике и лечению нарушений почечной функции, выявлению и лечению осложнений, а в терминальной стадии – к заместительной терапии и трансплантации. Чем раньше начинается адекватная терапия пациентов с ХБП, тем эффективней она в отношении замедления потери функции почек и предотвращения осложнений [1].

Специфическое лечение назначается в зависимости от конкретного заболевания. При отдельных иммуновоспалительных гломерулярных заболеваниях используют глюкокортикоиды и другие иммуносупрессивные препараты по установленным показаниям. При инфекционных поражениях почек и мочевыводящих путей назначают антибактериальную терапию с учетом функции почек. При диабетической болезни почек коррекцию гликемии сочетают с препаратами, имеющими доказанные почечные и сердечно-сосудистые преимущества [1, 5].

Большое значение имеет поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, доступная физическая активность и полноценное питание. KDIGO 2024 предлагает ориентироваться на потребление белка около 0,8 г/кг/сут у взрослых с ХБП G3–G5. Более строгие ограничения допустимы у отобранных, метаболически стабильных пациентов под наблюдением специалиста по питанию. Обязателен контроль калорийности рациона для профилактики белково-энергетической недостаточности, особенно у пожилых и ослабленных пациентов [1, 6].

Основой нефропротективного лечения при альбуминурической ХБП остается блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента либо блокатора рецепторов

ангиотензина II в максимально переносимой дозе. Совместное назначение этих классов или их сочетание с прямым ингибитором ренина не рекомендуется. После начала лечения и повышения дозы контролируют артериальное давление, креатинин и калий через 2–4 недели, при высоком риске – раньше. Снижение альбуминурии отражает ответ на лечение и дополняет оценку динамики СКФ [1].

Целевое артериальное давление определяют с учетом метода измерения и переносимости лечения. KDIGO рекомендует для большинства взрослых с ХБП и повышенным давлением, не получающих диализ, систолическое давление <120 мм рт. ст. при стандартизированном измерении, если такая цель переносится. Этот порог нельзя механически переносить на обычное нестандартизированное кабинетное измерение. При ортостатической гипотензии, выраженной старческой астении и ограниченной ожидаемой продолжительности жизни целевые значения индивидуализируют [7].

Существенное расширение возможностей нефропротекции связано с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). В DAPA-CKD дапаглифлозин снижал риск комбинированной конечной точки, включавшей стойкое снижение СКФ не менее чем на 50%, терминальную почечную недостаточность или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины, на 39% относительно плацебо (отношение рисков 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72). В EMPA-KIDNEY эмпаглифлозин снижал риск прогрессирования заболевания почек или сердечно-сосудистой смерти на 28% (отношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,64–0,82). Преимущества отмечались и у участников без сахарного диабета [8, 9].

Согласно KDIGO 2024, ингибиторы SGLT2 рекомендуются взрослым с ХБП при СКФ ≥20 мл/мин/1,73 м^2 и ACR ≥200 мг/г, а также при сердечной недостаточности независимо от альбуминурии. При сахарном диабете 2-го типа и ХБП показания к этой терапии шире. Начальное обратимое снижение СКФ обычно не требует отмены препарата. На время длительного голодания, хирургического вмешательства или тяжелого острого заболевания терапию временно приостанавливают с последующим пересмотром ее возобновления [1, 5].

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и альбуминурической ХБП дополнительное лечение включает финеренон и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1. В FIDELIO-DKD финеренон снижал риск комбинированного почечного исхода на фоне оптимизированной блокады РААС; лечение требует контроля калия. В FLOW семаглутид уменьшал риск комбинированного исхода, включавшего тяжелые почечные события или почечную либо сердечно-сосудистую смерть, на 24% (отношение рисков 0,76; 95% ДИ 0,66–0,88). Выбор препарата зависит от показаний, функции почек и сопутствующей патологии [10, 11].

Лекарственные растения и их экстракты изучаются как возможное дополнение к терапии отдельных заболеваний мочевыводящих путей. Однако наличие у компонентов противовоспалительных, спазмолитических или диуретических свойств не является доказательством замедления прогрессирования ХБП. В рекомендациях KDIGO фитопрепараты не занимают места базовой нефропротективной терапии. Поэтому их применение необходимо обсуждать применительно к конкретному сопутствующему заболеванию, ожидаемой пользе и безопасности [1].

Комбинированные средства растительного происхождения содержат комплекс биологически активных веществ. Комбинированные поликомпозиционные лекарственные средства растительного происхождения, содержащие комплекс биологически активных веществ (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи,

фталиды, флавоноиды и др.) имеют фармакологические свойства, в отношении которых накапливается доказательная база [1, 12].

Одним из таких фитопрепаратов является лекарственное средство растительного происхождения Цистон. Согласно инструкции, одна таблетка содержит экстракт цветков двуплодника стебелькового 65 мг, экстракт стеблей камнеломки язычковой 49 мг, экстракты стеблей марены сердцелистной, корневищ сыти пленчатой, семян соломоцвета шероховатого, надземной части оносмы прицветниковой и целого растения вернонии пепельной по 16 мг, порошок мумие очищенного 13 мг и силиката извести 16 мг. Описано диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противомикробное и противовоспалительное действие. Препарат применяют у взрослых в комплексной терапии мочекаменной болезни, кристаллурии и инфекций мочевыводящих путей, нередко сопровождающих ХБП [12]. Доказательная база по Цистону преимущественно относится к мочекаменной болезни, инфекции мочевых путей. Систематический обзор A. Azarfar и соавт. включил 5 исследований и показал возможное уменьшение размера конкрементов и увеличение частоты их отхождения по сравнению с плацебо [13]. Препарат регулирует кристалло-коллоидный баланс в моче, снижает сатурацию литогенных субстанций (щавелевой кислоты, кальция, гидроксипролина). Повышает уровень элементов, ингибирующих кристаллизацию (магний и калий). Воздействуя на муцин, способствует дезинтеграции камней и приводит к их деминерализации. Стимулируя диурез и расслабляя гладкую мускулатуру мочевого тракта, Цистон способствует выведению оксалатных и фосфатных солей, мочевой кислоты и мелких камней из мочевыводящих путей. При этом литолитический эффект препарата не зависит от pH мочи. Эти свойства очень важны для профилактики формирования микробно-солевых биопленок. Растительные гликозиды и алкалоиды могут приводить к усилению действия традиционных спазмолитиков, дополнительно снижая тонус гладких миоцитов. При назначении Цистона возникает усиление почечного кровотока, что приводит к увеличению диуреза. Активные субстанции, соединяясь с глюкуроновой кислотой, формируют защитный коллоидный комплекс, препятствующий процессу кристаллизации мочи, что очень важно с позиции профилактики солевых диатезов.

В заключение стоит отметить, что основу ведения ХБП составляют раннее выявление, лечение причины заболевания и нефропротективные вмешательства с доказанным влиянием на клинические исходы. Фитотерапию можно обсуждать как дополнение при отдельных сопутствующих заболеваниях мочевыводящих путей после оценки показаний и безопасности. Для обоснования ее влияния непосредственно на прогрессирование ХБП необходимы качественные рандомизированные исследования с оценкой динамики СКФ, альбуминурии и клинически значимых почечных исходов [1, 13–15].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2024;105(4S):S117–S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
2. GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet.* 2025;406(10518):2461–2482. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01853-7
3. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams M.E., Coresh J., Matsushita K., et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA.* 2023;330(13):1266–1277. DOI: 10.1001/jama.2023.17002

4. Inker L.A., Eneanya N.D., Coresh J., et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(19):1737–1749. DOI: 10.1056/NEJMoa2102953
5. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2022;102(5):974–989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012
6. Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020;76(3 Suppl 1):S1–S107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
7. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2021;99(3S):S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
8. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(15):1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
9. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(2):117–127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
10. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2219–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
11. Perkovic V., Tuttle K.R., Rossing P., et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2024;391(2):109–121. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347
12. Himalaya Wellness Company. *Cystone®: prescribing information, patient leaflet* [Internet]. [cited 26 September 2026]. Available at: https://cystone.ru/instrukcia/ (In Russ.)
13. Azarfar A., Rafiee Z., Ravanshad Y., et al. Effect of Herbal Formulation "Cystone®" on Urolithiasis. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products.* 2020;15(3):e69246. DOI: 10.5812/jjnpp.69246
14. Erickson S.B., Vrtiska T.J., Lieske J.C. Effect of Cystone® on urinary composition and stone formation over a one year period. *Phytomedicine.* 2011;18(10):863–867. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.01.018
15. National Kidney Foundation. *"Kidney Detox" and Herbal Supplements: What's Safe and What's Not* [Internet]. [cited 26 September 2026]. Available at: https://www.kidney.org/kidney-topics/herbal-supplements-and-kidney-disease

https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.5.009

Гиль И.Г.✉, Святская Е.Ф., Клименкова А.С.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Стандартизация подхода к скринингу и ведению пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде цереброваскулярной патологии

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Гиль И.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, сбор и анализ данных, написание черновика рукописи; Святская Е.Ф. – критический пересмотр рукописи; Клименкова А.С. – анализ данных, критический пересмотр рукописи. Все авторы одобрили финальную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

Подана: 02.09.2026
Принята: 15.10.2026
Контакты: ina.hil.2015@gmail.com

Резюме

Введение. Нарушения глотания (дисфагия) являются одним из ведущих факторов заболеваемости и смертности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), достигая частоты 50–70%. Отсутствие единого стандартизированного алгоритма скрининга и ведения таких пациентов приводит к поздней диагностике, развитию аспирационных пневмоний и увеличению сроков госпитализации.
Цель. Стандартизация подхода к выявлению и коррекции дисфагии у пациентов с ОНМК для обеспечения преемственности между реанимационными и реабилитационными этапами, снижения частоты осложнений и смертности.
Материалы и методы. Проведен анализ данных литературы и существующих клинических протоколов по диагностике и лечению нейрогенной дисфагии. Разработан и предложен к внедрению алгоритм, включающий обязательный скрининг (трехглотковая проба, Guss-тест), инструментальную диагностику (FEES, VFSS) и поэтапную реабилитацию.
Результаты. Предложен комплексный алгоритм ведения пациентов с дисфагией, включающий клиническую и инструментальную диагностику, дифференцированные подходы к питанию (от перорального до зондового и гастростомии), методы физической реабилитации (электростимуляция, артикуляционная гимнастика, постуральные техники) и гигиену полости рта. Разработаны четыре стандартизированных протокола ведения пациентов в зависимости от уровня сознания и наличия трахеостомической трубки / назогастрального зонда.
Ключевые слова: дисфагия, острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, скрининг дисфагии, аспирационная пневмония, назогастральный зонд, реабилитация, протокол ведения

Hil I.✉, Svyatskaya E., Klimiankova A.
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Standardization of the Approach to Screening and Management of Patients with Neurogenic Dysphagia in the Acute Phase of Cerebrovascular Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Hil I. – development of the research concept and design, data analysis and interpretation, data collection and analysis, writing the draft manuscript; Svyatskaya E. – critical review of the manuscript; Klimiankova A. – data analysis, critical review of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be responsible for all aspects of the work.

Submitted: 02.09.2026
Accepted: 15.10.2026
Contacts: ina.hil.2015@gmail.com

Abstract

Introduction. Swallowing disorders (dysphagia) are a leading cause of morbidity and mortality in patients with acute cerebrovascular accident (stroke), reaching a frequency of 50–70%. The absence of a unified standardized screening and management algorithm leads to delayed diagnosis, the development of aspiration pneumonia, and increased hospital stays.
Purpose. To standardize the approach to the identification and correction of dysphagia in stroke patients to ensure continuity between intensive care and rehabilitation stages, reduce complications and mortality.
Materials and methods. An analysis of the literature and existing clinical protocols for the diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia was conducted. An algorithm was developed and proposed for implementation, including mandatory screening (3-ounce water swallow test, Guss test), instrumental diagnostics (FEES, VFSS), and staged rehabilitation.
Results. A comprehensive algorithm for the management of patients with dysphagia was proposed, including clinical and instrumental diagnostics, differentiated nutritional approaches (from oral to tube feeding and gastrostomy), physical rehabilitation methods (electrical stimulation, articulatory gymnastics, postural techniques), and oral hygiene. Four standardized protocols for patient management were developed depending on the level of consciousness and the presence of a tracheostomy tube / nasogastric tube.
Conclusion. The implementation of a standardized algorithm can reduce the incidence of aspiration pneumonia, shorten hospital stays, and improve functional outcomes in patients with stroke and dysphagia.
Keywords: dysphagia, acute cerebrovascular accident, stroke, dysphagia screening, aspiration pneumonia, nasogastric tube, rehabilitation, management protocol

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и критическими состояниями одно из ведущих мест занимают нарушения глотания (дисфагия), частота которых достигает 50–70% [1]. Дисфагия – это нарушение, затрагивающее ротовую полость, глотку, пищевод или гастроэзофагеальное соединение. Последствия дисфагии включают недоедание и обезвоживание, аспирационную пневмонию, ухудшение общего состояния, хронические заболевания легких и даже смерть. Пациенты могут испытывать социальную изоляцию, смущение и снижение качества жизни, связанные с приемом пищи [2, 3].

В настоящее время в учреждениях здравоохранения часто отсутствует единый алгоритм скрининга дисфагии, что приводит к поздней диагностике, развитию аспирационных пневмоний и увеличению сроков госпитализации. Учителя-дефектологи (логопеды) являются неотъемлемыми членами мультидисциплинарной бригады, однако их работа должна быть четко регламентирована и стандартизирована [4].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Стандартизация подхода к выявлению дисфагии, обеспечение преемственности между реанимационными и реабилитационными этапами, снижение частоты осложнений и смертности у пациентов с ОНМК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе современных клинических рекомендаций, данных литературы и практического опыта ведения пациентов с ОНМК в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Диагностический алгоритм

Клиническая диагностика начинается с обязательного скрининга в первые 24–48 часов после поступления, до первого кормления [5]. Скрининг может проводиться лечащим врачом, медицинской сестрой или членом мультидисциплинарной бригады.

Этапы скрининга:

1. Осмотр: оценка сознания, способности следовать инструкциям, положения тела.
2. Водная проба: используется GUSS-тест с загущенной водой или трехглотковая проба (3 унции воды). Проба считается пройденной при отсутствии кашля, изменения голоса или прерывания питья [6].
3. Интерпретация: при наличии признаков аспирации (кашель, влажный голос, одышка) пациент немедленно переводится на режим «ничего через рот») для проведения инструментальной диагностики.

Инструментальная диагностика

При положительном результате скрининга или при невозможности его проведения (нарушение сознания) выполняется инструментальное обследование:

- фиброэндоскопическая оценка глотания (FEES) – предпочтительный метод у тяжелых пациентов, позволяет оценить анатомию, секрецию и реакцию на глоток [7];

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

- видеофлюороскопическое исследование глотания (VFSS) – «золотой стандарт» для оценки всех фаз глотания, позволяет подобрать безопасную консистенцию пищи [8].

Результаты оцениваются по шкале пенетрации-аспирации Rosenbek и Федеральной эндоскопической шкале тяжести дисфагии (FEDSS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа разработаны четыре стандартизированных протокола ведения пациентов с дисфагией, учитывающих уровень сознания, наличие трахеостомической трубки и назогастрального зонда, а также способность пациента к сотрудничеству (см. таблицу).

Разработанные протоколы позволяют четко дифференцировать объем диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от тяжести состояния пациента, что обеспечивает преемственность между отделениями реанимации и медицинской реабилитации. Особое внимание уделяется пациентам с трахеостомической трубкой и назогастральным зондом, для которых предусмотрены этапные мероприятия по восстановлению глотательной функции, включая работу с надманжеточным пространством и постепенную деканюляцию.

Протоколы обследования пациентов с дисфагией в зависимости от клинического статуса
Protocols for examining patients with dysphagia, depending on their clinical status

Протокол	Категория пациентов	Объем обследования
Протокол № 1	Пациенты с нарушением сознания, наличие назогастрального зонда / трахеостомической трубки	▪ Исследование полости рта, зубов и десен ▪ Исследование чувствительности слизистой гортаноглотки ▪ Оценка реакции на трахеостомическую трубку ▪ Оценка скопления секрета в надманжеточном пространстве ▪ Оценка глоточного рефлекса ▪ Обследование артикуляционного аппарата (черепные нервы V, VII, IX, X, XI, XII)
Протокол № 2	Пациенты в сознании, наличие зонда/трахеостомы, бульбарный/псевдобульбарный синдром, сотрудничество сохранено	▪ Все из протокола № 1 ▪ Оценка рефлексов (глоточный, рвотный, кашлевой, сосательный, хоботковый) ▪ Оценка объема, силы, амплитуды движений артикуляционного аппарата ▪ Инструментальная диагностика (FEES, VFSS, ЭГДС)
Протокол № 3	Пациенты в сознании, наличие зонда/трахеостомы, бульбарный/псевдобульбарный синдром, сотрудничество отсутствует	▪ Аналогично протоколу № 2 ▪ Особое внимание – пассивным методам обследования и оценке рефлекторной активности
Протокол № 4	Пациенты в сознании, без трахеостомы и назогастрального зонда, бульбарный/псевдобульбарный синдром	▪ Сбор анамнеза ▪ Скрининговое тестирование глотания (в первые 3 часа) ▪ Полное исследование чувствительности слизистой ротоглотки (тактильная, температурная, вкусовая) ▪ Оценка всех рефлексов ▪ Детальное обследование артикуляционного аппарата ▪ Инструментальная диагностика (FEES, VFSS, рентгенография)

Лечебно-реабилитационные подходы

Лечение пациентов с нейрогенной дисфагией является мультидисциплинарным и включает три основных принципа: реституция (восстановление), компенсация и адаптация [9].

1. Адаптационные мероприятия (диетическая коррекция):
- использование загустителей пищи в соответствии с международной классификацией IDDSI;
- подбор консистенции на основе инструментальных данных (от нектара до пудинга);
- расчет калорийности и водного баланса (30–35 ккал/кг/сутки);
- обеспечение питания: при неэффективности перорального питания показана установка назогастрального зонда (на срок до 3–4 недель) или чрескожной эндоскопической гастростомии (ПЭГ) при ожидаемой длительности кормления >4 недель [10].
2. Физические методы компенсации и реституции:
- постуральные техники: опускание подбородка, поворот головы для направления пищевого комка;
- маневры: глотание с усилием, маневр Мендельсона (подъем гортани);
- упражнения: Масако (удержание языка), упражнение Шейкера (подъем головы) для улучшения раскрытия верхнего пищеводного сфинктера;
- электростимуляция: использование синусоидальных модулированных токов (СМТ) и флюктуирующих токов для активации мышц глотки и дна ротовой полости [11].
3. Гигиена полости рта:
- обязательная чистка зубов мягкой щеткой с пастой без SLS до и после кормления;
- увлажнение слизистой для профилактики ксеростомии;
- удаление остатков пищи с помощью аспиратора (категорически запрещено полоскание!).

Медикаментозное лечение

Доступное медикаментозное лечение направлено либо на стимуляцию нервных путей, контролирующих акт глотания, либо на активацию мышц, участвующих в глотании. Рекомендованы следующие группы препаратов [12]:
- антихолинэстеразные препараты (прозерин, ипидакрин) – при невропатиях черепных нервов и миастении;
- дофаминергические препараты (леводопа) – при болезни Паркинсона;
- ингибиторы АПФ – для профилактики аспирационной пневмонии (повышение уровня субстанции Р);
- прокинетики (метоклопрамид) – для предотвращения регургитации у пациентов с зондом.

Ожидаемые результаты внедрения алгоритма

Разработанный алгоритм (протоколы № 1–4) позволяет стандартизировать ведение пациента в зависимости от уровня сознания и наличия трахеостомы/зонда. Предполагается достижение следующих результатов:

1. Снижение частоты аспирационных и нозокомиальных пневмоний.
2. Сокращение среднего койко-дня.

3. Улучшение функциональных исходов (деканюляция, восстановление перорального питания).
4. Снижение летальности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрогенная дисфагия является серьезным осложнением ОНМК, требующим ранней и стандартизированной диагностики и лечения. Внедрение алгоритма, основанного на принципах доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода, является критически важным для улучшения исходов и качества жизни пациентов. Разработанные протоколы позволяют индивидуализировать тактику ведения в зависимости от клинического статуса, обеспечивая преемственность и системность реабилитационных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke.* 2005;36(12):2756–2763.
2. Cohen D.L., Roffe C., Beavan J. et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *International Journal of Stroke.* 2016;11(4):399–411.
3. Wirth R., Dziewas R., Beck A.M. et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clinical Interventions in Aging.* 2016;11:189–208.
4. Belova A. (ed.) *Medical examination and rehabilitation of patients with dysphagia.* Moscow: GEOTAR-Media. 2021:144 p.
5. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines. *Stroke.* 2019;50(12):e344–e418.
6. Suiter D.M., Leder S.B., Karas D.E. The 3-ounce (90-cc) water swallow challenge: a screening test for children with suspected oropharyngeal dysphagia. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2009;140(2):187–190.
7. Nacci A., Ursino F., La Vela R. et al. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES): proposal for informed consent. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2008;4:206–211.
8. Rosenbek J.C., Robbins J.A., Roecker E.B. et al. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 1996;11(2):93–98.
9. Cichero J.A., Lam P., Steele C.M. et al. The International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI): Framework for terminology and definitions. *Dysphagia.* 2017;32(2):293–314.
10. Dennis M.S., Lewis S.C., Warlow C. FOOD trial collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005;365(9461):764–772.
11. Wang Yu., Xu L., Wang L. et al. Effects of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation on post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2023;14. doi: 10.3389/fneur.2023.1163045
12. Poorjavad M., Moghadam S.T., Ansari N.N. Effects of the head lift exercise and neuromuscular electrical stimulation on swallowing muscles activity in healthy older adults: a randomized pilot study. *Clin. Interv. Aging.* 2019;14:1131–1140.

МенКвадфи – защита без ограничений во всех возрастах.

Конъюгированная, четырехвалентная вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y для детей с 6 недель, подростков, взрослых и пожилых, без ограничения по возрасту[1].

Вакцина МенКвадфи широко изучена. Исследования по МенКвадфи проводились по всему миру, включая Россию, Польшу, Чехию, Румынию, Турцию, и др. Проведено **32 исследования**, из них **19** исследований у детей от **6 недель жизни** и старше[2–4].

Исследования МенКвадфи доказали:

Высокую иммуногенность вакцинации и ревакцинации в разных возрастных группах, **иммунный ответ формируется к 6-7 дню, длительность иммунной защиты составляет 7-10 лет**[1,5-8]

Сопоставимый или **более высокий иммунный ответ** против серогрупп **A, C, W, Y** во всех возрастных когортах по сравнению с другими менингококковыми вакцинами[1]*

Превосходящую эффективность по серогруппе **C**[1,9]**

Эффективность и безопасность при **совместном применении с вакцинами против 15 инфекций** (коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, Хиб-инфекции, вирусного гепатита B, вирусного гепатита A, кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, ротавирусной инфекции, вируса папилломы человека, менингококковой инфекции серогруппы B)[1]

Благоприятный профиль безопасности[1]

МенКвадфи, 0,5 мл/доза, раствор для внутримышечного введения.
Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y, полисахаридная, конъюгированная.
Активные вещества: Менингококковые полисахариды серогрупп A,C,W,Y – по 10 мкг, конъюгированные с белком-носителем – столбнячным анатоксином 55 мкг. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетат, вода для инъекций.
Код АТХ: J07AH08.
Показания: Первичная вакцинация и ревакцинация для профилактики инвазивных форм менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогрупп A, C, W и Y, у лиц в возрасте от 6 недель и старше. **Первичная вакцинация** Дети 6 недель - 6 месяцев: 3 дозы по 0,5 мл с интервалом не менее 2 месяцев. Дети 6 -12 месяцев: 1 доза. Лица в возрасте от 12 месяцев: 1 доза. **Ревакцинация** Дети 6 недель - 6 месяцев: 1 доза на втором году жизни (от 12 месяцев). Дети 6 -12 месяцев: 1 доза на втором году жизни (от 12 месяцев). Лица в возрасте от 12 месяцев: Данные об иммуногенности в течение 7 лет после первичной вакцинации.
Способ применения: 0,5 мл внутримышечно.
Противопоказания: Тяжелые аллергические реакции на любой из компонентов состава или после предыдущего введения вакцины, содержащей такие же вещества. При остром тяжелом лихорадочном заболевании, вакцинацию следует отложить до выздоровления.
Взаимодействия: Допускается совместное применение (разными шприцами в разные участки) с вакциной для профилактики кори, паротита и краснухи (КПК); вакциной для профилактики ветряной оспы (ВО); вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (с бесклеточным коклюшным компонентом) (АбКДС), включая с вакциной для профилактики гепатита B (ГВ), инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита (ИПВ) или вакциной для профилактики *Haemophilus influenzae* тип *b* (Хиб) (например, с такой вакциной как АбКДС-ИПВ-ГВ-Хиб); совместно с пневмококковой 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакциной (ПКВ-13) и вакциной для профилактики ротавирусной инфекции.
Побочные реакции: *Очень часто:* рвота, болезненность/боль, покраснение, отечность в месте инъекции, необычный плач/плач, повышение температуры тела, потеря аппетита/снижение аппетита, вялость/сонливость, раздражительность, головная боль, миалгия, недомогание, боль в месте инъекции.
Беременность и лактация: Вакцину МенКвадфи следует применять в период беременности и лактации только, если ожидаемая польза вакцинации для беременной женщины превышает потенциальные риски, в том числе относящиеся к плоду.
Срок годности: 4 года. Условия хранения: От 2 до 8 °C, не замораживать.
По 0,5 мл во флаконах №1 или № 10 (Санофи Пастер Инк, США) в картонной пачке с листком-вкладышем. **По рецепту.**
Держатель РУ: Санофи Пастер Инк, США. **РУ:** ЛП-№001514-ГП-BY от 24.02.2026 г.

*По сравнению с MCV4-CRM четырехвалентной олигосахаридной, конъюгированной с дифтерийным анатоксином CRM197 вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Menveo®; ГлаксоСмитКляйн); MCV4-D, четырехвалентной, конъюгированной с дифтерийным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Menactra®; Sanofi Pasteur); MCV4-TT, четырехвалентной, конъюгированной со столбнячным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Nimenrix®, Pfizer Europe, Бельгия); MPSV4, четырехвалентной полисахаридной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A, C, Y и W (Menomune®, Sanofi Pasteur, США).
**По сравнению с MCV4-TT, четырехвалентной, конъюгированной со столбнячным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Nimenrix®, Pfizer Europe, Бельгия);

1. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) МенКвадфи (РУ: ЛП-№001514-ГП-BY от 24.02.2026 г.). 2.ClinicalTrials.Gov. URL: Home | ClinicalTrials.gov (дата обращения: 06.06.2026); 3. PBRER MenQuadfi 395 VV-PV-0602655 за период 20.04.2024 – 19.04.2025, опубликован 17.06.2025; 4. Clinical study results Vaccines. URL: Our Clinical Study Results: Vaccines | Sanofi (дата обращения: 06.06.2026); 5. Diez-Domingo J et al. Infect Dis Ther. 2024 Aug;13(8):1835-1859. doi: 10.1007/s40121-024-01009-x; 6. Anez G. et al. Hum Vaccin Immunother. 2020. Vol.16, N. 6, P.1292–1298. doi: 10.1080/21645515.2020.1733867; 7. Robertson CA et al. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19(1):2160600. doi: 10.1080/21645515.2022.2160600; 8. Coudeville, L. et al. Sci Rep. 2025 Jul 10;15(1):24990. doi: 10.1038/s41598-025-08112-0; 9. Knuf M et al. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(5):2052657. doi: 10.1080/21645515.2022.2052657

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Вакцину МенКвадфи следует применять в период беременности только, если ожидаемая польза вакцинации для беременной женщины превышает потенциальные риски, в том числе относящиеся к плоду. Реклама. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «Санофи Россия». 125375, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00

MAT-BY-2600008-1.0-09/2026

ГЕДЕЛОР
бензидамин

5 ДЕЙСТВИЙ, 2 ФОРМЫ
ЧТОБЫ ГОРЛО БЫЛО В НОРМЕ

1. ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
2. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ
4. ПРОТИВОГРИБКОВОЕ
5. АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ





Гедеон Рихтер ОАО

Симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии) у взрослых и детей: фарингит, ларингит, тонзиллит, гингивит, глоссит, пародонтоз, стоматит (в т.ч. после лучевой и химиотерапии), калькулезное воспаление слюнных желез, после лечения или удаления зубов, после оперативных вмешательств и травм, кандидоз слизистой оболочки полости рта (в составе комбинированной терапии)
Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует принимать во время беременности. Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней.
При инфекционных и воспалительных заболеваниях, требующих системного лечения, используется в составе комбинированной терапии. На правах рекламы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ