

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 71



3–4'2026

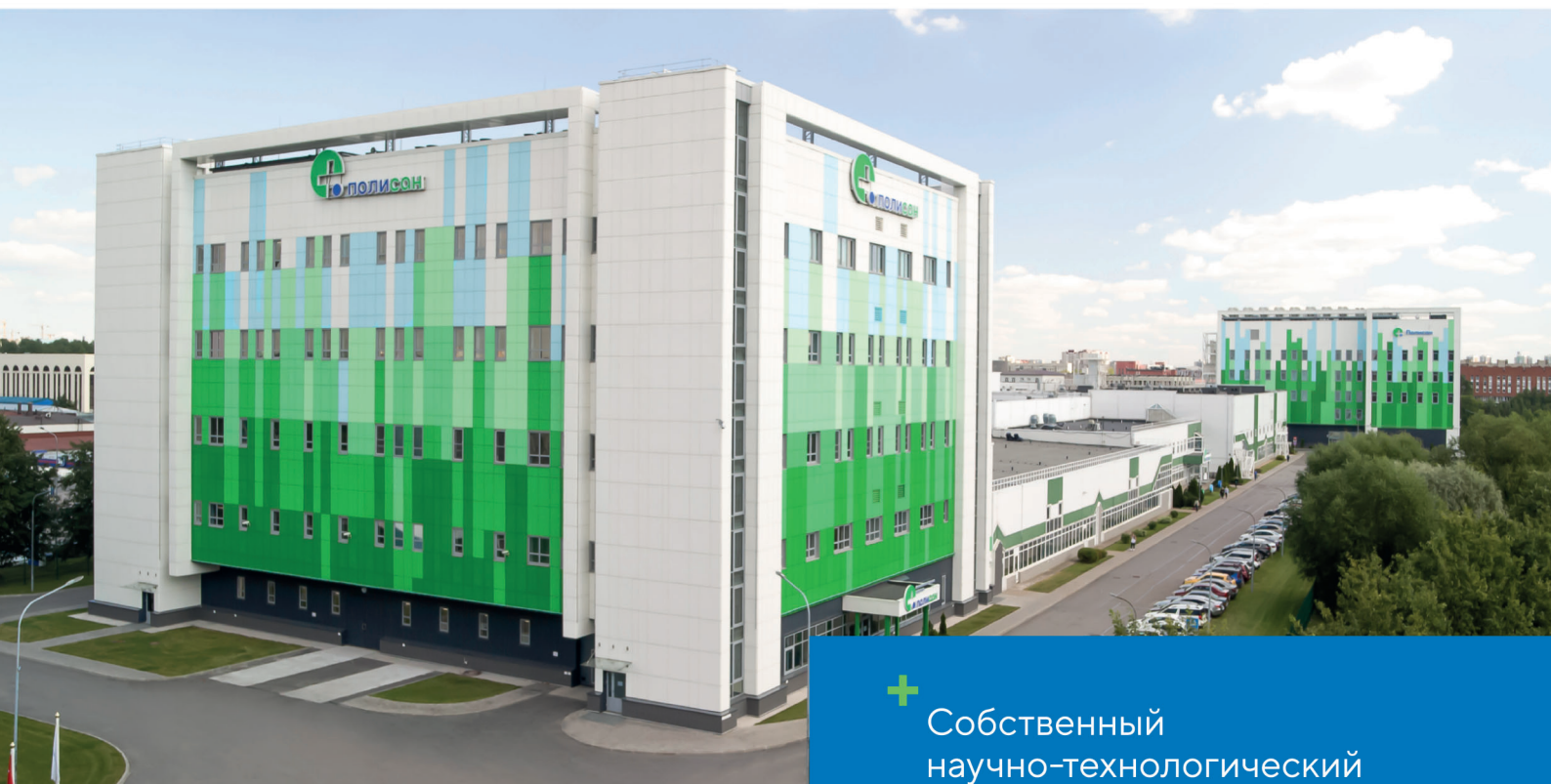
Научно-практический журнал



Полисан

Интеллект
на защите здоровья

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА



«ПОЛИСАН»
– компания полного цикла.
Высокое качество
на каждом этапе.

Оригинальные препараты «ПОЛИСАН»

 Циклоферон  Цитофлавин
 Реамберин  Ремаксол

Новый препарат

 Унифузол

ПРЕМИИ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ
В ОБЛАСТИ НАУКИ
И ТЕХНИКИ

+ Собственный
научно-технологический
центр – уникальная
площадка для разработки
лекарственных средств

+ Собственное
производство
фармацевтических
субстанций

+ Производство
по международным
стандартам GMP

+ Оригинальные
и воспроизведенные
препараты

+ 18 стран: РФ, СНГ, Монголия,
Юго-Восточная Азия

Реклама

Учредители:

ISSN 0235-2990

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

«Антибиотики и химиотерапия» —
ежемесячный научно-практический
журнал

Основан в 1956 году

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. За, Москва, 117105.

Тел.: 89254723038

E-mail: journalgnca@yandex.ru

Зав. редакцией к. б. н. Л. Б. Смирнова

Корректор: Е. А. Крыкова

Перевод: О. С. Смирнова

Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 89254723038

E-mail: gncajournal@yandex.ru

Л. И. Гусак

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Издательство
ОКИ

Подписка через объединённый
каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
подписной индекс — Е71404

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
Рег. свид. № 0110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: апрель 2026

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 71

3–4'2026

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Чл. корр. РАН, профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора

Профессор РАН, д. х. н. Щекотихин А. Е.

профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Профессор, д. м. н. Белобородов В. Б.

Академик РАН, профессор, д. б. н. Говорун В. М.

Академик РАН, профессор, д. б. н. Егоров А. М.

Чл. корр. РАН, профессор, д. б. н. Ильина Е. Н.

Профессор, д. м. н. Колбин А. С.

Профессор, д. м. н. Кочеровец В. И.

Академик РАН, профессор, д. м. н. Лобзин Ю. В.

Профессор, д. х. н. Олсуфьева Е. Н.

Д. б. н. Переверзева Э. Р.

Д. м. н. Припутневич Т. В.

Профессор, д. м. н. Руднов В. А.

Д. б. н. Садыкова В. С.

Академик РАН, профессор, д. м. н. Сычев Д. А.

Д. х. н. Тевяшова А. Н.

Чл. корр. РАН, профессор, д. б. н. Тутельян А. В.

Профессор, д. м. н. Шляпников С. А.

Научные редакторы

К. м. н. Кузнецова С. М.

К. б. н. Белявская И. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Богуш Т. А.

Васильев А. Н.

Волжанин В. М.

Дмитриева Н. В.

Заплутанов В. А.

Захарова Ю. А.

Клясова Г. А.

Ленёва И. А.

Митрохин С. Д.

Соколов Н. Ю.

Тец В. В.

Ших Е. В.

Founders:

ISSN 0235-2990

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

**«Antibiotiki i Khimioterapiya»
(«Antibiotics and Chemotherapy»)
Monthly Scientific
and Practical Journal**

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
Ph. D. in Biology Lyudmila B. Smirnova
Proofreader: Ekaterina A. Krykova
Translator: Olga S. Smirnova
Website:
www.antibiotics-chemotherapy.ru

Advertising Department:

Tel.: 89254723038
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Larisa I. Gusak

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



*Subscription through the united
catalogue «Pressa Rossii»
(«Russian Press») or through
«Agentstvo Kniga-Servis»
(«Book Service Agency»):
subscription index — E71404*

The journal is registered
with the Press Committee
of the Russian Federation
Registration certificate No. 0110694
dated May 25, 1993

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: April 2026
Free price

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

ANTIBIOTIKI I KHIOTERAPIYA

Volume 71

3–4'2026

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

**Corresponding member of the RAS,
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko**
Deputy Editor-in-Chief
Professor, D. Sc. in Chemistry Andrey E. Shchekotikhin
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Yakovlev

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE

Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir B. Beloborodov
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Biology Vadim M. Govorun
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Biology Alexey M. Egorov
Professor, D. Sc. in Biology Elena N. Ilyina
Professor, D. Sc. in Medicine Alexey S. Kolbin
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir I. Kocherovets
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Yuriy Yu. Lobzin
Professor, D. Sc. in Chemistry Evgenia N. Olsufieva
D. Sc. in Biology Eleonora R. Pereverzeva
D. Sc. in Medicine Tatyana V. Pripitnevich
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir A. Rudnov
D. Sc. in Biology Vera S. Sadykova
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Dmitry A. Sychev
D. Sc. in Chemistry Anna N. Tevyasheva
Corresponding member of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Alexey V. Tutelyan
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey A. Shlyapnikov

Scientific Editors

Ph. D. in Medicine Svetlana M. Kuznetsova
Ph. D. in Biology Irina V. Belyavskaya

EDITORIAL COUNCIL

Tatyana A. Bogush	Galina A. Klyasova
Andrey N. Vasiliev	Irina A. Leneva
Valeriy M. Volzhanin	Sergey D. Mitrokhin
Natalya V. Dmitrieva	N. Yu. Sokolov
Vasiliy A. Zaplutanov	Victor V. Tets
Yuliya A. Zakharova	Evgenia V. Shikh

*Журнал** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)

Редакционная статья

Об истории журнала
«Антибиотики и химиотерапия»

Editorial Article

5 On the History of the Antibiotiki i Khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) Journal

Экспериментальные статьи

Логинова А. А., Шапошников Л. А., Лесь Е. К., Тишков В. И.,
Горбушин А. А., Агеев В. А., Пометун А. А.
Скрининг антимикробной активности
рекомбинантных белков
из *Limosilactobacillus reuteri*

Experimental Research

6 Loginova Anastasia A., Shaposhnikov Leonid A.,
Les Evgenii K., Tishkov Vladimir I., Gorbushin Aleksey A.,
Ageevets Vladimir A., Pometun Anastasia A.
Screening of Antimicrobial Activity
of Recombinant Proteins from *Limosilactobacillus reuteri*

Хаширова С. С., Ламашвили Л. С.,
Агоева Э. А., Снетков П. П., Виндизева А. С.
Содержание тестостерона в питьевых водах
Кабардино-Балкарской Республики

11 Khashirova Seda S., Lamashvili Lyudmila S.,
Agoeva Eleonora A., Snetkov Petr P., Vindizheva Amina S.
Testosterone Content in Drinking Water
of the Kabardino-Balkarian Republic

Клинические исследования и практика

Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Петракова И. В.,
Крушинская Е. А., Полужтова Ф. А., Березницкая В. В.,
Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Лопатин В. В.
Эффективность применения деламанида в коротких
режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной
устойчивостью возбудителя у детей и подростков

Clinical Research and Practice

16 Panova Lyudmila V., Ovsyankina Elena S., Petrakova Irina Yu.,
Krushinskaya Ekaterina A., Poluektova Firaya A.,
Bereznitskaya Vera V., Sterlikova Svetlana S.,
Khokhlova Yulia Yu., Lopatin Vladimir V.
The Effectiveness of Delamanid in Short-Course Chemotherapy
Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis
in Children and Adolescents

Соколов Н. Ю., Огаркова К. И., Лебедев С. С.,
Кулусhev В. М., Алимов В. А.
Клинический случай успешного лечения
аденокарциномы яичников на фоне
перенесённого инфаркта миокарда
и тяжёлой сердечной недостаточности

25 Sokolov Nikolay Yu., Ogarkova Karina I., Lebedev Sergey S.,
Kulushev Vadim M., Alimov Vladimir A.
A Clinical Case of Successful Treatment
of Ovarian Adenocarcinoma
after Myocardial Infarction
and Severe Heart Failure

Отмуратова Н. Х., Абдухалилова Г. К.,
Таджиева Н. У., Ахмедова Д. Р.
Результаты одномоментного многоцентрового
исследования использования антимикробных препаратов
в стационарах г. Ташкента (GLOBAL-PPS)

31 Otamuratova Nargiza Kh., Abdukhaliyeva Gulnora K.,
Tadjieva Nigora U., Akhmedova Dilshoda R.
Results of a Cross-Sectional Multicenter Study
of Antimicrobial Use in Tashkent Hospitals
(GLOBAL-PPS)

Тряпицын А. В., Алексеева К. А.,
Краснов А. А., Запутанов В. А.
Эффективность различных схем антибактериальной
терапии при эрадикации *Helicobacter pylori*
у пациентов Северо-Западного Федерального округа,
и влияющие на неё факторы

36 Tryapitsyn Aleksandr V., Alekseeva Kseniya A.,
Krasnov Aleksey A., Zaplutanov Vasilii A.
The Effectiveness of Various Antibacterial Therapy Regimens
for *Helicobacter pylori* Eradication in Patients
in the Northwestern Federal District,
and Factors Influencing It

Климашевич А. В., Карпов А. А., Соколов Н. Ю.,
Феоктистов Я. Е., Кулусhev В. М., Юдин М. Ю.,
Бочаников Д. С., Колотильщиков А. А., Курбайтаев К. И.,
Салтымуратов Р. У., Климашевич М. А.
Стратегия лечения больных
со стенозом выходного отдела желудка
в многопрофильном стационаре

43 Klimashevich Aleksandr V., Karpov Alexei A., Sokolov Nikolay Yu.,
Feoktistov Yaroslav E., Kulushev Vadim M., Yudin Maksim Yu.,
Bochanikov Dmitri S., Kolotilshchikov Andrei A.,
Kurbaitaev Kurbanmagomed I., Saltymuratov Razanbek U.,
Klimashevich Mihail A.
Treatment Strategy in Patients with Gastric Outlet Stenosis
at the Multidisciplinary Center

Костюченко Л. Н.
Нутритивная поддержка и её место в комплексной
терапии закрытой травмы поджелудочной железы

48 Kostyuchenko Lyudmila N.
Nutritional Support and Its Role
in the Comprehensive Treatment of Blunt Pancreatic Injury

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук.

*Журнал** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)

Обзоры

Reviews

Авдеева А. А., Сулян О. С., Гончарова А. Р., Плешков В. Ю., Гостев В. В., Загайнова А. В., Андреева А. Н., Гусева А. О., Железова Л. И., Романова С. В., Никулин А. В., Казакова А. В., Некрасова А. И., Агеевец И. В., Агеевец В. А., Юдин С. М.
Ингибиторозащищенные бета-лактамы на основе диазобиклооктанов: механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий

54 Avdeeva Alisa A., Sulyan Ofeliia S., Goncharova Alina R., Pleshkov Vyacheslav Yu., Gostev Vladimir V., Zagainova Anzhelika V., Andreeva Anna N., Guseva Anastasiya O., Zhelezova Lyudmila I., Romanova Svetlana V., Nikulin Andrey V., Kazakova Anastasia V., Nekrasova Alexandra I., Ageevets Irina V., Ageevets Vladimir A., Yudin Sergey M. Diazabicyclooctane-Based Inhibitor-Protected β -Lactams: Mechanisms of Resistance in Gram-Negative Bacteria

Поройский С. В., Самогруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Баева Г. Р.
Нетуберкулёзные микобактериозы: механизмы антибиотикорезистентности и потенциал применения бактериофагов

62 Poroykiy Sergey V., Samotrueva Marina A., Tsibizova Alexandra A., Yasyavskaya Anna L., Genatullina Guzel N., Baeva Guzel R. Nontuberculous Mycobacterioses: Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Potential of Bacteriophage Application

Еникеев Д. А., Базалий М. Г., Пилясова А. Д., Игнатенко А. И., Токова М. А., Пачева А. К., Нерсисян С. К., Александров Е. А., Анисимова И. Р., Алибекова Т. С., Заикин А. А., Кузнецова Е. А., Бурнышева В. А.
Верификация аллергии на пенициллины в акушерстве как инструмент рациональной антибиотикотерапии

70 Enikeev Damir A., Bazaliy Maria G., Pilyasova Anna D., Ignatenko Aleksandr I., Tokova Mekka A., Pacheva Alina K., Nersisyan Suzanna K., Aleksandrov Egor A., Anisimova Irina R., Alibekova Tamila S., Zaikin Artem A., Kuznetsova Evgenia A., Burnysheva Veronika A. Verification of Penicillin Allergy in Obstetric Practice as a Tool for Rational Antibiotic Therapy

Белов Б. С., Муравьева Н. В., Баранова М. М.
Инновационная терапия ревматических заболеваний и инфекции: современные аспекты. Часть 1. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

84 Belov Boris S., Muravyeva Natalia V., Baranova Marina M. Innovative Therapy of Rheumatic Diseases and Infections: Modern Aspects. Part 1. Inhibitors of Tumor Necrosis Factor-Alpha

Камбачокова З. А., Ахмадова А. М., Джемакулова Д. Р., Кашироков А. З., Мизиев Т. И., Мамиева А. Р., Мамикова М. М., Созаева К. И., Сибилова А. М., Чотчаева А. А., Эттеева С. Х., Чеченова К. Л., Тенгизова А. А., Едгулова А. Р.
Диагностика и лечение стабильной стенокардии: современная персонализированная парадигма

97 Kambachokova Zareta A., Akhmadova Amira M., Dzhemakulova Diana R., Kashirokov Adam Z., Miziev Temirlan I., Mamikova Maryat M., Mamieva Amina R., Sozaeva Karina I., Sibilova Alina M., Chotchaeva Anisat A.-A., Etteeva Salima Kh., Chechenova Karina L., Tengizova Alina A., Edgulova Amina R. Diagnosis and Treatment of Stable Angina: A Modern Personalized Paradigm

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук.

Об истории журнала «Антибиотики и химиотерапия»

On the History of the Antibiotiki i Khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) Journal

Уважаемые коллеги!!!

В феврале 2026 года исполнилось 70 лет со дня выхода в свет первого номера журнала «Антибиотики и химиотерапия» — одного из первых в мировой практике периодического издания, посвящённого проблемам разработки и применения препаратов для этиотропной терапии инфекционных болезней, прежде всего, антибиотиков. Журнал был основан по инициативе основоположника отечественной науки об антибиотиках академика Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, ставшей первым Главным редактором нового издания. В состав первой редакционной коллегии вошли ведущие советские специалисты по изысканию и изучению антибиотиков — Г. Ф. Гаузе, М. А. Губерниев, Н. А. Красильников, М. М. Левитов, С. М. Навашин, В. А. Шорин и С. Д. Юдинцев. Основной миссией Журнала было провозглашено объединение усилий микробиологов, биохимиков, физиологов, фармакологов, технологов и клиницистов с целью создания, изучения и внедрения в практику отечественных антибиотиков.

Хотя название Журнала за время его издания неоднократно изменялось («Антибиотики», «Антибиотики и медицинская биотехнология», «Антибиотики и химиотерапия»), его роль как площадки, объединяющей специалистов различных профилей для достижения общей цели — борьбы с инфекционными болезнями, оставалась неизменной. Постоянными авторами, а также членами редакционной коллегии и редакционного совета Журнала в разные годы были профессора А. С. Хохлов, Л. М. Яковсон, В. А. Шорин, М. Н. Преображенская, И. П. Фомина, Ю. О. Сазыкин, А. А. Фирсов, А. В. Никитин, Ю. В. Дудник, Е. Н. Падейская, М. С. Поляк, В. П. Яковлев, Н. Н. Бесед-

нова, С. В. Яковлев, С. В. Сидоренко, В. Б. Белобородов, Б. С. Белов и многие другие.

Публикуемые в Журнале исследования всегда были связаны с наиболее актуальными проблемами науки и практики. Если в 60–80 гг. значительное внимание уделялось проблемам технологии производства антибиотиков, то в последующие годы возрос интерес к клиническим аспектам антибактериальной терапии, смежным проблемам инфекционной патологии, сформировалось направление противовирусной терапии, а в настоящее время лидирующей тематикой становится антимикробная резистентность.

Следует признать, что начиная с конца XX в. на фоне существенного замедления процесса разработки и внедрения новых антибиотиков, с одной стороны, и ускорения формирования и распространения антимикробной резистентности с другой стороны, возможности эффективной терапии инфекций значительно сократились. В средствах массовой информации появляются апокалиптические пророчества о «конце эры антибиотиков».

Очевидно, что в нынешней кризисной ситуации возрастает роль междисциплинарных исследований и нестандартных решений, направленных на поиск как традиционных антибиотиков с новыми мишенями и механизмами действия, так и альтернативных препаратов. Редакционная политика журнала «Антибиотики и химиотерапия», сформированная его основоположниками, остаётся неизменной и по-прежнему направлена на развитие науки об антибиотиках в широком понимании этого термина.

**Редколлегия журнала
«Антибиотики и химиотерапия»**

Скрининг антимикробной активности рекомбинантных белков из *Limosilactobacillus reuteri*

А. А. ЛОГИНОВА^{1,2}, Л. А. ШАПОШНИКОВ¹, Е. К. ЛЕСЬ^{1,2}, В. И. ТИШКОВ²,
А. А. ГОРБУШИН³, В. А. АГЕЕВЕЦ⁴, ✉ А. А. ПОМЕТУН¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Российская Федерация

³ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Получен ряд рекомбинантных белков из лактобактерий в очищенной растворимой форме. Проведён скрининг активности полученных белков против различных патогенных микроорганизмов. Показано, что рибонуклеозидгидролаза C (RihC) и цистеинсинтаза A (CysK) обладают активностью против биоплёнок некоторых микроорганизмов группы ESKAPE. Для RihC также показан синергизм действия с некоторыми антибиотиками. Протеаза M23 в некоторых случаях показала собственную активность против патогенных микроорганизмов, а также синергизм с целым рядом антибактериальных препаратов: меропенемом, азтреонамом, цефтазидимом.

Ключевые слова: рекомбинантные белки; антимикробная активность, лактобактерии, действие против биоплёнок, протеаза M23 из лактобактерий

Для цитирования: Логинова А. А., Шапошников Л. А., Лесь Е. К., Тишков В. И., Горбушин А. А., Агеевец В. А., Пометун А. А. Скрининг антимикробной активности рекомбинантных белков из *Limosilactobacillus reuteri*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (3–4): 6–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-6-10>. EDN: SHOXGD.

Screening of Antimicrobial Activity of Recombinant Proteins from *Limosilactobacillus reuteri*

ANASTASIA A. LOGINOVA^{1,2}, LEONID A. SHAPOSHNIKOV¹, EVGENII K. LES^{1,2},
VLADIMIR I. TISHKOV², ALEKSEY A. GORBUSHIN³,
VLADIMIR A. AGEEVETS⁴, ✉ ANASTASIA A. POMETUN¹

¹ Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Recombinant proteins from lactobacilli were obtained in purified soluble form. These proteins were subsequently screened for activity against a range of pathogenic microorganisms. Ribonucleoside hydrolase C (RihC) and cysteine synthase A (CysK) were shown to exhibit activity against biofilms of certain ESKAPE microorganisms. RihC also exhibited synergistic activity with certain antibiotics. In some cases, protease M23 has demonstrated intrinsic activity against pathogenic microorganisms, as well as synergism with a number of antibacterial drugs — meropenem, aztreonam, and ceftazidime.

Keywords: recombinant proteins; antimicrobial activity; lactobacilli; activity against biofilms; protease M23 from; lactobacilli

For citation: Loginova AA, Shaposhnikov LA, Les EK, Tishkov VI, Gorbushin AA, Ageevets VA, Pometun AA. Screening of antimicrobial activity of recombinant proteins from *Limosilactobacillus reuteri*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 6–10. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-6-10>. EDN: SHOXGD.

Введение

Современные тенденции развития антибиотикотерапии свидетельствуют о том, что для лечения многих инфекций требуется использование двух и более антибактериальных препаратов, а

также увеличение срока антибиотикотерапии и, как следствие, увеличение токсической нагрузки на организм пациента [1]. Это может быть критичным при терапии пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, а также при транс-

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: a.pometun@fbras.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: a.pometun@fbras.ru



EDN: SHOXGD

плантации органов. Поэтому в настоящее время ведутся работы по поиску новых антибиотиков, обладающих более высокой эффективностью и сниженной токсичностью.

Некоторые штаммы лактобактерий способны ингибировать рост других микроорганизмов, что позволяет рассматривать их в качестве источника потенциальных терапевтических агентов [2]. Штамм бактерии *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 продемонстрировал при совместном культивировании снижение устойчивости ряда патогенов (*Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans* и *Actinomyces naeslundii*) к действию кислот, тем самым выступая в роли потенциального профилактического агента [3]. При совместном культивировании *L. reuteri* и *Limosilactobacillus rhamnosus* с патогенными бактериями *Klebsiella pneumoniae* было показано, что лактобактерии секретируют ряд ферментов, среди которых были рибонуклеозидгидролаза С (LreRihC), цистеинсинтаза А (LreCysK) и протеаза M23 (LreM23) [4]. Гены, кодирующие RihC [5], CysK [6] и M23 [7] были клонированы в экспрессионный вектор, соответствующие ферменты наработаны с помощью штамма *E. coli* BL21 (DE3), выделены и очищены практически до гомогенного состояния.

В работе проведено изучение собственной активности пептидазы M23, а также антибиоплёночного действия ферментов против патогенов и синергизм с некоторыми антибиотиками.

Материал и методы

Получение рекомбинантных ферментов. Гены, кодирующие ферменты LreRihC, LreCysK, LreM23, были клонированы в экспрессионный вектор [5, 6]. Для наработки целевых ферментов использовались клетки *E. coli* BL21 (DE3) pLysS. Селекция трансформантов проводилась на плотной питательной среде 2YT с содержанием 30 мкг/мл канамицина. Инкубировали в течение 12–14 ч при температуре 37°C. Единичную колонию выросших бактерий переносили в 4 мл жидкой питательной среды 2YT, содержащей 30 мкг/мл канамицина, 25 мкг/мл хлорамфеникола, и инкубировали 12–14 ч при температуре 37°C и 220 об/мин. 20 мкл ночной культуры переносили в колбы с 20 мл жидкой среды 2YT с канамицином (30 мкг/мл) и культивировали при температуре 37°C и 150 об/мин до достижения оптической плотности $A_{600} = 0,8–1$. После этого весь объём культуральной жидкости переносили в большие колбы и добавляли 180 мл жидкой питательной среды 2YT без антибиотиков. После достижения оптической плотности $A_{600} = 0,8–1$ клетки индуцировали IPTG (конечная концентрация — 0,1 мМ) и инкубировали при 20°C и 100 об/мин в течение 16–18 ч, затем клеточную суспензию осаждали в центрифуге «Eppendorf 5403» при температуре 4°C и 5000 об/мин, супернатант сливали, а клетки ресуспендировали в буфере А (0,05М TrisHCl, 0,5М NaCl, 0,02М имидазола, рН 7,5) и замораживали при –20°C. Очистка целевого фермента была проведена по методике, описанной в работе [5]. Контроль чистоты образцов осуществлялся с помощью ПААГ-электрофореза в денатурирующих условиях [7].

Оценка влияния пептидов на биоплёнокообразование. Микробную взвесь тест-штамма микроорганизма с оптической плотностью $(1,0 \pm 0,1)$ McF (3×10^8 КОЕ/мл) готовили в бульоне Мюллера–Хинтона с использованием денситометра. Полученную взвесь инокулировали в лунки 96-луночного

планшета по 180 мкл, затем в лунки вносили по 20 мкл исследуемого образца раствора фермента. Планшет инкубировали в течение 24 ч при температуре $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$, после чего удаляли дозатором жидкость и вносили 200 мкл 0,1% водного раствора генцианового фиолетового. Затем планшеты трижды промывали дистиллированной водой для удаления несвязавшегося красителя и высушивали. Для экстракции красителя в лунки добавляли по 200 мкл 95% раствора этилового спирта и выдерживали 20 мин при комнатной температуре. Полученные экстракты переносили в чистые плоскодонные планшеты и измеряли их оптическую плотность при длине волны 580 нм [8].

Метод позволяет получить относительные показатели плотности всей биоплёнки на поверхности подложки. Метод основан на окрашивании клеток бактерий внутри биоплёнки красителем генциановым фиолетовым, который потом экстрагируется и измеряется его оптическая плотность на спектрофотометре. По величине оптической плотности экстракта можно судить о плотности сформированной биоплёнки.

Все измерения проводились в трёх повторях. Статистическая обработка полученных значений проводилась согласно ранее описанным методам [8]. Выпавшие значения были исключены из дальнейших расчётов. Для полуколичественного определения сформированной биологической плёнки микроорганизма рассчитывали среднее значение оптической плотности 3 опытных лунок (ОПОср). Для отрицательного контроля значение рассчитывалось по формуле (1):

$$\text{ОПК} = \text{ОПКср} + 3 \times \sigma \text{ (от ОПК)} \quad (1)$$

где ОПК — оптическая плотность контроля; ОПКср — среднее значение оптической плотности контроля; σ — стандартное отклонение.

Относительно рассчитанного ОПК сравнивали значение оптической плотности опытных лунок (ОПОср) по следующим параметрам:

Если $\text{ОПК} \leq \text{ОПОср}$, то способность штамма формировать биоплёнку отсутствует.

Если $\text{ОПК} < \text{ОПОср} < 2 \times \text{ОПК}$, то способность штамма формировать биоплёнку низкая.

Если $2 \times \text{ОПК} < \text{ОПОср} < 4 \times \text{ОПК}$, то способность штамма формировать биоплёнку умеренная.

Если $4 \times \text{ОПК} < \text{ОПОср}$, то способность штамма формировать биоплёнку высокая.

Оценка кинетики роста исследуемых культур под действием антибиотиков основных классов и пептидов LreCysK_HisN и LreM23_HisC. Для оценки динамики изменения плотности клеток в результате добавления в среду комбинации белкового препарата и антибиотиков основных классов был использован планшетный спектрофотометр с функцией поддержания заданной температуры, перемешивания и измерения оптической плотности при длине волны 600 нм. Длительность эксперимента составляла 23 ч.

При проведении эксперимента конечная концентрация исследуемых белков составляла 1/12 от исходной. Конечная концентрация антибиотика — в два раза меньше МПК этого антибиотика у тестируемого штамма бактерии. Взвесь микроорганизмов в 0,9% растворе NaCl, соответствующая мутности 0,5 McF, разводилась в 100 раз в бульоне Мюллера–Хинтона. Итоговый объём лунки планшета составлял 100 мкл, где 50 мкл — клеточная взвесь, 25 мкл — раствор антибиотика и 25 мкл — раствор тестируемого белка.

Оценка синергизма антибиотиков и ферментов LreCysK_HisN и LreM23_HisC. Синергизм ферментов LreCysK_HisN и LreM23_HisC и препаратов цефтриаксон, цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цефепим, азтреонам, эртапенем, меропенем (MER, гентамицин, амикацин, тигециклин, колистин, ципрофлоксацин биапенем, азтреонам/авибактам оценивались на изоляте *K. pneumoniae* 3924. Синергизм ферментов LreCysK_HisN и LreM23_HisC и препаратов оксациллин, цефокситин, ципрофлоксацин, линезолид, эритромицин, клиндамицин, тигециклин, тетрациклин, ванкомицин, дал-баванцин оценивались на изоляте на *S. aureus* 1380.

Оценка синергизма проводилась следующим образом: в агаризованную среду Мюллера–Хинтон (Bio-Rad Laboratories, USA) вносили 10% от объёма (2 мл + 18 мл) тестируемых растворов ферментов — LreCysK_HisN и LreM23_HisC. В качестве контроля использовался буфер TrisHCl (50 мМ pH 7,5). На чашки Петри со средой Мюллера–Хинтон вместе с тестируемыми белками проводили посев тестируемых изолятов аналогично посеву для оценки чувствительности к антибиотикам диффузионным методом. После посева на поверхность среды выкладывали диски с соответствующими антибиотиками (рис. 1, 2). Сравнение зон задержки роста на трёх вариантах питательных сред позволяет делать выводы о наличии или отсутствии синергизма.

Результаты

Анализ биоплёнкообразования выявил активность исследуемых ферментов на отдельных граммотрицательных изолятах. Препарат Lre_RihC_HisN заметно снизил способность образовывать биоплёнки изолятов *P. aeruginosa* 3611, *E. cloacea* 3651 и 3514, *E. coli* 3676 и *E. faecium* E168, а изоляты *E. coli* 3793, *E. faecium* E156 и E184 и *S. aureus* 1360 при воздействии фермента вообще не смогли образовать биоплёнки. LreM23_HisC значительно снизил способность образовывать биоплёнки изолята *E. cloacea* 3118 и в меньшей степени изолятов *E. faecium* E172 и *K. pneumoniae* 3885. Воздействие фермента LreCysK_HisN также привело к снижению количества биоплёнок у *E. coli* 3676, *E. cloacea* 3651 и 3514. Результаты приведены в таблице.

Анализ кинетики роста исследуемых культур показал, что под воздействием

фермента LreM23 происходит заметная задержка роста *K. pneumoniae* 3924. По сравнению с контрольными образцами активный рост патогенных

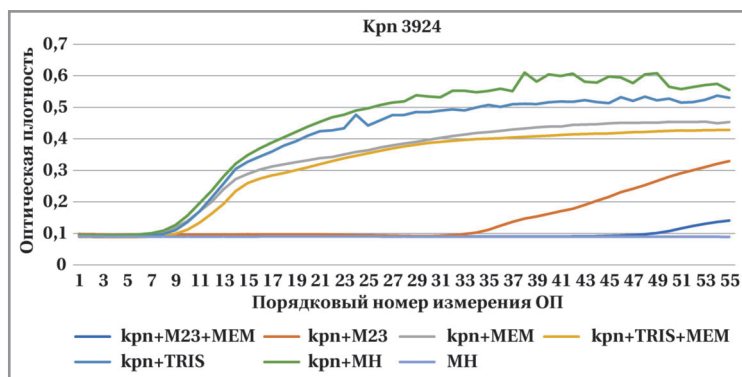


Рис. 1. Кинетика роста *K. pneumoniae* 3924 под воздействием LreM23 и меропенема.

Fig. 1. Growth kinetics of *K. pneumoniae* 3924 in response to LreM23 and meropenem exposure.

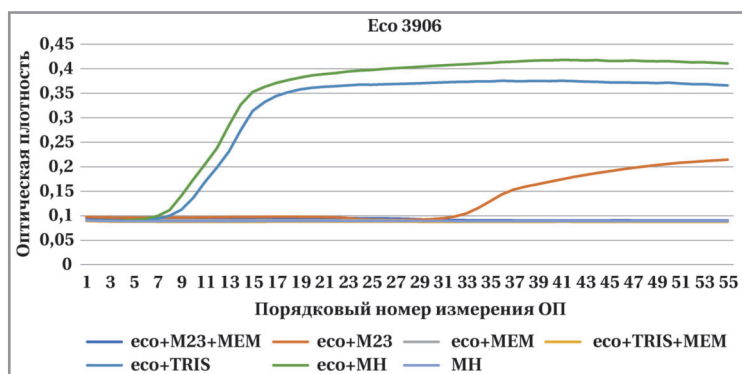


Рис. 2. Кинетика роста *E. coli* 3906 под воздействием LreM23 и меропенема.

Fig. 2. Growth kinetics of *E. coli* 3906 in response to LreM23 and meropenem exposure.

Результаты оценки биоплёнкообразования изолятов под воздействием тестируемых пептидов LreCysK_HisN и Lre_RihC_HisN

Assessment results of biofilm formation of isolates under the influence of the tested peptides LreCysK_HisN and Lre_RihC_HisN

Изолят	Средняя оптическая плотность, ОПОср		
	LreCysK_HisN	Lre_RihC_HisN	Контроль (биоплёнка без препарата)
<i>P. aeruginosa</i> 3611	0,5078 (Умеренная)	0,6207 (Умеренная)	0,7766 (Высокая)
<i>E. cloacea</i> 3651	0,3012 (Умеренная)	0,2204 (Низкая)	0,6057 (Высокая)
<i>E. cloacea</i> 3514	[0,8152 (Высокая)]	0,1664 (Низкая)	0,3058 (Умеренная)
<i>E. coli</i> 3676	0,1946 (Низкая)	0,2188 (Низкая)	0,5000 (Умеренная)
<i>E. faecium</i> 168	[0,2346 (Умеренная)]	0,1544 (Низкая)	0,1922 (Низкая)
<i>E. coli</i> 3793	0,2649 (Низкая)	0,1171 (Отсутствует)	0,1848 (Низкая)
<i>E. faecium</i> 156	0,1874 (Низкая)	0,1424 (Отсутствует)	0,2534 (Низкая)
<i>E. faecium</i> 184	0,1368 (Отсутствует)	0,1049 (Отсутствует)	0,4102 (Умеренная)
<i>S. aureus</i> 1360	0,1338 (Отсутствует)	0,1552 (Отсутствует)	0,4667 (Умеренная)
<i>E. cloacea</i> 3118	0,2138 (Низкая)	0,1767 (Низкая)	1,5394 (Высокая)
<i>E. faecium</i> 172	0,2178 (Низкая)	0,2061 (Низкая)	0,4167 (Умеренная)
<i>K. pneumoniae</i> 3885	0,3642 (Умеренная)	0,4279 (Умеренная)	1,7279 (Высокая)

Примечание. В скобках представлено заключение о плотности плёнки согласно описанным критериям. Квадратными скобками обозначены значения, где рост биоплёнок выше, чем в контроле.

Note. The film density conclusions based on the described criteria are presented in parentheses. Values in square brackets indicate higher biofilm growth than in the control.

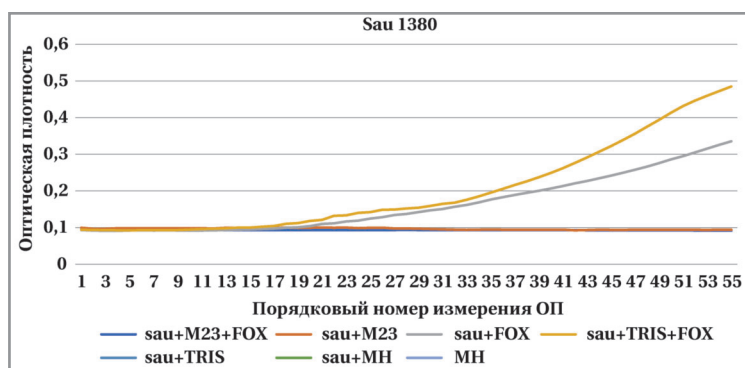


Рис. 3. Кинетика роста *S. aureus* 1380 под воздействием LreM23 и цефокситина.

Fig. 3. Growth kinetics of *S. aureus* 1380 in response to LreM23 and meropenem exposure.

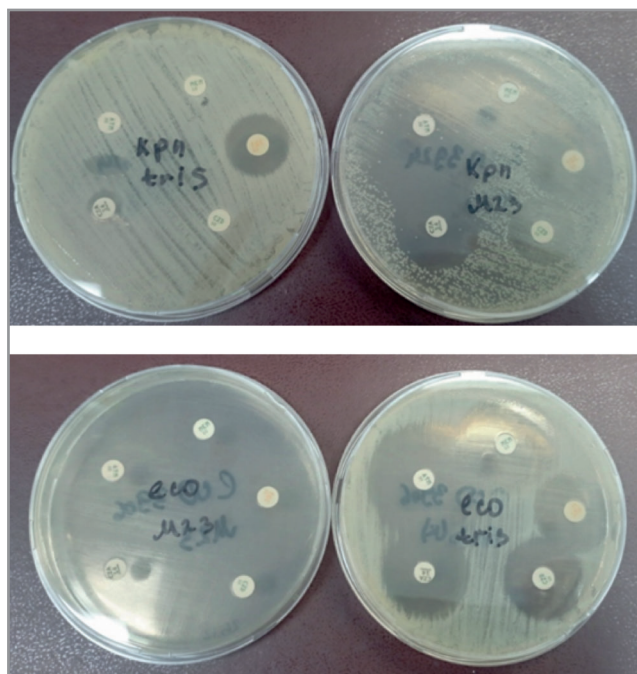


Рис. 4. Оценка синергизма LreM23 с антибиотиками основных классов на *K. pneumonia* 3924 и *E. coli* 3906.

Fig. 4. Evaluation of synergism between LreM23 with the major antibiotic classes against *K. pneumonia* 3924 and *E. coli* 3906.

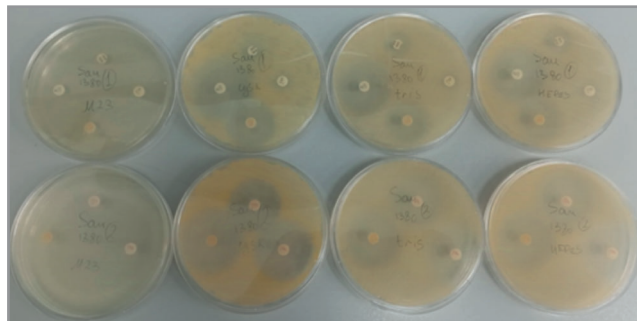


Рис. 5. Оценка синергизма LreM23 и LreCysK с антибиотиками основных классов на *S. aureus* 1380.

Примечание. Верхний ряд слева направо: Sau1380+M23; Sau1380+CysK; Sau1380+Tris; Sau1380+HEPES. Нижний ряд слева направо: Sau1380+M23; Sau1380+CysK; Sau1380+Tris; Sau1380+HEPES.

Fig. 5. Evaluation of synergism between LreM23 with the major antibiotic classes against *S. aureus* 1380.

Примечание. Top row, left to right: Sau1380+M23, Sau1380+CysK, Sau1380+Tris, Sau1380+HEPES. Bottom row, left to right: Sau1380+M23, Sau1380+CysK, Sau1380+Tris, Sau1380+HEPES

клеток начинается примерно на 12 ч позже, а при совместном добавлении LreM23 (0,833 мкг/мл) и меропенема (4 мкг/мл) наблюдается синергизм с более длительным подавлением роста патогенов (см. рис. 1).

Аналогичный эффект от LreM23 наблюдается на изолятах *E. coli* 3906. При этом подтвердить синергизм с меропенемом не удалось — выбранная концентрация антибиотика полностью подавляет рост микроорганизмов (см. рис. 2). Цефокситин незначительно сдерживает рост изолятов *S. aureus* 1380, тогда как добавление препарата LreM23 полностью подавило развитие патогенных клеток на исследуемом

промежутке времени (рис. 3).

Анализ зон задержек роста на среде Мюллера-Хинтона (рис. 4) показал существенный синергизм LreM23 с антибиотиками цефтазидим/авибактам (CZA/AVI), цефтазидим (CZD), азтреонам (AZT) против *K. pneumoniae* 3924, особенно выделяется большая зона задержки роста с тигециклином (TGC) по сравнению с контролем. В случае *E. coli* 3906 также наблюдается существенное расширение зон задержек роста.

Анализ синергизма препаратов LreM23 и LreCysK с основными препаратами против *S. aureus* 1380 (рис. 5) подтвердил предполагаемый эффект синергизма фермента LreM23_HisC с рядом исследуемых антибиотиков. У фермента LreCysK аналогичного эффекта не наблюдалось.

Заключение

Проведён скрининг антимикробной активности рекомбинантных белков из лактобактерий *Limosilactobacillus reuteri*. Было показано, что часть белков снижает возможность образовывать биоплёнки у некоторых штаммов *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *E. coli*, *E. faecium* и *K. pneumoniae*. Протеаза M23 имеет собственную активность против таких патогенов, как *K. pneumoniae* 3924, *E. coli* 3906 и *S. aureus* 1380 и показывает синергизм с рядом широко используемых антибиотиков — меропенемом, азтреонамом, цефтазидимом.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РНФ № 23-64-10029, <https://rscf.ru/project/23-64-10029/>

Литература/References

1. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2. Под ред. Р.С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2010. [Spravochnik po antimikrobnii terapii. Vypusk 2. RS Kozlov, AV Dechnich (eds.). Smolensk: IACMAC; 2010. (In Russ.)].
2. Brfaga AA, Lee KW, Than LTL, Amin-Nordin S. Antimicrobial and immunoregulatory effects of *Lactobacillus delbrueckii* 45E against genitourinary pathogens. J Biomed Sci. 2023. 30: 19. doi: 10.1186/s12929-023-00913-7
3. Boisen G, Prgmet Z, Enggren G, Dahl H, Mkadmi C, Davies JR. *Limosilactobacillus reuteri* inhibits the acid tolerance response in oral bacteria. Biofilm. 2023. 6: 100136. doi: 10.1016/j.biofilm.2023.100136
4. Savinova OS, Glazunova OA, Moiseeva KV, Begunova AV, Rozhkova IV, Fedorova TV. Exoproteome analysis of antagonistic interactions between the probiotic bacteria *Limosilactobacillus reuteri* LRI and *Lactocaseibacillus rhamnosus* F and multidrug resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Int J Mol Sci. 2021. 22: 10999. doi: 10.3390/ijms222010999
5. Shaposhnikov LA, Chikurova NYu, Atroshenko DL, Savin SS, Kleymentov SYu, Chernobrovkina AV, et al. Structure — functional examination of novel

- ribonucleoside hydrolase C (RihC) from *Limosilactobacillus reuteri* LRI. Int J Mol Sci. 2024. 25 (1): 538. doi: 10.3390/ijms25010538
6. Chernobrovkina AV, Gorbovskaia AV, Chikurova NYu, Les EK, Efremova AD, Chikanova ES, et al. Development of hydrophilic interaction liquid chromatography method for determining enzymatic activity of cysteine synthase A. J Chromatogr A. 2026;(1766). doi: 10.1016/j.chroma.2025.466540
 7. Koshkina MK, Shelomov MD, Pometun AA, Savin SS, Tishkov VI, Atroshenko DL. Speeding up SDS-PAGE: theory and experiment. Electrophoresis. 2023. 44 (15–16): 1155–1164. doi: 10.1002/elps.202300011
 8. Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Мамонова И.А., Гладкова Е.В. Методы изучения микробных биоплёнок возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции *in vitro*: Учебно-методическое пособие. СГМУ, Саратов: Издательский центр ООО «Амирит», 2021; 23. [Babushkina IV, Ulyanov VYu, Mamonova IA, Gladkova EV. Metody izucheniya mikrobnykh bioplenok vzbuditely implantat-assotsirovannoy infektsii *in vitro*: Uchebno-metodicheskoe posobie. SGMU, Saratov: Izdatelskiy tsentr ООО «Amirit», 2021; 23. (In Russ.)].

Поступила / Received 12.11.2025

Принята в печать / Accepted 08.12.2025

Информация об авторах

Логонова Анастасия Аркадьевна — младший научный сотрудник лаборатории Молекулярной инженерии Института биохимии им. А. Н. Баха, Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук; аспирант кафедры химической энзимологии, Химического факультета Московского Государственного Университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0004-9201-1491. WOS Researcher ID: HSB-2957-2023. Scopus Author ID: 57900941300

Шапошников Леонид Александрович — к. х. н., младший научный сотрудник лаборатории Молекулярной инженерии Института биохимии им. А. Н. Баха, Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3689-2210. WOS Researcher ID: AHA-8132-2022. Scopus Author ID: 57703068300

Лесь Евгений Константинович — младший научный сотрудник лаборатории Молекулярной инженерии Института биохимии им. А. Н. Баха, Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук; аспирант кафедры химической энзимологии, Химического факультета Московского Государственного Университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0001-2225-3629. Scopus Author ID 60165087200

Тишков Владимир Иванович — д. х. н., профессор кафедры химической энзимологии Химического факультета МГУ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-6997-7229. ResearcherID: J-6769-2012. Scopus Author ID: 35413505700

Агеев Владимир Андреевич — к. б. н., старший научный сотрудник НИО медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального Государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 559496089005

Горбушин Алексей Алексеевич — Университет ИТМО, Санкт-Петербург Российская Федерация, ORCID: 0009-0003-3605-481X

Пометун Анастасия Александровна — д. х. н., заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории Молекулярной инженерии Института биохимии им. А. Н. Баха Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4344-0869. WOS Researcher ID: G-3234-2014. Scopus Author ID: 57736643600

About the authors

Anastasia A. Loginova — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Engineering, A. N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences; PhD student, Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-9201-1491. WOS Researcher ID: HSB-2957-2023. Scopus Author ID: 57900941300

Leonid A. Shaposhnikov — Ph.D. in Chemistry, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Engineering, A. N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3689-2210. WOS Researcher ID: AHA-8132-2022. Scopus Author ID: 57703068300

Eugenii K. Les — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Engineering, A. N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences; PhD student, Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-2225-3629. Scopus Author ID 60165087200

Vladimir I. Tishkov — D. Sc. in Chemistry, Professor at the Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-6997-7229. ResearcherID: J-6769-2012. Scopus Author ID: 35413505700

Vladimir A. Ageevets — Ph.D. in Biology, Senior Researcher, Research Institute of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 559496089005.

Aleksey A. Gorbushin — ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation, ORCID ID: 0009-0003-3605-481X.

Anastasia A. Pometun — D. Sc. in Chemistry, Head of the Laboratory, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Engineering at the A. N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4344-0869. WOS Researcher ID: G-3234-2014. Scopus Author ID: 57736643600

Содержание тестостерона в питьевых водах Кабардино-Балкарской Республики

✉ С. С. ХАШИРОВА¹, Л. С. ЛАМАШВИЛИ^{1,2}, Э. А. АГОЕВА^{1,2},
П. П. СНЕТКОВ¹, А. С. ВИНДИЖЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский Государственный университет, им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

² ФГБУ Кабардино-Балкарский Государственный Высокогорный заповедник, Капхатау, Российская Федерация

Резюме

Введение. В статье рассматривается проблема присутствия стероидного гормона тестостерона в питьевых водах Кабардино-Балкарской Республики (КБР). Тестостерон относится к трудноудаляемым микрозагрязнителям, источниками которых служат сточные воды населённых пунктов, сельскохозяйственные стоки, отходы фармацевтических фабрик и пр. **Материал и методы.** Количественное определение тестостерона проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem масс-спектрометрическим детектированием ВЭЖХ-МС/МС, согласно протоколу EPA 539-2010, на приборе HELICON 1800 HPLC с твёрдофазной экстракцией проб воды. **Результаты.** Получены данные о концентрациях тестостерона в поверхностных и питьевых водах 11 населённых пунктов КБР. Выявлено, что в поверхностных водах региона содержание тестостерона достигает 1,1–1,9 нг/л, тогда как во всех анализируемых пробах питьевой воды концентрации тестостерона ниже предела количественного определения (< 1,0 нг/л). На таком низком уровне концентраций непосредственное воздействие тестостерона на водные экосистемы и здоровье человека не зафиксировано. **Заключение.** Отмечены экологическая значимость полученных результатов и необходимость усиления контроля за эндокринными загрязнителями в водных ресурсах.

Ключевые слова: тестостерон; стероидные гормоны; питьевая вода; поверхностные воды; эндокринные разрушители; ВЭЖХ-МС; экологическая безопасность; Кабардино-Балкарская Республика

Для цитирования: Хаширова С. С., Ламашвили Л. С., Агоева Э. А., Снетков П. П., Виндижева А. С. Содержание тестостерона в питьевых водах Кабардино-Балкарской Республики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (3–4): 11–15. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-11-15>. EDN: GQUOJX.

Testosterone Content in Drinking Water of the Kabardino-Balkarian Republic

✉ SEDA S. KHASHIROVA¹, LYUDMILA S. LAMASHVILI^{1,2},
ELEONORA A. AGOEVA^{1,2}, PETR P. SNETKOV¹, AMINA S. VINDIZHEVA¹

¹ Kabardino-Balkarian State University, named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

² Kabardino-Balkarian State High Mountain Reserve, Nalchik, Kashkhatau, Russian Federation

Abstract

Background. The article examines the presence of the steroid hormone testosterone in drinking water in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR). Testosterone is a difficult-to-remove micropollutant originating from wastewater from populated areas, agricultural runoff, pharmaceutical waste, as well as other sources. **Materials and methods.** Testosterone was quantified using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS) according to EPA Protocol 539-2010 on a HELICON 1800 HPLC instrument with solid-phase extraction of water samples. **Results.** Data on testosterone concentrations in surface and drinking water from 11 populated areas of the KBR were obtained. Testosterone levels in the region's surface waters were found to reach 1.1–1.9 ng/L, while all drinking water samples analyzed had testosterone concentrations below the limit of quantification (< 1.0 ng/L). At such low concentrations, no direct impact of testosterone on aquatic ecosystems or human health was observed. **Conclusion.** The article highlights the environmental significance of the findings and the need for enhanced monitoring of endocrine-disrupting contaminants in water resources.

Keywords: testosterone; steroid hormones; drinking water; surface water; endocrine disruptors; HPLC-MS; environmental safety; Kabardino-Balkarian Republic

For citation: Khashirova SS, Lamashvili LS, Agoeva EA, Snetkov PP, Vindizheva AS. Testosterone content in drinking water of the Kabardino-Balkarian Republic. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 11–15. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-11-15>. EDN: GQUOJX.

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: seda.aslakhanova@gmail.com



EDN: GQUOJX

✉ Correspondence to:
E-mail: seda.aslakhanova@gmail.com



Введение

В последние десятилетия всё больше внимания уделяется проблемам загрязнения природных и питьевых вод микропримесями фармацевтических веществ, в том числе гормонами [1, 2]. Стероидные гормоны (эстрогены, андрогены и прогестагены) относятся к числу наиболее распространённых эндокринных разрушителей, которые исследуются из-за их широкого использования в качестве активных ингредиентов в гормональной терапии. Кроме того, они выделяются организмами человека и животных и попадают в окружающую среду с хозяйственно-бытовыми стоками, сельскохозяйственными сливами и другими отходами [3, 4].

Эндокринно-разрушающие вещества способны негативно действовать на живые организмы даже в низких концентрациях. Так, для эстрогенов (например, 17β -эстрадиола) пороговые уровни, вызывающие феминизацию рыбы, составляют всего 1–10 нг/л [5]. Эти соединения липофильны и плохо удаляются на традиционных очистных сооружениях, вследствие чего обнаруживаются в реках, озёрах и даже питьевой воде крупных городов [6]. Исследования подтверждают наличие в водопроводной воде многих мегаполисов следовых количеств фармацевтических препаратов, включая женские половые гормоны — эстрогены (эстрон, эстриол) [7].

Тестостерон — основной мужской половой гормон — также относится к группе эндокринных загрязнителей, хотя его экологические эффекты изучены меньше, чем влияние эстрогенов [8]. Известно, что тестостерон выделяется в свободной активной форме и относительно слабо адсорбируется почвой, благодаря чему может мигрировать как в поверхностные, так и в подземные воды [9]. В ряде работ отмечено обнаружение тестостерона в водных объектах, подверженных воздействию сельского хозяйства: концентрации тестостерона в сточных и дренажных водах ферм зафиксированы на уровне десятков нг/л [10, 11], а в поверхностных водах — до 125 нг/л [12]. Анализ на присутствие гормонов в реках выявил их в 80% исследованных проб воды, а максимальные уровни тестостерона достигали 200 нг/л [13].

В Европе и Северной Америке за последние 15–20 лет накоплено значительное число публикаций, посвящённых выявлению гормонов в воде и их влиянию на биоту [14–17]. Это стимулировало развитие аналитических методов ультраследового определения гормонов и постановку вопроса о введении нормативов на содержание таких веществ в питьевой воде. По данным Института водных проблем РАН, в водопроводной воде ряда российских городов обнаруживаются следовые количества медикаментов, включая стероидные гормоны, но нормативы на допустимое содержа-

ние гормональных препаратов и их метаболитов в питьевой воде в настоящее время в России отсутствуют [18, 19]. Научных данных о концентрациях гормонов в сетях питьевого водоснабжения в российских регионах также пока недостаточно. Особенно мало информации по состоянию удалённых от мегаполисов субъектов РФ, где могут проявляться свои особенности загрязнения вследствие локальных факторов.

Цель работы — исследование содержания тестостерона в поверхностных и питьевых водах Кабардино-Балкарской Республики.

Задачи исследования включали:

1. Выполнить отбор проб природных вод и питьевой воды из централизованных систем водоснабжения в различных районах КБР.

2. Проанализировать пробы на содержание тестостерона высокочувствительным хроматографическим методом.

3. Оценить полученные концентрации с точки зрения экологической и санитарной значимости посредством сравнения с данными литературы.

Работа направлена на получение новых данных о распространении стероидных гормонов в окружающей среде региона и обоснование необходимости дальнейшего мониторинга эндокринных загрязнителей в водных объектах.

Материал и методы

Объекты исследования. Отбор проб проводился в 11 точках, охватывающих основные административные районы Кабардино-Балкарской Республики. В качестве образцов поверхностных вод отбиралась речная вода в пределах района или города (вблизи населённого пункта либо ниже по течению). Параллельно в соответствующих населённых пунктах отбирались пробы питьевой воды из системы централизованного водоснабжения. География точек включала высокогорные и предгорные зоны (Эльбрусский, Черекский, Зольский, Чегемский, Баксанский, Лескенский, Урванский районы и г. о. Нальчик), а также районы равнинной части (Терский, Майский, Прохладненский). Таким образом, охвачены различные по характеру землепользования территории — от относительно малонаселённых (горные) до агропромышленных (равнинные). Объёмы разовых проб составляли около 1–2 литров.

Метод анализа. Для концентрирования целевых аналитов и удаления мешающих примесей применяли пробоподготовку методом твердофазной экстракции (Solid Phase Extraction, SPE). Каждая проба воды пропусклась через SPE-диск с неполярным сорбентом (октадецилсиликагель C18) диаметром 47 мм. Закреплённые на сорбенте вещества элюировались органическим растворителем. Полученные экстракты анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). В качестве приборной платформы использовали жидкостный хроматограф HELICON 1800 HPLC (Россия) с применением масс-селективного детектора. Количественное определение проводилось по методике EPA Method 539 (2010 г.) — «Определение гормонов в питьевой воде методом твердофазной экстракции и жидкостной хроматографии с электроспрейным ионизационным tandemным масс-спектрометром» [20]. Данная методика разработана Агентством по охране окружающей среды США специально для анализа натуральных и синтетических стероидных гормонов. Она

обеспечивает достижение пределов обнаружения на уровне нг/л, что позволяет фиксировать крайне низкие концентрации гормональных соединений. Перед анализом проб питьевой воды с хлорированием в них вносили тиосульфат натрия для дехлорирования, а также консервант — натриевую соль 2-меркаптопиридин-1-оксид — для предотвращения биодеградации гормонов в образце. В ходе эксперимента использовали реактивы квалификации «химически чистый» и «особо чистый»: стандартный образец тестостерона ($\geq 98\%$) производства компании «Masklin» (Шанхай, Китай); органические растворители для ВЭЖХ — ацетонитрил (99,9%, ООО «Криохим», Россия) и метанол ($\geq 99,8\%$, ООО «Акваметрия», Россия); гидроксид аммония (25%, Alpha Chemika, Индия) и другие реагенты согласно требованиям методики. Калибровка аналитической системы и количественный расчёт проводились с использованием стандартов тестостерона. Для контроля качества анализа выполнялось холостое испытание и параллельный анализ модельных проб с добавками известных количеств гормона.

Результаты и обсуждение

Концентрации тестостерона в поверхностных водах. Результаты измерений содержания тестостерона в пробах речной воды по районам КБР приведены в табл. 1. В большинстве горных и предгорных районов (Эльбрусский, Черекский, г. о. Нальчик, Чегемский, Прохладненский) концентрации тестостерона в реках не превышали уровня 1,0 нг/л (ниже предела определения). В то же время в ряде пунктов равнинной части республики зафиксировано присутствие тестостерона в измеримых количествах — от 1,1 до 1,9 нг/л. Наибольшая концентрация отмечена в Терском районе (река Терек, г. Терек) — 1,9 нг/л. Несколько более низкие, но сопоставимые уровни получены для Лескенского (река Лескен, с. Анзорей) и Зольского (река Золка, п. Залукокоаже) районов — по 1,3 нг/л, а также для Урванского (г. Нарткала, 1,4 нг/л) и Майского (река Черек, г. Майский, 1,4 нг/л) районов. В Баксанском районе (г. о. Баксан, река Баксан) содержание тестостерона составило 1,1 нг/л. Таким образом, в 5 из 11 обследованных точек поверхностные воды содержали тестостерон в концентрациях порядка 1–2 нг/л.

Полученные значения показывают, что гормональное загрязнение поверхностных вод КБР в целом невелико: уровень приближается к порогу чувствительности современных методов анализа. Для сравнения, в сельскохозяйственных регионах других стран отмечались схожие концентрации стероидных гормонов в речных пробах. Например, авторы [8] приводят значения концентраций эстронов и андростендиона в сельскохозяйственных водосборах до нескольких нг/л. LS Shore и соавт. [2] при мониторинге реки в долине Иордан (Израиль) зафиксировали всплески концентраций тестостерона после сильных дождей до 6 нг/л за счёт смыва с пастбищ, при исходном уровне 0,3 нг/л. Авторы [12] обнаружили содержание тестостерона в пределах 15–125 нг/л в речных пробах со стоком с обработанных полей. На этом фоне показатели 1–2 нг/л, вы-

Таблица 1. Концентрации тестостерона в поверхностных водах КБР

Table 1. Testosterone concentrations in surface waters of the KBR

Район/город	Тестостерон, нг/л
Эльбрусский р-он — г. Тырныауз / р. Баксан	< 1,0
Черекский р-он — п. Кашхатау / р. Черек	< 1,0
Зольский р-он — п. Залукокоаже / р. Золка	1,3
г. о. Нальчик / р. Нальчик	< 1,0
Чегемский р-он — г. Чегем / р. Чегем	< 1,0
Баксанский р-он — г. о. Баксан / р. Баксан	1,1
Лескенский р-он — с. п. Анзорей / р. Лескен	1,3
Урванский р-он — г. Нарткала	1,4
Терский р-он — г. Терек / р. Терек	1,9
Майский р-он — г. Майский / р. Черек	1,4
Прохладненский р-он — г. о. Прохладный / р. Малка	< 1,0

Таблица 2. Концентрации тестостерона в питьевых водах КБР

Table 2. Testosterone concentrations in drinking waters of the KBR

Район/город	Тестостерон, нг/л
Эльбрусский р-он — г. Тырныауз / р. Баксан	< 1,0
Черекский р-он — п. Кашхатау / р. Черек	< 1,0
Зольский р-он — п. Залукокоаже / р. Золка	< 1,0
г. о. Нальчик / р. Нальчик	< 1,0
Чегемский р-он — г. Чегем / р. Чегем	< 1,0
Баксанский р-он — г. о. Баксан / р. Баксан	< 1,0
Лескенский р-он — с. п. Анзорей / р. Лескен	< 1,0
Урванский р-он — г. Нарткала	< 1,0
Терский р-он — г. Терек / р. Терек	< 1,0
Майский р-он — г. Майский / р. Черек	< 1,0
Прохладненский р-он — г. о. Прохладный / р. Малка	< 1,0

явленные в реках Кабардино-Балкарии, можно считать умеренными и типичными для территорий с неинтенсивным сельским хозяйством.

Концентрации тестостерона в питьевой воде.

В пробах питьевой воды, отобранных в тех же районах, концентрация тестостерона во всех случаях оказалась ниже предела количественного определения метода (табл. 2). Фактически ни в одном из 11 населённых пунктов КБР тестостерон не был обнаружен в распределительной сети водоснабжения. Это обнадеживающий результат, свидетельствующий об отсутствии значимого гор-

монального загрязнения в питьевой воде региона на момент исследования.

Экологическая и санитарная оценка полученных данных свидетельствует о благоприятной ситуации в регионе. Полное отсутствие тестостерона в пробах питьевой воды, отобранных в различных районах Кабардино-Балкарской Республики, подтверждает высокое качество работы систем водоснабжения. Эти результаты особенно важны с учётом мировой обеспокоенности наличием гормональных соединений в воде и их потенциальным влиянием на здоровье населения. Систематическое отсутствие тестостерона в распределительной сети подтверждает, что на момент проведения исследований гормональное загрязнение питьевой воды в КБР отсутствует как фактор риска.

Заключение

Проведённое исследование впервые дало количественную оценку содержания тестостерона в водных объектах и питьевой воде Кабардино-Балкарской Республики.

В поверхностных водах ряда районов республики обнаружены низкие концентрации тестостерона (1,1–1,9 нг/л), что свидетельствует о поступлении следовых количеств гормональных веществ. Максимальные уровни зафиксированы в равнинных районах с развитым сельским хозяйством, тогда как в горных зонах тестостерон не обнаружен. В целом отмеченные концентрации находятся на уровне, близком к фоновому, и значительно ниже тех, при которых наблюдаются негативные эффекты у водных организмов.

Литература/References

1. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol*. 2002; 36 (6): 1202–1211. doi: 10.1021/es011055j.
2. Shore LS, Reichmann O, Shemesh M, Wenzel A, Litaor MI. Washout of accumulated testosterone in a watershed. *Sci Total Environ*. 2004; 332 (1–3): 193–202. doi: 10.1016/j.scitotenv.2004.04.009.
3. Kolodziej EP, Harter T, Sedlak DL. Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment. *Environ Sci Technol*. 2004; 38 (23): 6377–6384. doi: 10.1021/es049585d.
4. Kleywegt S, Pileggi V, Yang P, Hao C, Zhao X, Rocks C, et al. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada — occurrence and treatment efficiency. *Sci Total Environ*. 2011; 409 (8): 1481–1488. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.01.010.
5. Bexfield LM, Toccalino PL, Belitz K, Foreman WT, Furlong ET. Hormones and pharmaceuticals in groundwater used as a source of drinking water across the United States. *Environ Sci Technol*. 2019; 53 (6): 2950–2960. doi: 10.1021/acs.est.8b05592.
6. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами. Вода: химия и экология. 2012; 10: 40–46. [Barenbojm GM, Chiganova MA. Zagryaznenie poverykhnostnykh i stochnykh vod lekarstvennyimi preparatami. Voda: Khimiya i Ekologiya. 2012; 10: 40–46. (In Russ.)]
7. Almazrouei B, Islayem D, Alskafi F, Catacutan MK, Amna R, Sisirici B, et al. Steroid hormones in wastewater: Sources, treatments, environmental risks, and regulations. *Emerging Contaminants*. 2023; 9 (2): 100210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2023.100210>.

В пробах питьевой воды из централизованных систем водоснабжения КБР тестостерон не был обнаружен (< 1 нг/л во всех точках). Качество питьевой воды региона по показателю содержания стероидных гормонов можно оценить как благополучное.

Для углублённого понимания ситуации следует проводить расширенные исследования, охватывающие другие гормоны (эстрогены, прогестагены), а также сезонные наблюдения. Рекомендуются включение гормональных соединений в программы наблюдений за состоянием водных ресурсов, которое позволит накопить статистику и своевременно выявлять нежелательные тенденции.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ, мнемокод FZZR-2026-0010. Исследование выполнено при финансовой поддержке Внутреннего гранта КБГУ им. Х. М. Бербекова (Договор № 35) в рамках программы «Приоритет 2030».

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Хаширова С. С. — анализ научной литературы по теме статьи, обработка материала, подготовка окончательного варианта статьи. Ламашвили Л. С. — организация отбора проб водных объектов в Кабардино-Балкарской Республике, выполнение пробоподготовки и хроматографического анализа, обработка экспериментальных данных. Агоева Э. А., Сметков П. П. — интерпретация аналитических результатов, экологическая и санитарная оценка данных.

8. Velicu M, Suri R. Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2009; 154 (1–4): 349–359. doi: 10.1007/s10661-008-0402-7.
9. Jackson J, Sutton R. Sources of endocrine-disrupting chemicals in urban wastewater, Oakland, CA. *Sci Total Environ*. 2008; 405 (1–3): 153–160. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.06.033.
10. Tijani JO, Fatoba OO, Babajide OO, Petrik LF. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2016; 14 (1): 27–49. doi: <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0537-z>.
11. Molnár S, Kulcsár G, Perjési P. Determination of steroid hormones in water samples by liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry using parallel reaction monitoring. *Microchemical Journal*. 2022; 175 (8): 107105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.107105>.
12. Jürgens MD, Holthaus KIE, Johnson AC, Smith JIL, Hetheridge M, Williams RJ. The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers. *Environ Toxicol Chem*. 2002; 21 (3): 480–488.
13. Williams RJ, Johnson AC, Smith JJ, Kanda R. Steroid estrogens profiles along river stretches arising from sewage treatment works discharges. *Environ Sci Technol*. 2003; 37 (9): 1744–1750. doi: 10.1021/es0202107.
14. Nghiem LD, Manis A, Soldenhoff K, Schäfer AI. Estrogenic hormone removal from wastewater using NF/RO membranes. *Journal of Membrane Science*. 2004; 242 (1–2): 37–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2003.12.034>.
15. Karapinar I, Ertaş FN, Şahintürk B, Yılmaz H, Bakırdere S. LC–MS/MS signal enhancement for estrogenic hormones in water samples using experimental design. *RSC Advances*. 2016; 6, (46): 39188–39197. doi: <https://doi.org/10.1039/c6ra06526k>.

16. Gonsioroski A, Mourikes VE, Flaws JA. Endocrine disruptors in water and their effects on the reproductive system. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (6): 1929. doi: 10.3390/ijms21061929.
17. Bozyigit GD, Ayyildiz MF, Chormey DS, Bekmezci OK, Atar N. Removal of selected pesticides, alkylphenols, hormones and bisphenol A from domestic wastewater by electrooxidation process. *Water Sci Technol.* 2022; 85 (1): 220–228. doi: 10.2166/wst.2021.635.
18. Савостикова О.Н., Мамонов Р.А., Турина И.А., Алексеева А.В., Николаева Н.И. Ксенобиотики и продукты их трансформации в сточных водах (обзор литературы). *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (11): 1218–1223. [Savostikova ON, Mamonov RA, Turina IA, Alekseeva AV, Nikolaeva NI. Ksenobiotiki i produkty ikh transformatsii v stochnykh vodakh (obzor literatury). *Gigiena i Sanitariya.* 2021; 100 (11): 1218–1223. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1218-1223>.
19. Карцова Л.А., Соловьева С.А., Бессонова Е.А. Микроэмульсионное концентрирование стероидных гормонов из водных растворов и образцов мочи. *Журнал аналитической химии.* 2021; 76 (9): 804–811. [Kartsova LA., Solov'eva SA., Bessonova EA. Mikroemul'sionnoe kontsentrirovanie steroidnykh gormonov iz vodnykh rastvorov i obraztsov mochi. *Zhurnal analiticheskoy khimii.* 2021; 76 (9): 804–811. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S004445022109005X>.
20. Method 539: determination of hormones in drinking water by solid phase extraction (spe) and liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry (lc-esi-ms/ms) EPA Document No. 815-B-10-001 November 2010.

Поступила / Received 23.01.2026

Принята в печать / Accepted 15.02.2026

Информация об авторах

Хаширова Седа Сайпудиновна — м. н. с., научно-исследовательская лаборатория экологического контроля ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-7975-8989

Ламашвили Людмила Сайрамбаевна — научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией экологического контроля ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик; ФГБУ Кабардино-Балкарский государственный высокогорный заповедник, п. Кашхатау, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5898-2412

Агоева Элеонора Анатольевна — старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория экологического контроля ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик; ФГБУ Кабардино-Балкарский государственный высокогорный заповедник, п. Кашхатау, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-3832-034X

Снетков Пётр Петрович — к. м. н., ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-9949-5709

Виндижева Амина Суадиновна — к. т. н., старший научный сотрудник Центра прогрессивных материалов и аддитивных технологий ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-4050-8947

About the authors

Seda S. Khashirova — Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Environmental Control, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7975-8989

Lyudmila S. Lamashvili — Researcher, Head of the Environmental Control Scientific Research Laboratory, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik; Kabardino-Balkarian State High-Altitude Nature Reserve, Kaskhatau settlement, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5898-2412

Eleonora A. Agoeva — Senior Researcher, Environmental Control Scientific Research Laboratory, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik; Kabardino-Balkarian State High-Altitude Nature Reserve, Kaskhatau settlement, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-3832-034X

Petr P. Snetkov — Ph.D. in Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik; Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9949-5709

Amina S. Vindizheva — Ph.D. in Technical Sciences, Senior Researcher at the Center for Advanced Materials and Additive Technologies Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-4050-8947

Эффективность применения деламанида в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков

✉ Л. В. ПАНОВА¹, Е. С. ОВСЯНКИНА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹,
Е. А. КРУШИНСКАЯ¹, Ф. А. ПОЛУЭКТОВА¹, В. В. БЕРЕЗНИЦКАЯ²,
С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, В. В. ЛОПАТИН¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Разработка коротких, безопасных и эффективных режимов химиотерапии (ХТ) туберкулёза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, на основе внедрения новых препаратов у детей и подростков, остаётся актуальной проблемой. **Цель:** оценить эффективность и безопасность коротких режимов ХТ с включением деламанида (Dlm) у детей и подростков больных туберкулёзом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ) возбудителя. **Материал и методы.** С марта 2022 г. проводится проспективное, открытое, несравнительное исследование. Включено 37 пациентов (2–17 лет) с различными формами туберкулёза органов дыхания, которые получали Dlm и базовый режим — минимум 3 препарата. Первичный анализ эффективности: по завершении основного курса ХТ, с оценкой исходов лечения; вторичный анализ: наблюдение через 1 год — контроль рецидива туберкулёза. Оценка переносимости Dlm: кардиотоксические реакции (ЭКГ-мониторинг); нейropsychиатрические реакции (опрос, наблюдение за поведением и сном пациентов). **Результаты.** У 100% пациентов всех возрастных групп был зарегистрирован исход лечения — «клинически излечен». ХТ по коротким режимам проведена 83,0% — 29/35 (70,4–95,3%, 95% ДИ) пациентов. Из 29 пациентов, пролеченных по коротким режимам: 6-месячный режим проведён — 3, 9-месячный — 9, 12-месячный — 17. Наблюдение через 1 год после завершения лечения по коротким режимам проведено у 16 пациентов — рецидивов не выявлено. Взаимосвязь назначения Dlm с развитием ПР установлена в 8% (3/37) случаев — нейropsychиатрические нежелательные реакции. **Заключение.** Применение Dlm в сочетании с другими препаратами в коротких режимах ХТ туберкулёза с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ при проведении комплексного лечения демонстрирует высокий процент достижения успешного результата.

Ключевые слова: деламанид; туберкулёз; МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ; эффективность лечения; дети и подростки

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Крушинская Е. А., Полуэктова Ф. А., Березницкая В. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Лопатин В. В. Эффективность применения деламанида в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 16–24. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-16-24>. EDN: PEVVGJ.

The Effectiveness of Delamanid in Short-Course Chemotherapy Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents

✉ LYUDMILA V. PANOVA¹, ELENA S. OVSYANKINA¹, IRINA YU. PETRAKOVA¹,
EKATERINA A. KRUSHINSKAYA¹, FIRAYA A. POLUEKTOVA¹, VERA V. BEREZNITSKAYA²,
SVETLANA S. STERLIKOVA¹, YULIA YU. KHOKHLOVA¹, VLADIMIR V. LOPATIN¹

¹ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

² Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltishchev, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The development of short, safe, and effective chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis in children and adolescents — based on the introduction of new drugs — remains a pressing issue. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness and safety of short-course chemotherapy regimens incorporating delamanid (Dlm) in children and adolescents with tuberculosis caused by multidrug-resistant, pre-extensively drug-resistant, or extensively drug-resistant (MDR/pre-XDR/XDR) strains. **Materials and Methods.** A prospective, open-label, non-comparative study has been conducted since March 2022. The study enrolled 37 patients (aged 2–17 years) with various forms of respiratory tubercu-

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: detstvociit@mail.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: detstvociit@mail.ru



EDN: PEVVGJ

losis who received Dlm in combination with a standard regimen consisting of at least three drugs. The primary efficacy analysis was performed upon completion of the main course of chemotherapy, involving an assessment of treatment outcomes; the secondary analysis consisted of a follow-up visit at one year to monitor for tuberculosis recurrence. The assessment of Dlm tolerability was based on: cardiotoxic reactions (ECG monitoring); neuropsychiatric reactions (patient interviews, observation of behaviour and sleep). **Results.** The treatment outcome recorded was «clinically cured» for 100% of patients across all age groups. Short-course chemotherapy regimens were administered to 83.0% (29/35) of patients (70.4–95.3%, 95% CI). Of the 29 patients treated with short-course regimens: 3 received a 6-month regimen, 9 received a 9-month regimen, and 17 received a 12-month regimen. Follow-up was conducted one year after the completion of short-course treatment regimens in 16 patients; no relapses were detected. An association between the administration of Dlm and the development of adverse reactions was established in 8% (3/37) of cases — specifically, neuropsychiatric adverse reactions. **Conclusion.** The use of Dlm in combination with other drugs within short-course chemotherapy regimens for tuberculosis — specifically, cases involving MDR, pre-XDR, or XDR *Mycobacterium tuberculosis* — demonstrates a high success rate when administered as part of a comprehensive treatment strategy.

Keywords: delamanid; tuberculosis; MDR, pre-XDR, XDR *M. tuberculosis*; treatment efficacy; children and adolescents

For citation: Panova LV, Ovsyankina ES, Petrakova IYu, Krushinskaya EA, Poluektova FA, Bereznitskaya VV, Sterlikova SS, Khokhlova YuYu, Lopatin VV. The effectiveness of delamanid in short-course chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis in children and adolescents. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 16–24. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-16-24>. EDN: PEVVGJ.

Введение

Проблема низкой эффективности лечения туберкулёза с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ) остаётся актуальной. Из схемы химиотерапии исключаются наиболее активные противотуберкулёзные препараты — изо니아зид и рифампицин в случае МЛУ МБТ, дополнительно — фторхинолоны (Fq) в случае пре-ШЛУ МБТ и бедаквилин или линезолид в случае ШЛУ МБТ. Возбудитель туберкулёза — *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ был включён в приоритетный список антибиотикоустойчивых бактериальных патогенов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2024 г. из-за его значительного влияния на смертность, заболеваемость и долгосрочные последствия для здоровья, а также существенных экономических и логистических проблем, связанных с лечением [1].

Исторически сложилось так, что режимы лечения туберкулёза с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ характеризовались значительной длительностью и большим количеством препаратов, в том числе инъекционных, включённых в схему химиотерапии [2, 3]. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала первую в истории 6-месячную схему лечения, состоящую из бедаквилина (B), претоманида (Pa), линезолида (L) и моксифлоксацина (M), а именно схему BPaLM (или BPaL в случае подтверждённой резистентности к Fq), как лучший выбор для пациентов, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, при сравнении с более длительными схемами (18 мес.) [4]. Однако, по сравнению со взрослыми, схема для лечения туберкулёза у пациентов детской возрастной группы включает больше препаратов, чем BPaLM (шесть–семь против четырёх) и более «старые» препараты, которые хуже переносятся и менее вероятно, что они будут эффективны в течение более длительного периода их приёма. В 2023 г. группой международных экспер-

тов был опубликован призыв к разработке и внедрению простых, коротких, безопасных и эффективных режимов лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью у детей [5]. Процесс внедрения в практику новых лекарств ускоряется благодаря подходу, предложенному в рамках «Critical Path to TB Drug Regimens» и подтверждённому ВОЗ: оценка эффективности новых схем в клинических испытаниях как единого целого, а не как отдельного препарата [6, 7].

Новый препарат деламамид зарегистрирован ВОЗ в 2015 г. В Российской Федерации деламамид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) зарегистрирован в качестве средства для лечения туберкулёза с МЛУ МБТ у взрослых в мае 2020 г. [8], разрешён к применению у детей в 2022 г. [9]. Деламамид (Dlm) относится к дигидронитроимидазолам — новому классу противотуберкулёзных препаратов. Dlm является пролекарством, механизм бактерицидного действия Dlm основан на его активации коферментом микобактерий F420-деазафлаavin-зависимой нитроредуктазой (ddn) посредством переноса гидрида. Метаболиты Dlm (M1–M4) нарушают синтез компонентов бактериальной стенки — кетомиколовой и метоксимиколовой кислот, что приводит к гибели микобактерий [10, 11].

В настоящее время препарат относится к лекарственным средствам группы С для индивидуальных длительных схем химиотерапии (ХТ) туберкулёза с МЛУ МБТ. Продолжительность приёма Dlm часто ограничивается шестью месяцами, однако приём можно продолжать дольше при постоянном мониторинге токсичности. Dlm может использоваться для лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей любого возраста [12, 13]. В отличие от взрослых, опыт применения Dlm у детей ограничен, в зарубежных журналах имеются единичные публикации на небольших выборках пациентов

[14–16]. В Российской Федерации не проводилось исследований по изучению эффективности и безопасности применения Dlm в коротких режимах ХТ туберкулёза у детей и подростков. Помимо этого, нет рекомендаций о возможности применения четырёхкомпонентных режимов химиотерапии, что в настоящее время крайне актуально для пациентов с широким спектром устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам, сопутствующими заболеваниями и непереносимостью химиотерапии.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии с включением деламаида у детей и подростков больных туберкулёзом с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материал и методы

В детско-подростковой клинике ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» с марта 2022 г. проводится проспективное, открытое, несравнительное исследование. Исследование является открытым на основании включения в схемы ХТ препаратов, на которые необходимо разрешение врачебной комиссии и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента и самого пациента в возрасте 15 лет и старше.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители и дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критерии включения: дети и подростки в возрасте ≥ 2 – ≤ 7 лет с подтверждённым или вероятным (достоверный контакт с больным) туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ, в режимы химиотерапии которых включён Dlm. Группы наблюдения сформированы в зависимости от возраста пациентов: 1-я группа — 2–5 лет, 2-я группа — 6–11 лет, 3-я группа — 12–17 лет. Доза Dlm определялась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (табл. 1).

При поступлении проводили: сбор анамнеза; оценку жалоб; клинический осмотр. Лабораторные методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (печёночные трансаминазы, общий билирубин, Na/K). Микробиологическое исследование (мокрота/смыв с ротоглотки (СРГ)/жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ)/операционный материал): люминесцентная микроскопия, ПЦР, культуральные методы (ВАСТЕС MGIT 960); тесты

на лекарственную чувствительность (ТЛЧ): молекулярно-генетические методы (МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ» и/или культуральные методы. Срок абациллинации определяли по результату микробиологического исследования мокроты/СРГ — 1 раз в месяц до получения 2 отрицательных посевов. Распространённость туберкулёзного процесса оценивали на основании компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК): ограниченный процесс — изменения в пределах 1–2 сегментов лёгкого с односторонней локализацией процесса или поражение до 2 групп внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ); распространённый процесс — туберкулёзные изменения в объёме одной и более долей или двусторонняя локализация процесса, или поражение более 3 групп внутригрудных лимфатических узлов, или наличие плеврита/эмпиемы плевры [12]. Структура клинических форм туберкулёза и микробиологический статус пациентов представлены в табл. 2.

Пациенты получали Dlm и базовый режим (БР) под непосредственным наблюдением медицинского персонала весь период лечения. БР включал ≥ 3 препарата, к которым изолят *M. tuberculosis* был восприимчив *in vitro* или к которым, вероятно, был восприимчив (по результату ТЛЧ МБТ источника туберкулёза).

Короткий (≤ 12 мес.) или длинный режим (> 12 мес.) химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулёза выбирался в зависимости от сроков прекращения бактериовыделения, рентгенологического улучшения по данным КТ ОГК (закрытие полостей распада, рассасывание воспалительных изменений в лёгких, уменьшения ВГЛУ) и необходимости проведения хирургического вмешательства на разных сроках химиотерапии [17, 18].

Оценка эффективности лечения. Первичный анализ для групп представлен по завершении основного курса химиотерапии, с оценкой исходов лечения. Вторичный анализ: наблюдение за пациентами проводилось через 6 мес. и 1 год после завершения лечения с целью своевременного обнаружения рецидива туберкулёза и доказательства эффективности коротких режимов с включением Dlm [19].

Оценка переносимости деламаида. Анализ переносимости проводился у всех пациентов, которые хотя бы один раз принимали Dlm. Кардиологический мониторинг: использование ЭКГ в 12 отведениях, с определением скорректированного интервала QT (Bazetta, Framingham). Регулярность исследования: до начала терапии; первый месяц 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц. Суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, в случаях QTc ≥ 460 мс с целью исключения нарушения адаптации интервала QT к частоте сердечных сокращений (ЧСС), консультация кардиолога. Биохимический анализ крови: калий (норма 3,5–5,3 ммоль/л) до начала ХТ и далее 1 раз в месяц.

Мониторинг появления нейropsychиатрических нежелательных реакций, включая галлюцинации: ежедневный опрос, наблюдение медицинского персонала за поведением и сном детей.

Статистический анализ. Данные были обобщены с использованием описательной статистики (количество наблюдений и процентов (*n*, %)) и 95% доверительные интервалы (ДИ); в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (*Me* [Q1–Q3]).

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование (*n* = 37)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (*n* = 37)

Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 8, %	Группа 2, <i>n</i> = 8, %	Группа 3, <i>n</i> = 21, %
Пол			
женский	5 (62,5)	5 (62,5)	11 (52,4)
мужской	3 (37,5)	3 (37,5)	10 (47,6)
Возраст, годы, <i>Me</i> [Q1–Q3]	3 [2,5–4]	10 [8–11]	15 [14–16]
Масса, кг, <i>Me</i> [Q1–Q3]	14,8 [14,3–16,0]	31,7 [27,1–40,7]	49,5 [41,8–54,8]
Деламаид доза, мг	25–50	75–200	200

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулёза и частота определения различных видов лекарственной устойчивости МБТ у пациентов в группах наблюдения ($n = 37$)

Table 2. Structure of clinical forms of tuberculosis and frequency of detecting various types of drug resistance of <i>M. tuberculosis</i> in patients in observation groups ($n = 37$)			
Показатели	Группа 1, $n = 8$, %	Группа 2, $n = 8$, %	Группа 3, $n = 21$, %
Впервые выявленные пациенты	5 (62,5)	4 (50,0)	10 (50,0)
Пациенты с неэффективным лечением*	3 (37,5)	4 (50,0)	10 (50,0)
Характеристика туберкулёзного процесса			
распространённый	8 (100)	7 (87,5)	19 (90,5)
осложнённое течение**	—	2 (25,0)	4 (19,0)
Структура клинических форм туберкулёза			
туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов	4 (50,0)	1 (12,5)	2 (10,0)
первичный туберкулёзный комплекс	3 (38,0)	2 (25,0)	—
очаговый	—	1 (6,3)	2 (10,0)
инфильтративный	—	—	10 (47,7)
туберкулема	—	2 (25,0)	3 (14,3)
диссеминированный	—	1 (6,3)	—
фиброзно-кавернозный	—	—	—
эмпиема	1 (13,0)	1 (12,5)	3 (14,3)
генерализованный туберкулёз***	—	—	1 (4,7)
Фаза распада лёгочной ткани	—	—	7 (33,3)
Диагностический материал, в котором обнаружены <i>M. tuberculosis</i>			
мокрота	—	—	3 (14,2)
жБАЛ	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (10,0)
пунктат внутригрудных лимфатических узлов	—	—	1 (4,7)
плевральный экссудат	—	—	1 (4,7)
операционный	1 (12,5)	4 (50,0)	9 (43,8)
Пациенты, с вероятным туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ (<i>M. tuberculosis</i> не обнаружены)	6 (75,0)	3 (37,5)	5 (22,6)
Виды лекарственной устойчивости			
МЛУ (устойчивость только к HR)	—	—	1
МЛУ (HR в сочетании с другими ПТП****)	—	2 (25,0)	6
Пре-ШЛУ (устойчивость только к HRFq)	2 (25,0)	3 (37,5)	2
Пре-ШЛУ (устойчивость к HRFq в сочетании с другими ПТП)	—	—	5
ШЛУ	—	—	2

Примечание. * — поступили в детско-подростковый отдел из различных регионов России, после неэффективного лечения; ** — экссудативный плеврит; эмпиема; туберкулёз бронха, свищевая форма; стеноз бронха; *** — туберкулёз лёгких в сочетании с поражением периферических лимфатических узлов; **** — ПТП — противотуберкулёзные препараты.

Note. * — admitted to the pediatric and adolescent department from various regions of Russia following ineffective treatment; ** — exudative pleurisy; empyema; bronchial tuberculosis, fistulous form; bronchial stenosis; *** — pulmonary tuberculosis combined with peripheral lymph nodes lesions; **** — anti-tuberculosis drugs.

Результаты

Оценка эффективности лечения проведена у 35 из 37 пациентов, включённых в исследование, 2 пациента исключены: у 1 — определена устойчивость к Dlm в системе ВАСТЕС MGIT 960 (результат ТЛЧ получен через 2 мес. от начала ХТ), у 1 — развитие побочной реакции (галлюцинации) через 8 дней приёма препарата.

20% (7/35) пациентов получали Dlm в режимах химиотерапии в течение 6 мес., 80% (28/35) более 6 мес. У пациентов, принимавших препарат более 6 мес., Ме составила 9 мес. [6–12], максимальная длительность приёма Dlm — 20 мес. потребовалась пациенту с ШЛУ МБТ.

Сведения о частоте включения противотуберкулёзных препаратов в схемы представлены в табл. 3.

В базовый режим в 62,5% (22/35) случаев входили три противотуберкулёзных препарата, в 37,5% (13/35) — четыре.

Оценка эффективности лечения

Первичный анализ. У 100% пациентов всех возрастных групп был зарегистрирован исход лечения — «клинически излечен» (табл. 4).

В целом химиотерапия по коротким режимам проведена 83,0 % (29/35) (70,4–95,3%, 95% ДИ) пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ и туберкулёзом с вероятной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ. Из 29 пациентов, пролеченных по коротким режимам: 6-месячный режим проведён — 3, 9-месячный — 9, 12-месячный — 17. Короткий 6-месячный режим химиотерапии был назначен 2 пациентам с «малыми формами» туберкулёза ВГЛУ и 1 пациенту

Таблица 3. Частота включения противотуберкулёзных препаратов в схемы химиотерапии у пациентов в группах наблюдения (n=35)

Table 3. Frequency of inclusion of anti-tuberculosis drugs in chemotherapy regimens in patients in the observation groups (n=35)

Препараты	Группа 1, n=7, %	Группа 2, n=8, %	Группа 3, n=20, %
Бедаквилин	—*	8 (100)	19 (95,0)
Линезолид	7 (100)	7 (87,5)	18 (86,0)
Левофлоксацин/моксифлоксацин	6 (85,7)	3 (37,5)	13 (65,0)
Циклосерин/теризидон	4 (57,0)	4 (66,0)	1 (5,0)
Этамбутол	1 (12,5)	—	2 (10,0)
Пиразинамид	6 (85,7)	1 (16,0)	7 (35,0)
Этионамид/протионамид	5 (62,0)	2 (25,0)	3 (15,0)
ПАСК	2 (25,0)	2 (33,0)	1 (5,0)
Амикацин/капреомицин	1 (12,5)	—	4 (20,0)

Примечание. * — бедаквилин не назначали детям младше 6 лет в связи с ограничением возраста в действующих до октября 2024 г. национальных клинических рекомендациях.

Note. * — bedaquiline was not prescribed to children under 6 years of age due to age restrictions in the national clinical guidelines effective until October 2024.

Таблица 4. Оценка эффективности лечения после завершения основного курса химиотерапии (n=35)

Table 4. Assessment of treatment effectiveness following the completion of the main chemotherapy course (n=35)

Исход лечения	Группа 1, n=7, %	Группа 2, n=8, %	Группа 3, n=20, %
Клинически излечен	7 (100)	8 (100)	20 (100)
Режимы химиотерапии			
Короткий (индивидуальный) режим (МЛУ МБТ)	2 (28,5)	2 (25,0)	9 (45,0)
Короткий (индивидуальный) режим (пре-ШЛУ МБТ)	4 (57,0)	6 (75,0)	6 (30,0)
Длинный (индивидуальный) режим (МЛУ) МБТ*	1 (14,5)	—	1 (5,0)
Длинный (индивидуальный) режим (пре-ШЛУ МБТ)*	—	—	2 (10,0)
Длинный (индивидуальный) режим (ШЛУ МБТ)*	—	—	2 (10,0)

Примечание. * — пациенты с торпидным или волнообразным течением туберкулёза.

Note. * — patients with a torpid or undulating course of tuberculosis.

с очаговым туберкулёзом лёгких (ограниченный процесс).

Абациллирование достигнуто у всех 3 пациентов, выделяющих МБТ (диагностический материал — мокрота): 1 — через 1 мес., 1 — через 2 мес., 1 — через 4 мес. Из 7 пациентов с кавернами в лёгких, закрытие установлено у 1.

Благоприятный исход лечения с применением только химиотерапии отмечен у 16 (45,7%) из 35 пациентов (рисунок).

Позднее выявление заболевания, с формированием распространённых процессов и осложнений, привело к развитию необратимых морфологических изменений в лёгких, ВГЛУ и плевре, что потребовало проведения хирургических вмешательств на разных сроках химиотерапии у 19 (54,3%) пациентов.

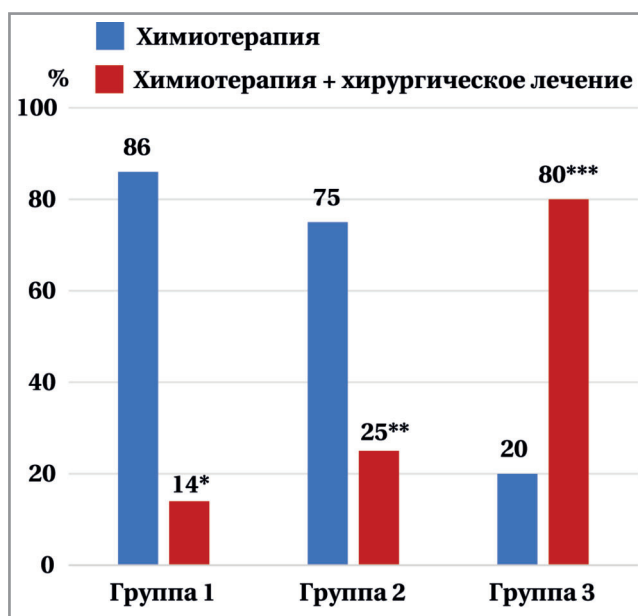
Вторичный анализ. Наблюдение после завершения основного курса химиотерапии проведено: через 6 мес. — у 5 пациентов; через 1 год — у 18 пациентов, из них 16 пролечены по коротким режимам, 2 — по длинным. По данным КТ ОГК рецидивов заболевания не выявлено.

Переносимость

В целом, при проведении химиотерапии, одна или несколько побочных реакций (ПР) были зарегистрированы у 67,5% (25/37) пациентов на различные противотуберкулёзные препараты.

Оценка кардиотоксичности. Из 37 пациентов одновременно получали Dlm + фторхинолоны — 7, Dlm+бедаквилин — 10, Dlm+бедаквилин+фторхинолоны — 15, Dlm+другие препараты — 5. Удлинение QTc > 460 мс отмечено у одной пациентки с ШЛУ МБТ (устойчивость к бедаквилину) через 6 мес. получения схемы Dlm + линезолид + пиразинамид + капреомицин. После проведения суточного ЭКГ мониторинга по Холтеру, кардиологом дано заключение: нарушение адаптации интервала QT к ЧСС (тахикардия — 102 удара в минуту), что не является истинным удлинением QT, связанным с кардиотоксическим действием, противопоказаний для продолжения приёма Dlm нет. Значения QTc у всех пациентов оставались в целом постоянными во время исследования: Me — 373 [356–428] мс. Не было зарегистрировано ни одного случая желудочковой аритмии или torsade de pointes. Ни в одном случае не было электролитных нарушений.

Нейропсихиатрические нежелательные реакции. Dlm в сочетании с циклосерином получали 11 пациентов. Побочные реакции в виде галлюцинаций (дети видели червяков и мух) развились в 2 случаях: у пациентов в возрасте 3 и 4 лет, в одном случае через 8 доз, в другом через 6 мес., что потребовало отмены Dlm и циклосерина. После



Частота применения хирургического лечения и показания к проведению операций в группах наблюдения.

Примечание. Показания к операции ($n=19$): * — эмпиема — 1; ** — эмпиема — 1; ТВГЛУ — 1; ТВГЛУ + эмпиема — 1; ТВГЛУ + туберкулема — 1; *** — туберкулема/множественные туберкулемы — 7; туберкулема + эмпиема — 3; эмпиема — 2; цирротический туберкулёз — 1; ТВГЛУ — 1.

Frequency of surgical treatment and indications for surgery in the observation groups.

Note. Indications for surgery ($n=19$): * — empyema — 1; ** — empyema — 1; intrathoracic lymph node tuberculosis (ITLNTB) — 1; ITLNTB+ empyema — 1; ITLNTB + tuberculoma — 1; *** — tuberculoma/multiple tuberculomas — 7; tuberculoma + empyema — 3; empyema — 2; cirrhotic tuberculosis — 1; ITLNTB — 1.

отмены препаратов и проведения дезинтоксикационной терапии, галлюцинации исчезли через 48 ч. Ещё 1 случай побочной реакции через 4,5 мес. приёма препарата, в виде агрессивного поведения, отмечен у подростка 15 лет (масса тела — 35 кг 900 г), за 10 дней до этого эпизода появилась замкнутость, затем частые конфликты со сверстниками, истерики со слезами. Dlm отменён, проведена дезинтоксикационная терапия, эмоциональный фон восстановился через 72 ч.

Таким образом, взаимосвязь назначения Dlm с развитием ПР установлена в 8% (3/37) случаев — нейropsychиатрические нежелательные реакции.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают опубликованные зарубежными авторами и экспертами ВОЗ данные о том, что применение 6- или 9-месячных режимов может быть эффективным при лечении туберкулёза с МЛУ МБТ у детей и подростков [13]. Применение, одобренной ВОЗ 6-месячной схемы ВРАМ/ВРАЛ не рекомендуется

детям младше 14 лет из-за отсутствия данных о безопасности претоманида и риска токсичности при длительном воздействии линезолида [4]. В статье *AJ Garcia-Prats* и соавт. [5] показано, что замена претоманида деламанидом и сокращение продолжительности приёма линезолида могут помочь снизить риски побочных реакций. Стоит отметить, что существенным преимуществом нашего исследования является включение пациентов, у которых по данным микробиологического исследования, наряду с МЛУ, определена пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ. Помимо этого, в зарубежных работах не отражены чёткие критерии, с учётом которых принимается решение о возможности сокращения курса химиотерапии до 6, 9 или 12 мес., в том числе при проведении хирургических вмешательств на различных этапах лечения. В клинике нашего института разработаны и запатентованы: «Способ определения длительности химиотерапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков» и «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков». Предложены критерии для обоснования индивидуальной длительности химиотерапии на основе: оценки сроков прекращения бактериовыделения, рентгенологической динамики, результатов патоморфологического и микробиологического исследований операционного материала [17, 18].

Результаты исследования BEAT-TB показывают, что 6-месячный курс лечения деламанидом может быть очень эффективным у детей. Примечательно, что в исследовании BEAT-TB участвовали дети в возрасте 6 лет и старше, в то время как рекомендации ВОЗ допускают использование деламанида у детей с МЛУ/рифампицинорезистентным туберкулёзом (РР-ТБ) всех возрастов, включая детей младше 3 лет [4]. Хотя окончательные результаты этого исследования ещё не доступны (число участников детского возраста, возрастные группы, профиль побочных эффектов), предварительные данные подтверждают потенциал более коротких, полностью пероральных схем химиотерапии для повышения эффективности лечения в педиатрической популяции [20].

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о том, сколько и какие препараты должны входить в схему химиотерапии, чтобы перекрыть спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, в случаях когда ТЛЧ проведены только методом ПЦР: Xpert MTB/RIF (на платформе GeneXpert), определяет устойчивость к рифампицину; тесты «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (ООО «Синтол», Россия) — возможность определить устойчивость к HRFq.

Неопределённость в выборе препаратов существует и при назначении режима химиотерапии при ориентире на ТЛЧ МБТ источника инфекции, так как возможно расхождение в спектрах лекарственной устойчивости. Решением этого вопроса, по результатам нашего исследования, может быть назначение четырёхкомпонентной схемы на основе BDlmLFq для пациентов с МЛУ МБТ, BDlmL + пипразинамид и/или протионамид с пре-ШЛУ МБТ, В/Л + Dlm + 2ПТП с учётом ТЛЧ МБТ у пациентов с ШЛУ МБТ.

Доказательством эффективности применения Dlm в укороченных режимах химиотерапии у наших пациентов служит отсутствие рецидивов туберкулёза через 1 год после завершения лечения.

При внедрении в клиническую практику новых препаратов, особенно у пациентов детской возрастной группы, необходимо уделить пристальное внимание мониторингу развития побочных реакций. К серьёзным побочным реакциям, которые могут возникать при применении Dlm (препарат Дельтиба) относятся: ощущение перебоев в работе сердца или учащённое сердцебиение, что может сопровождаться обмороками, головокружением; удлинение интервала QT на ЭКГ; галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные), потеря контакта с реальностью, психозы.

По результатам нашего наблюдения, не зарегистрировано ни одного случая развития кардиотоксических реакций, в том числе при сочетании в одной схеме с Dlm бедаквилина и/или фторхинолонов. Схожие результаты отражены в проводимых ранее зарубежных исследованиях [21, 22]. Однако необходим регулярный ЭКГ мониторинг, особенно у пациентов с распространёнными процессами с выраженной интоксикацией при наличии тахикардии (оценка нарушения адаптации интервала QT к ЧСС). Галлюцинации, отмеченные у детей до 5 лет, получающих одновременно Dlm и циклосерин, свидетельствуют о нежелательном назначении такой комбинации и необходимости тщательного контроля. Не до конца решённым остаётся вопрос о дозировке Dlm детям и подросткам с массой тела менее 30 кг и в диапазоне от 30 до 35 кг включительно. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Туберкулёз у детей» (2024 г.), пациентам при массе тела до 35 кг назначается 100 мг, а при 35 кг — взрослая дозировка 200 мг. В нашем исследова-

нии у подростка 15 лет с массой тела 35 кг 900 г была отмечена нейропсихиатрическая реакция.

Заключение

Проведённое нами исследование вносит вклад в решение одной из самых актуальных проблем — повышение эффективности лечения туберкулёза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков. Применение деламаида, в сочетании с другими препаратами в коротких режимах химиотерапии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении комплексного лечения, демонстрирует высокий процент достижения успешного результата. Подбор индивидуальных режимов и доз Dlm при регулярном мониторинге позволяет снизить риск побочных реакций. Необходимо продолжить научные исследования, направленные на доказательство возможности эффективного применения коротких четырёхкомпонентных режимов химиотерапии, с включением Dlm, у пациентов детской возрастной группы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Панова Л. В. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Овсянкина Е. С. — анализ и интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Петракова И. Ю. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Крушинская Е. А. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Полуэктова Ф. А. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Березницкая В. В. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; Стерликова С. С. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Хохлова Ю. Ю. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Лопатин В. В. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

Литература/References

1. World Health Organization (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance, to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/376776>.
2. Karnan A, Jadhav U, Ghewade B, Ledwani A, Shivashankar PA. Comprehensive review on long vs. short regimens in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) under programmatic management of Drug-Resistant

Tuberculosis (PMDT). Cureus. 2024; 16 (1): e52706. doi: 10.7759/cureus.52706.

3. Davoli C, Rossi C, Ciccarone A, Bertoni F, Calamelli M, Rossi B, et al. Can 6-month long regimens become the standardized treatment for MDR-TB globally? Int J Infect Dis. 2025; 160: 108065. doi: 10.1016/j.ijid.2025.108065.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care/ WHO, 2025. 458 p. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f663f086-5d97-4355-beea-0635d47f1227/content>

5. Garcia-Prats AJ, Hoddinott G, Howell P, Hughes J, Jean-Philippe P, Kim S, et al. Children deserve simple, short, safe, and effective treatment for rifampicin-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (7): 778–780. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00349-3.
6. Impact on Industry: Critical Path to TB Drug Regimens. Available at: <https://c-path.org/story/impact-on-industry-critical-path-to-tb-drug-regimens>
7. Guidance on evidence generation on new regimens for tuberculosis treatment. WHO. 2024. 93 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/97892401036278>
8. Новости членов АРФП. Новости членов АРФП. Деламанид одобрен в России для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. [Novosti chlenov ARFP Novosti chlenov ARFP Delamanid odobren v Rossii dlya lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu. (In Russ.)]. <https://arfp.ru/delamanid-odobren-v-rossii-dlya-lecheniya-tuberkuleza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu>. Ssylka aktivna na 30.03.2026.
9. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. 2022; 111. [Klinicheskie rekomendatsii «Tuberkulez u detey» Rossiyskoe Obshchestvo Ftiziatrov. 2022; 111. (In Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/туберкулёз-у-детей-к-р-рф-2022/17149>. Ssylka aktivna na 10.09.2025.
10. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.
11. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs. *Appl Sci.* 2020; 10, 2278. doi: 10.3390/app10072278.
12. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. 2024; 130. [Klinicheskie rekomendatsii «Tuberkulyoz u detey» Russian Society of Phthisiologists. 2024; 130. (In Russ.)]. <https://roftb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf>. Ssylka aktivna na 10.03.2026.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022; 128. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
14. Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, et al. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10 (4): 457–467. doi: 10.1093/jpids/piaa139.
15. Zhu H, Zhou X, Zhuang Z, Li L, Bi J, Mi K. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis in children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1183597. doi: 10.3389/fcimb.2023.1183597.
16. Schaaf HS, Hughes J. Current treatment of drug-resistant tuberculosis in children. *Indian J Pediatr.* 2024; 91 (8): 806–816. doi: 10.1007/s12098-023-04888-z.
17. Патент РФ на изобретение № 2680972/ 01.03.2019 г. Бюл. № 7. «Способ определения длительности химиотерапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Виечелли Е. А. [Patent RUS № 2680972/ 01.03.2019 Byul. № 7. Ovsyankina E S, Panova L V, Viechelli E A. Sposob opredeleniya dlitel'nosti ximioterapii tuberkuleza organov dy'xaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustojchivost'yu MBT u detej i podrostkov (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_37357379_88277261.PDF. Ssylka aktivna na 30.03.2026.
18. Патент РФ на изобретение № 2626509/28.07.2017. Бюл. № 22. «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков». Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Хитева А. Ю. [Patent RUS № 2626509/ 28.07.2017. Byul. № 22. Ovsyankina ES, Panova LV, Xiteva AYU. Sposob opredeleniya dlitel'nosti ximioterapii posle xirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza organov dy'xaniya u detej i podrostkov», (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_38268279_43277261.pdf. Ssylka aktivna na 10.03.2026. 30.03.2026.
19. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020 / World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2020; 15. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195>
20. ClinicalTrials.gov, Tuberculosis BEAT (NCT04062201): Building Evidence for Advancing New Treatment for rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) comparing a short course of treatment (containing bedaquiline, delamanid and linezolid) with the current South African standard of care [Web site]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04062201>
21. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2019; 10; 53 (1): 1801154. doi: 10.1183/13993003.011154-2018.
22. Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, et al. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10 (4): 457–467. doi: 10.1093/jpids/piaa139.

Поступила / Received 30.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.04.2026

Информация об авторах

Панова Людмила Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-код: 7272-1597

Овсянкина Елена Сергеевна — д. м. н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-код: 2046-2782

Петракова Ирина Юрьевна — к. м. н., заведующая детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5644-0687. eLIBRARY SPIN-код: 4096-9151

Крушинская Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-код: 9399-9147

Полуэктова Фирая Ахатовна — к. м. н., заведующая детско-подросткового отделения ФГБНУ «Центральный на-

About the authors

Lyudmila V. Panova – D.Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-code: 7272-1597.

Elena S. Ovsyankina – D.Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-code: 2046-2782.

Irina Yu. Petrakova – Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric Department, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5644-0687. eLIBRARY SPIN-code: 4096-9151.

Ekaterina A. Krushinskaya – Ph.D. in Medicine, Research Associate at the Department of Pediatric and Adolescent Health, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN code: 9399-9147

Firaya A. Poluektova – Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric and Adolescent Department, Central Research Institute of

учно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-1103-4022

Березницкая Вера Васильевна — к. м. н., заведующая детского кардиологического отделения нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-2119-169X

Стерликова Светлана Сергеевна — врач детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-9885-4108. eLIBRARY SPIN-код: 2299-2030

Хохлова Юлия Юрьевна — к. м. н., врач детского отделения детско-подросткового отдела «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8877-2261. eLIBRARY SPIN-код: 4575-5079

Лопатин Владимир Владимирович — врач детского отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-3317-1999. eLIBRARY SPIN-код: 3866-6147

Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-1103-4022

Vera V. Bereznitskaya — Ph.D. in Medicine, Head of the Pediatric Cardiology Department of Heart Rhythm Disorders, Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2119-169X

Yulia Yu. Khokhlova — Ph.D. in Medicine, Physician at the Pediatric Division of the Pediatric and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8877-2261. eLIBRARY SPIN code: 4575-5079

Svetlana S. Sterlikova — Physician at the Pediatric Division, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9885-4108. eLIBRARY SPIN code: 2299-2030

Vladimir V. Lopatin — Physician at the Pediatric Division, Central Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-3317-1999. eLIBRARY SPIN code: 3866-6147

Клинический случай успешного лечения аденокарциномы яичников на фоне перенесённого инфаркта миокарда и тяжёлой сердечной недостаточности

Н. Ю. СОКОЛОВ, ✉ К. И. ОГАРКОВА, С. С. ЛЕБЕДЕВ, В. М. КУЛУШЕВ, В. А. АЛИМОВ

ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Рак яичников является актуальной проблемой современной онкологии. Согласно статистике, злокачественные новообразования (ЗНО) яичников занимают 9-е место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения России, а в структуре смертности — 7-е. Протоколы химиотерапии, применяемые для лечения данного заболевания, зачастую приводят к кардиоваскулярной токсичности. Сердечно-сосудистые события при использовании препаратов таксанового ряда развиваются в 12–13% случаев. Терапия с применением препаратов платины увеличивает риски развития инфаркта миокарда и заболеваний коронарных артерий в 3,1 и 5,7 раз соответственно. Хирургическое вмешательство сопряжено с высокими анестезиологическими рисками при наличии сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации. В статье представлен опыт успешного лечения местнораспространённой серозной аденокарциномы яичников на фоне тяжёлой кардиологической патологии.

Ключевые слова: рак яичников; химиотерапия; сердечная недостаточность; оперативное лечение; кардиоваскулярная токсичность; инфаркт миокарда

Для цитирования: Соколов Н. Ю., Огаркова К. И., Лебедев С. С., Кулушев В. М., Алимов В. А. Клинический случай успешного лечения аденокарциномы яичников на фоне перенесённого инфаркта миокарда и тяжёлой сердечной недостаточности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (3–4): 25–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-25-30>. EDN: QSLVXX.

A Clinical Case of Successful Treatment of Ovarian Adenocarcinoma after Myocardial Infarction and Severe Heart Failure

NIKOLAY YU. SOKOLOV, ✉ KARINA I. OGARKOVA, SERGEY S. LEBEDEV, VADIM M. KULUSHEV, VLADIMIR A. ALIMOV

Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Ovarian cancer is a pressing issue in modern oncology. According to statistics, ovarian cancer ranks 9th in the structure of oncological diseases among the female population of Russia, and 7th in terms of mortality. Chemotherapy protocols used to treat this disease often lead to cardiovascular toxicity. Cardiovascular events associated with the use of taxane-based drugs develop in 12–13% of cases. Therapy with platinum-based drugs increases the risk of myocardial infarction and coronary artery disease by 3.1 and 5.7 times, respectively. Surgical intervention is associated with high anesthetic risks in the presence of concomitant somatic diseases in the decompensation stage. This article presents the experience of successful treatment of locally advanced serous ovarian adenocarcinoma against the background of severe cardiac pathology.

Keywords: ovarian cancer; chemotherapy; heart failure; surgery; cardiovascular toxicity; myocardial infarction

For citation: Sokolov NYu, Ogarkova KI, Lebedev SS, Kulushev VM, Alimov VA. A clinical case of successful treatment of ovarian adenocarcinoma after myocardial infarction and severe heart failure. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 25–30. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-25-30>. EDN: QSLVXX.

Введение

Согласно всемирной базе данных GLOBOCAN, в 2022 г. в мире выявлено 324 603 новых случаев заболеваемости раком яичников. Согласно статисти-

стике, злокачественные новообразования (ЗНО) яичников занимают 9-е место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения России, а в структуре смертности — 7-е [1].

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: ogarkovakarina@gmail.com



EDN: QSLVXX

✉ Correspondence to:
E-mail: ogarkovakarina@gmail.com



Данный диагноз в 206 956 случаев стал причиной летального исхода [2]. Распространённость составила 6,7 случая на 100 000 женщин, смертность — 4,0. Российская Федерация в том же году стала одним из лидеров по численности контингента больных ЗНО яичников (81,4 случая на 100 000) [3]. Отмечается неуклонный рост данного показателя (так в 2024 г. его значение соответствовало 84,1 случаю на 100 000) [1].

Рак яичников в 2024 г. более чем в половине случаев (55,7%) диагностирован на стадиях с распространённым процессом (III и IV). Летальность больных в течение года с момента установления диагноза вне зависимости от стадии составила 15,9%, в течение 5 лет — 32,9%. Более половины пациенток (55%) приходилось на возраст от 50 до 69 лет. Исходя из этого, пик заболеваемости установлен с 65 до 69 лет.

Протоколы химиотерапии, применяемые для лечения данного заболевания, зачастую приводят к кардиоваскулярной токсичности. Следуя сведениям *DS Lewis* и соавт. [4], сердечно-сосудистые события при использовании препаратов таксанового ряда развиваются в 12–13% случаев. Терапия с применением препаратов платины увеличивает риски развития инфаркта миокарда и заболеваний коронарных артерий в 3,1 и 5,7 раз соответственно [5]. Женщины данной возрастной группы нередко страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Многие ССЗ (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и др.) развиваются на фоне артериальной гипертензии (АГ), её неконтролируемого течения. Согласно данным *С.А. Бойцова* и др. [6], 40% женщин в возрасте от 25 до 65 лет больны артериальной гипертензией. После 60 лет число пациенток резко возрастает до 60% и более [6]. Одной из самых жизнеугрожающих форм ССЗ является острый ОИМ. Подтверждением служит показатель летальности во время госпитализации при данном диагнозе, составивший 10,9% случаев в 2022 г. [7]. Нередко после ОИМ развиваются осложнения, ранние включают в себя: нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий (ФП), желудочковые тахикардии), разрывы миокарда, острую сердечную недостаточность и др.; поздние: хроническую сердечную недостаточность (ХСН), синдром Дресслера, тромбоэмболический синдром и др. ХСН развивается в 15,3% случаев после перенесённого ОИМ [8]. Рассматривая контингент больных ХСН в России, можно отметить, что средний возраст составляет 69,6 лет [9]. Годовая смертность среди больных сердечной недостаточностью с выраженными клиническими проявлениями — 12% [10]. Фибрилляция предсердий, как осложнение ОИМ возникает в 12–13% случаев [11]. Распространённость мерцательной аритмии среди

лиц старше 55 лет в целом составляет 6,65% [12]. Наличие ФП у пациентов сопряжено с увеличением как госпитальной смертности (25,3% против 16% без ФП), так и летальности в течение года — 48,3% случаев [13].

Доказано, что сердечно-сосудистые заболевания являются фактором риска развития онкологического процесса. Вероятность возникновения ЗНО у кардиологически отягощённых пациентов выше на 13%. Согласно исследованию в рамках проекта UK Biobank, частота заболеваемости злокачественными новообразованиями у пациентов с сопутствующими кардиологическими патологиями составила 25,62 случая на 1000. Среди больных без отягощённого сердечно-сосудистого анамнеза данный показатель составил 15,41 на 1000 [14]. Распространённость ССЗ среди пациентов онкологического профиля варьирует от 25,14 до 77,99% [15]. Таким образом, лечение онкологического процесса часто происходит на фоне кардиологической патологии.

Основным методом лечения при любой стадии рака яичников является хирургический, если есть возможность выполнения полной или оптимальной циторедукции. Однако при значительном распространении опухолевого процесса, наличии серьёзной сопутствующей патологии рекомендовано начинать лечение с неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Протоколы НАХТ включают в себя комбинации таксанов с препаратами платины: паклитаксел + карбоплатин [16]; паклитаксел + цисплатин [17]; доцетаксел + цисплатин [18, 19].

Кардиоваскулярная токсичность у пациентов, получающих препараты из группы таксанов, развивается до 13% случаев в мире [20]. Наиболее часто диагностируют: застойную сердечную недостаточность, мерцательную аритмию, бессимптомную брадикардию, желудочковую тахикардию [20]. Паклитаксел-индуцированная фибрилляция предсердий встречается в 1,0–1,7% случаев, сердечная недостаточность — 2,3–8% [4, 20]. Препараты платины также вносят свой вклад в развитие кардиоваскулярной токсичности: увеличивают риски развития ОИМ и болезней коронарных артерий в 3,1 и 5,7 раз соответственно.

Данный клинический случай демонстрирует персонализированный подход к лечению пациентки, имеющей в анамнезе ОИМ, ХСН и ФП.

Клинический случай

Пациентке, 63 лет, в сентябре 2023 г. на плановом осмотре у гинеколога выполнено УЗИ органов малого таза (ОМТ). Выявлены двусторонние кисты яичников (ORADS 3). Назначено дополнительное обследование в связи с подозрением на злокачественный процесс. В рамках онкопоиска в октябре 2023 г. выполнено МРТ ОМТ с к/у. Результаты подтвердили наличие многокамерного кистозно-солидного новообразования справа размерами 60×36 мм и слева 50×35 мм (рис. 1). Описаны

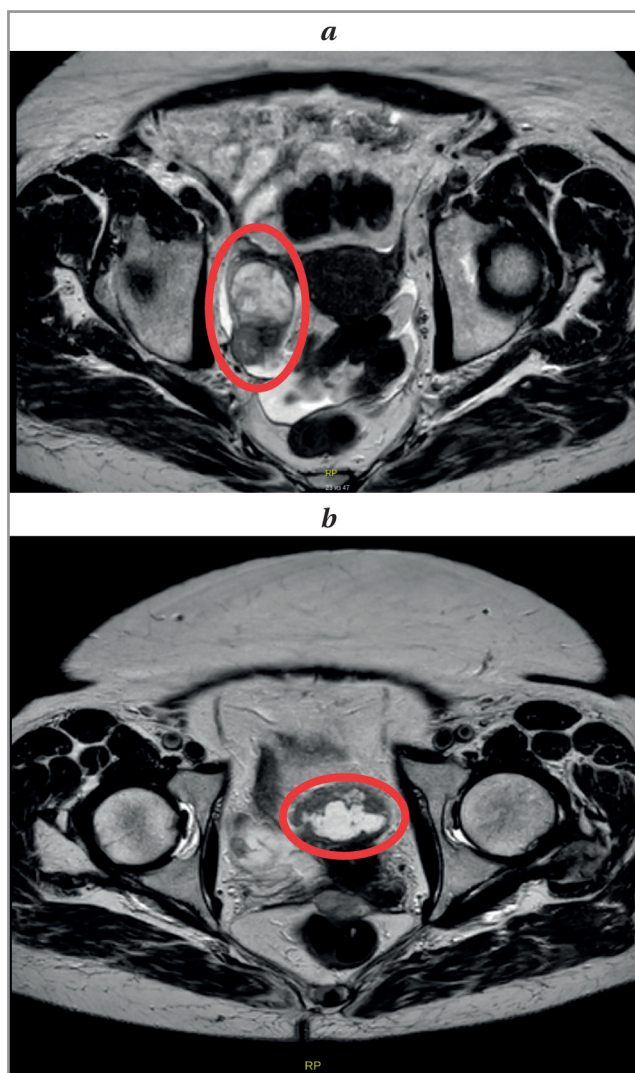


Рис. 1. Кистозно-солидные образования яичников.
a — многокамерное кистозно-солидное образование правого яичника 60×36 мм; *b* — многокамерное кистозно-солидное образование левого яичника 50×35 мм.

Fig. 1. Cystic and solid ovarian masses.

a — multilocular mass with cystic and solid components in the right ovary, 60×36 mm; *b* — multilocular mass with cystic and solid components in the left ovary, 50×35 mm.

солидные узлы, накапливающие контраст с максимальным размером до 20 мм, расположенные вдоль круглых связок матки, тазовой брюшины, большого сальника, париетальной брюшины передней стенки брюшной полости. Уровень СА-125 значительно повышен до 117 ЕД/мл. Пациентка была направлена к онкологу для верификации новообразований.

Выполнено КТ ОГК, ОБП и ОМТ с к/у для оценки распространённости опухолевого процесса. Описаны КТ-признаки кистозно-солидных образований в области яичников. Канцероматоз брюшины, PCI 18 баллов. Отдалённых очагов не обнаружено. Повторный анализ на уровень онкомаркера в динамике продемонстрировал отрицательную динамику (увеличение до 194 Ед/мл). Пациентка госпитализирована в онкогинекологическое отделение ММНҚЦ им. С. П. Боткина в декабре 2023 г. с целью проведения биопсии новообразования. Помимо биопсии, учитывая отягощённый кардиологический анамнез и клиническую картину декомпенсированной ХСН, пациентке выполнено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы. Уровень NT-proBNP составил

13400 пг/мл, на ЭКГ впервые фиксировался ритм фибрилляции предсердий. Известно из анамнеза, что пациентка длительно страдала гипертонической болезнью, гипотензивные препараты принимала нерегулярно. Проходила госпитальное лечение в кардиологическом стационаре в августе 2023 г., где выполнена коронароангиография со стентированием правой коронарной артерии. Установлен диагноз: Постинфарктный кардиосклероз неизвестной давности, ХСН IIb стадии, 2 ФК. Выписана из стационара с рекомендациями. Планомерно дополнительно установлен стент в ветвь тупого края в сентябре. Однако через месяц у пациентки вновь появились жалобы: одышка в покое, отёчность нижних конечностей. Кардиологом в декабре 2023 г. выполнено ЭХО-КГ, на котором отмечено выраженное снижение ФВ до 40–42%. Исходя из анамнеза, результатов кардиологического обследования, проконсультирована кардиологом ММНҚЦ им. С. П. Боткина. Скорректирована медикаментозная терапия. Показаний к восстановлению синусового ритма нет. Рекомендовано отложить хирургическое лечение рака яичников до марта 2024 г. в связи с высокими анестезиологическими рисками. По результатам патогистологического (ПГИ) и иммуногистохимического (ИГХ) исследований установлен диагноз: Серозная аденокарцинома яичников high grade, IIIc стадии (cT3N0M0).

Учитывая кардиоваскулярную токсичность режимов химиотерапии при раке яичников, перед вынесением на онкологический консилиум пациентке проведено контрольное ЭХО-КГ в марте 2024 г. Фракция выброса левого желудочка составила 45%. Функциональное состояние соответствовало ECOG 1, симптоматика ХСН отсутствовала. Онкологическим консилиумом по жизненным показаниям рекомендована НАХТ по протоколу Паклитаксел + Карбоплатин в связи с распространённостью опухолевого процесса. Учитывая осложнённый кардиологический анамнез, принято решение редуцировать дозы препаратов на 30%.

Первый курс химиотерапии проведён в марте 2024 г. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. После 1-го курса выполнено контрольное КТ ОГК, ОБП, ОМТ с к/у. Отмечено уменьшение размеров и количества имплантатов по брюшине. Новообразования в яичниках без динамики. С апреля по май 2024 г. проведено 2 курса НАХТ по вышеуказанному протоколу, также без осложнений.

В конце мая 2024 г. пациентка стала отмечать жалобы на нарастающую одышку, массивные отёки нижних конечностей. Госпитализирована с декомпенсацией ХСН в кардиологическое отделение ММНҚЦ им. С. П. Боткина. Выявлено критическое снижение ФВ до 35%, сопровождающееся гипокинезом правого и левого желудочков, выраженное повышение уровня NT-proBNP до 6520 пг/мл. Ритм фибрилляции предсердий зарегистрирован на ЭКГ. Помимо этого, по данным анализов диагностирована железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 81 г/л) и гипокалиемия. Указанные показатели крови также внесли вклад в декомпенсацию ХСН. Выяснено, что пациентка нерегулярно принимала ранее прописанные препараты. Исходя из данных обследования, назначена комплексная терапия: квадротерапия ХСН: валсартан + сакубитрил 50 мг × 2 р/д, бисопролол 2,5 мг × 1 р/д, дапаглитфлозин 10 мг × 1 р/д, спиронолактон 25 мг × 1 р/д. Инфузионная терапия: калия аспаргинат + магния аспаргинат 350 мг × 3 р/д, натрия хлорид 250 мл + калия хлорид 1200 мг × 1 р/д. Гастропротективная терапия: пантопразол 20 мг × 1 р/д. Антиагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг × 1 р/д. Антикоагулянтная терапия: ривароксабан 20 мг × 1 р/д. Диуретическая терапия: торасемид 5 мг × 1 раз/2д. Гиполипидемическая терапия: розувастатин 40 мг × 1 р/д. Коррекция дефицита железа: железа сульфат + аскорбиновая кислота 100 + 60 мг × 2 р/д.

Динамическое ЭХО-КГ перед высокой дозой продемонстрировало существенное увеличение ФВ с 35 до 52%. Лабораторный контроль также с явной положительной динамикой: уровень гемоглобина повысился до 87 г/л, а NT-proBNP снизился до 4200 пг/мл. Явления гипокалиемии и дефицита железа ку-

пированы. Выписана с рекомендациями, включающими терапию, которую пациентка принимала в отделении.

Стабилизация состояния по сердечно-сосудистой системе позволила продолжить НАХТ по протоколу Паклитаксел + Карбоплатин с мая по сентябрь 2024 г. в количестве 3 курсов. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Заметная положительная динамика по данным МРТ ОМТ с к/у выявлена в виде уменьшения в размерах и обратном развитии большей части канцероматоза. Описано субтотальное обратное развитие и постлечебный патоморфоз новообразования правого яичника. Уровень СА-125 снизился до 16,17 Ед/мл.

Учитывая уменьшение распространённости опухолевого процесса и возможность проведения полной циторедукции, онкологическим консилиумом рекомендовано хирургическое лечение. Пациентка госпитализирована в онкогинекологическое отделение ММНҚЦ им. С.П. Боткина для проведения хирургического лечения в октябре 2024 г. Выполнено предоперационное обследование, в ходе которого отмечено увеличение ФВ с 52 до 60%, а также самостоятельное восстановление синусового ритма по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ). Уровень NT-proBNP снизился до 548 пг/мл, а гемоглобин увеличился до 111 г/л. Повторно консультирована кардиологом. Противопоказаний к хирургическому лечению со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено.

Выполнена тотальная лапаротомическая гистерэктомия с придатками и экстирпацией большого сальника. По данным ПГИ выставлен заключительный диагноз: Серозная аденокарцинома, high grade ypT3bN0M0, IIIb ст. Канцероматоз. Ответ опухоли на фоне лечения в ткани яичников — CRS 2, в большом сальнике — CRS 1.

Онкологическим консилиумом от декабря 2024 г. рекомендовано активное наблюдение. Результаты контрольного обследования от марта 2025 г. оказались неоднозначными. Выполнено МРТ ОМТ с к/у, на котором выявлено наличие солидных образований 1,0 × 1,0 см, 0,8 × 0,6 см, 1,4 × 1,0 см, накапливающих контраст в области верхней стенки мочевого пузыря. Однако, по данным КТ ОГК, ОБП, ОМТ с к/у от апреля, а также ПЭТ-КТ от мая и сентября 2025 г. данных за наличие солидных очагов не выявлено (рис. 2). Последний осмотр онколога состоялся в январе 2026 г., подтверждена стабилизация онкологического процесса.

Пациентка в данный момент продолжает находиться под наблюдением онколога. Последнее контрольное обследование состоялось в феврале 2026 г. Уровень онкомаркера снизился до 11,43 Ед/мл, данных за рецидив или прогрессирования по результатам МРТ ОМТ с к/у не обнаружено. Пациентке регулярно проводится кардиологическое обследование. Неоднократно выполнялось суточное ХМ-ЭКГ, на котором всегда фиксировался синусовый ритм. Фракция выброса стабильна с ноября 2025 г. — 57%. Данные вышеуказанных обследований означают, что пациентке подобрана эффективная кардиологическая терапия. Успешно выполнено онкологическое лечение.

Дискуссия

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность ведения онкологической пациентки с фоновой кардиологической патологией. Отягощённый сердечно-сосудистый анамнез не должен стать препятствием для проведения противоопухолевого лечения. Данный случай подчёр-



Рис. 2. Результаты КТ.

Примечание. Красным отмечен послеоперационный рубец, зелёным отмечено состояние после экстирпации матки с придатками.

Fig. 2. CT-scan results.

Note. The postoperative scar is marked in red, the condition after extirpation of the uterus with appendages is marked in green.

кивает необходимость междисциплинарного подхода к ведению подобных пациенток.

Заключение

Цель терапии — увеличение продолжительности жизни пациенток, сохранение её качества. Достичь её можно в рамках персонализированного подхода к лечению как онкологического заболевания, так и соматической патологии одновременно.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Соколов Н. Ю. — разработка концепции, критическое рецензирование и редактирование статьи, утверждение окончательного варианта; Огаркова К. И. — сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи; Лебедев С. С. — администрирование статьи; Кулушев В. М. — критическое рецензирование и редактирование статьи; Алимов В. А. — критическое рецензирование и редактирование статьи.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: 2025. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2024 godu. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shahzadova (eds.). Moscow: 2025. (In Russ.)]. <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>.
2. Global cancer observatory <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. ред.М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO (eds.). Moscow: MNI OI im. PA Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.)]. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf.
4. Lewis DS, John J, Armbruster SD. Acute heart failure following platinum and taxane-based chemotherapy for high grade ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2025 Feb 3; 57: 101689. doi: 10.1016/j.gore.2025.101689. PMID: 40008258; PMCID: PMC11850731.
5. Okwuosa TM, Anzevino S, Rao R. Cardiovascular disease in cancer survivors. *Postgrad Med J.* 2017 Feb; 93 (1096): 82–90. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134417. Epub 2016 Oct 8. PMID: 28123076.
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. [Bojcov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM i dr. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25-64 let: rasprostranennost', osvedomlyonnost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya esse. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-sredi-lits-25-64-let-rasprostranennost-osvedomlennost-lechenie-i-kontrol-po-materialam-issledovaniya-esse>.
7. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2024. Российский кардиологический журнал. 2025; 30 (3): 6306. [Averkov OV, Arutyunyan GK, Duplyakov DV, Konstantinova EV, Nikulina NN, Shahnovich RM i dr. Ostryj infarkt miokarda s pod'yomom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendacii. 2024. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2025; 30 (3): 6306. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306>. EDN: IVJCUK. <https://russcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6306>.
8. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: особенности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10 (1): 40–44. [Smirnova MD, Ageev FT. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' kak oslozhnenie infarkta miokarda: osobennosti terapii. RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2019; 10 (1): 40–44. (In Russ.)]. <https://www.rusmedreview.com/archive/kardiologiya-10-1-2019/>.
9. Резник Е.В., Ушакова Н.А., Ершов Н.С., Крупнова Е.С., Платонова Е.Н., Гаврилова О.В., Голухов Г.Н. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (1): 13–21. [Reznik EV, Ushakova NA, Ershov NS, Krupnova ES, Platonova EN, Gavrilova OV, Goluhov GN. Gendernye i vozrastnye osobennosti bol'nyh s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu v real'noj klinicheskoy praktike. RMZh. Medicinskoe Obozrenie. 2023; 7 (1): 13–21. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/gendernye-i-vozrastnye-osobennosti-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-v-realnoy-klinicheskoy-praktike>.
10. Галывич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (11): 6162. [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP i dr. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie Rekomendacii 2024. Rossijskij Kardio-
11. Радха Б., Сайганов С.А., Громыко Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015; 7 (1): 46–52. [Radha B, Sajganov SA, Gromyko TYu. Fibrillyaciya predserdiy u bol'nyh s infarktom miokarda nizhnej lokalizacii. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. II Mechnikova. 2015; 7 (1): 46–52. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fibrillyatsiya-predserdiy-u-bolnyh-s-infarktom-miokarda-nizhney-lokalizatsii/viewer>
12. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2020 Feb; 17 (2): 74–84. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002. PMID: 32165880. PMCID: PMC7051868.
13. Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. Кардиология. 2021; 61 (2): 91–98. [Ar-dashev AV, Belenkov YuN, Matyukevich MCh, Snezhickij VA. Fibrillyaciya predserdiy i smertnost': prognosticheskie faktory i terapevticheskie strategii. Kardiologiya. 2021; 61 (2): 91–98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348>.
14. Shu C, Han H, Li H, Wei L, Wu H, Li C, Xie X, Zhang B, Li Z, Chen X, Zhao J, Zhou Y, He Y, Xu C. Cancer risk subsequent to cardiovascular disease: a prospective population-based study and meta-analysis. *BMC Med.* 2025 Mar 31; 23 (1): 192. doi: 10.1186/s12916-025-04013-1. PMID: 40165228; PMCID: PMC11959738.
15. Самодуров С.И., Фокин А.А., Вазенин А.В., Кузнецова А.И., Курченкова О.В., Харламова У.В. Актуальные проблемы сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов онкологического профиля. Непрерывное медицинское образование и наука. 2025; 20 (2): 3–7. [Samodurov SI, Fokin AA, Vazhenin AV, Kuznetsova AI, Kurchenkova OV, Kharlamova UV. Aktualnye problemy serdechno-sosudistoi komorbidnosti sredi patsientov onkologicheskogo profilja. Nepriyynnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka. 2025; 20 (2): 3–7. (In Russ.)]. <https://cmcdas.elpub.ru/jour/article/view/221/208>
16. Bamias A, Karadimou A, Soupos N, Sotiropoulou M, Zagouri F, Haidopoulos D, Thomakos N, Rodolakis A, Antsaklis A, Dimopoulos MA. Prognostic factors for early-stage epithelial ovarian cancer, treated with adjuvant carboplatin/paclitaxel chemotherapy: a single institution experience. *Gynecol Oncol.* 2011 Oct; 123 (1): 37–42. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.033. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21764430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764430/>
17. Chi DS, Waltzman RJ, Barakat RR, Spriggs DR. Primary intravenous paclitaxel and platinum chemotherapy for high-risk Stage I epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20 (4): 277–280. PMID: 10475122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10475122/>
18. Diéras V, Guastalla JP, Ferrero JM, Curé H, Weber B, Winckel P, Lortholary A, Mayer F, Paraíso D, Magherini E, Pujade-Lauraine E. A multicenter phase II study of cisplatin and docetaxel (Taxotere) in the first-line treatment of advanced ovarian cancer: a GINECO study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Jun; 53 (6): 489–495. doi: 10.1007/s00280-004-0762-9. Epub 2004 Feb 7. PMID: 14767617.
19. Vasey PA, Paul J, Birt A, Junor EJ, Reed NS, Symonds RP, Atkinson R, Graham J, Crawford SM, Coleman R, Thomas H, Davis J, Eggleston SP, Kaye SB. Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. *J Clin Oncol.* 1999 Jul; 17 (7): 2069–80. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2069. PMID: 10561260.
20. Zhao D, Chen J, Liu X, Long X, Cao L, Wang J. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: A case report. *Biomed Rep.* 2018 Dec; 9 (6): 540–544. doi: 10.3892/br.2018.1158. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30546883; PMCID: PMC6256260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546883/>.

Поступила / Received 30.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.04.2026

Информация об авторах

Соколов Николай Юрьевич — к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 15 ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0706-9575

Огаркова Карина Игоревна — ординатор-терапевт ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-6315-7691

Лебедев Сергей Сергеевич — д. м. н., врач-онколог, хирург, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии РМАНПО МЗ РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5366-1281

Кулушев Вадим Маратович — к. м. н., врач-онколог, колопроктолог, старший научный сотрудник ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, заведующий онкоколопроктологическим отделением № 74 ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-0677-2338

Алимов Владимир Александрович — к. м. н., врач-гинеколог, онколог, заведующий онкогинекологическим отделением № 70 ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-6423-2917

About the authors

Nikolay Yu. Sokolov — Ph. D. in Medicine, Oncologist, Senior Researcher; Head of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy No. 15, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0706-9575

Karina I. Ogarkova — Resident in therapy, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0003-6315-7691

Sergey S. Lebedev — D. Sc. in Medicine, Oncologist, Surgeon, Deputy Chief Physician for Oncology, Leading Researcher at the Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center; Professor at the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5366-1281

Vadim M. Kulushev — Ph. D. in Medicine, Oncologist, Proctologist, Head of the Oncocoloproctology Department No. 74, Senior Researcher at the Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0677-2338

Vladimir A. Alimov — Ph. D. in Medicine, Gynecologist, Oncologist, Head of the Oncogynecology department No. 70 at the Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6423-2917.

Результаты одномоментного многоцентрового исследования использования антимикробных препаратов в стационарах г. Ташкента (GLOBAL-PPS)

✉ Н. Х. ОТАМУРАТОВА^{1,2} Г. К. АБДУХАЛИЛОВА¹, Н. У. ТАДЖИЕВА^{1,2}, Д. Р. АХМЕДОВА¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Республика Узбекистан

² Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация

Нерациональное применение антимикробных препаратов в стационарах служит ключевым фактором развития антибиотикорезистентности. Регулярный мониторинг применения антимикробных препаратов позволяет оптимизировать фармакотерапию и выявить факторы роста антибиотикорезистентности. Цель исследования — изучить практику назначения антимикробных препаратов у госпитализированных пациентов по результатам проведенного в стационарах г. Ташкента исследования Global Point Prevalence Survey (Global-PPS). **Материал и методы.** Исследование охватило три стационара. В анализ были включены 54 госпитализированных пациента, находившихся на лечении на момент проведения обследования. В стационаре Р1 (клиника Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний) обследованы 26 пациентов, проходивших лечение в инфекционном и реанимационном отделениях. В стационаре Р3 (Городская клиническая больница) исследование проводилось в урологическом отделении. В стационаре Р4 (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии) обследованы 28 пациентов, госпитализированных в два педиатрических отделения. **Заключение.** Результаты исследования могут быть использованы для улучшения назначения противомикробных препаратов в каждой из участвующих больниц, а также для мониторинга эффективности мероприятий по управлению противомикробными препаратами.

Ключевые слова: чувствительность; антимикробные средства; антибиотикорезистентность; Global-pps, мониторинг

Для цитирования: Отамуратова Н. Х., Абдухалилова Г. К., Таджиева Н. У., Ахмедова Д. Р. Результаты одномоментного многоцентрового исследования использования антимикробных препаратов в стационарах г. Ташкента (GLOBAL-PPS). *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 31–35. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-31-35>. EDN: FNCTSL.

Results of a Cross-Sectional Multicenter Study of Antimicrobial Use in Tashkent Hospitals (GLOBAL-PPS)

✉ NARGIZA KH. OTAMURATOVA^{1,2}, GULNORA K. ABDUKHALILOVA¹, NIGORA U. TADJIEVA^{1,2}, DILSHODA R. AKHMEDOVA¹

¹ Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract

The irrational use of antimicrobial agents in hospitals is a key factor in the development of antibiotic resistance. Regular monitoring of antimicrobial use makes it possible to optimize pharmacotherapy and identify factors contributing to the rise of antibiotic resistance. *The aim of the study* was to examine the practice of prescribing antimicrobial drugs to hospitalized patients based on the results of the Global Point Prevalence Survey (Global-PPS) conducted in Tashkent hospitals. **Materials and methods.** The study covered three inpatient facilities. The analysis included 54 hospitalized patients undergoing treatment at the time of the assessment. At the facility P1 (the clinic of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases), 26 patients receiving treatment in the Infectious Disease and Intensive Care Units were examined. At the R3 inpatient facility (City Clinical Hospital), the study was conducted in the Urology Department. At the R4 inpatient facility (Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pediatrics), 28 patients hospitalized in two Pediatric Departments were examined. **Conclusion.** The results of the study can be used to improve the prescription of antimicrobial agents in each of the participating hospitals, as well as to monitor the effectiveness of antimicrobial stewardship activities.

✉ Адрес для корреспонденции:

E-mail: nargiza.otamuratova@gmail.com



EDN: FNCTSL

✉ Correspondence to:

E-mail: nargiza.otamuratova@gmail.com



For citation: Otamuratova NK, Abdukhalilova GK, Tadzhiyeva NU, Tadjieva NU, Akhmedova DR. Results of a cross-sectional multicenter study of antimicrobial use in Tashkent hospitals (GLOBAL-PPS). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 31–35. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-31-35>. EDN: FNCTSL.

Актуальность

Антимикробная резистентность — это не просто биологическое явление, а результат нашего выбора, который позволяет микроорганизмам приобретать способность противостоять действию противомикробных препаратов, используемых для борьбы с инфекциями. Бесконтрольное и необоснованное применение антибиотиков, в том числе неконтролируемое самолечение, является мощным катализатором развития лекарственной устойчивости у различных микроорганизмов [1–3]. Нерациональное применение антимикробных препаратов в стационарах (до 50% случаев) служит ключевым фактором развития антибиотикорезистентности [4].

Регулярный мониторинг применения антимикробных препаратов (АМП) позволяет оптимизировать фармакотерапию и выявлять факторы роста антибиотикорезистентности.

Качественные и надёжные данные играют ключевую роль в мониторинге ситуации с АМП. Помимо количественных исследований, для получения полной картины необходим качественный анализ [5].

В качестве мощного инструмента для оценки и непрерывного мониторинга применения АМП и распространения антибиотикорезистентности в стационарных учреждениях по всему миру выступает международное одномоментное исследование GLOBAL-PPS (www.global-pps.com), доступное в формате удобного веб-ресурса. GLOBAL-PPS представляет собой глобальную сеть сотрудничающих больниц, которые регулярно проводят одномоментные исследования, предоставляя как количественные, так и качественные показатели, позволяющие анализировать особенности использования АМП и уровень антибиотикорезистентности среди различных категорий пациентов — взрослых, детей и новорождённых [6]. Анализ данных, собранных в рамках Global-PPS, позволил выявить несколько ключевых тенденций, имеющих важное практическое значение. В частности, лидирующие позиции в списке наиболее часто назначаемых АМП в мировом масштабе занимают ингибиторозащищённые пенициллины, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны, что отражает выраженную тенденцию к предпочтению препаратов широкого спектра действия и потребность в адаптированных стратегиях оптимизации терапии [7].

Цель исследования — изучение практики назначения антимикробных препаратов у госпитализированных пациентов по результатам прове-

дённого в стационарах г. Ташкента исследования Global Point Prevalence Survey (Global-PPS).

Материал и методы

В рамках проекта «Повышение потенциала Республики Узбекистан по противодействию проблеме устойчивости к антимикробным препаратам» проведено одномоментное исследование с использованием методологии Global-PPS. Исследование охватило три стационара. В анализ были включены 54 госпитализированных пациента, находившихся на лечении на момент проведения обследования. В стационаре Р1 (клиника Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний) обследованы 26 пациентов, проходивших лечение в инфекционном и реанимационном отделениях. В стационаре Р3 (Городская клиническая больница) исследование проводилось в урологическом отделении. В стационаре Р4 (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии) обследованы 28 пациентов, госпитализированных в два педиатрических отделения. Сбор данных проводился на основе медицинских карт пациентов (возраст, пол, диагноз, назначение антимикробных препаратов) и стандартных форм GLOBAL-PPS.

Полученные результаты обрабатывались с использованием программы Microsoft Excel в референс-лаборатории ЦАМР (Центр антимикробной резистентности) Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ).

Результаты и обсуждение

Анализ практики назначения АМП в исследовательских стационарах, показал, что наибольшее назначение антимикробных препаратов на момент опроса наблюдалось в стационаре Р4, в двух педиатрических отделениях было госпитализировано 28 пациентов, при этом доля пациентов, получавших АМП — 20, что составило 71,4%. В Р3, госпитализированных было 30 пациентов одного отделения (урологическое) из них 20 пациентов получали антимикробные препараты, что составило 66,6% соответственно; в стационаре Р1 на момент опроса в 2 отделениях (инфекционное отделение ОКЗ и отделение интенсивной терапии) находились 26 госпитализированных пациентов, при этом доля пациентов, получавших АМП, составляла 11 (42,3%) пациентов (табл. 1).

В последние годы в стационарах нашей страны отмечается устойчивый рост распространённости полирезистентных микроорганизмов. Для анализа назначения противомикробных препаратов в исследуемых стационарах были сгруппированы 8 основных групп (табл. 2).

Анализ практики назначения АМП подтвердил превалирующую долю распространённости цефалоспоринов III–IV поколения, что составило

Таблица 1. Характеристики учреждений участников Global PPS и назначение противомикробных препаратов
Table 1. Characteristics of institutions participating in Global PPS and prescription of antimicrobial drugs

ИД стационаров / общее число госпитализированных	Характеристики стационаров	Пациенты, принимающие противомикробные препараты (абс/%)
P1 (n=26)	Клиника РСНПМЦЭМПЗ (P1) Автономная инфекционная	11/42,3
P3 (n=30)	1 Городская клиническая больница многопрофильная (P3)	20/66,6
P4 (n=28)	РСНПМЦ педиатрии (P4) Автономная педиатрическая	20/71,4

Таблица 2. Назначения противомикробных препаратов госпитализированным больным по всем показаниям (n=54)
Table 2. Prescriptions of antimicrobial drugs in hospitalized patients across all indications (n=54)

Антимикробные препараты	Абс/%	Стационар P1, абс/%	Стационар P3, абс/%	Стационар P4, абс/%
Общее число назначений	51/94,4	11/20,3	20/39,2	20/39,2
Цефалоспорины I–II поколения	5/9,2	0/0,0	4/80,0	1/20,0
Цефалоспорины III–IV поколения	25/46,2	6/24,0	14/56,0	5/20,0
Пенициллины	9/16,6	0/0,0	0/0,0	9/100,0
Пенициллин + ингибиторы	2/4,0	0/0,0	0/0,0	2/100,0
Карбапенемы	3/5,5	0/0,0	0/0,0	3/100,0
Фторхинолоны	3/5,5	1/33,3	2/66,6	0/0,0
Аминогликозиды	1/2,0	1/100,0	0/0,0	0/0,0
Другие*	3/3,5	3/100,0	0/0,0	0/0,0

Примечание. * — другие включали сальмонеллезный бактериофаг, флуконазол, нифуроксозид.

Note. * — Others included salmonella bacteriophage, fluconazole, and nifuroxazide.

Таблица 3. Число назначенных противомикробных препаратов среди исследуемых пациентов (n=54)

Table 3. Prescriptions of antimicrobial drugs in the researched patients (n=54)

Стационары	Число исследованных пациентов, абс	Один антимикробный препарат, абс/%	Два антимикробных препарата, абс/%
P1	14	11/78,5	2/14,2
P3	20	20/100,0	1/5,0
P4	20	20/100,0	7/35,0

25 (46,2%), которые назначались во всех стационарах. Наиболее высокий процент назначения наблюдался в пилотном учреждении P3 — 14 (56,0%) во взрослой практике. Пенициллины также были распространёнными АМП — 16,6%, они назначались только в стационаре P4 — 9.

Карбапенемы составили 3 (5,5%) от общего числа назначенных АМП, причём все назначения этой группы приходились на стационар P4 (3 случая). Доля фторхинолонов составила также 3 (5,5%) от АМП, при этом большинство их назначений во время исследования наблюдалось в стационаре P3 (2 случая, 66,6%). Согласно полученным данным, больше половины госпитализированных пациентов получали противомикробные препараты, в основном антибиотиков. Доля пациентов, принимающих антибиотиков, варьировала в разных отделениях больницы, при этом почти три четверти госпитализированных педиатрических пациентов получали антимикробное лечение.

Был проведён анализ назначения антимикробных препаратов (табл. 3). Наибольшее назначение АМП наблюдалось в стационаре P4 — 7 (35%) и P1 — 2 (14,2%).

Далее нами было установлено, что из 51 пациента, принимающих АМП, только при назначении у 26 (50,9%) из них были проведены бактериологические исследования (табл. 4). Наибольшее число необоснованных назначений АМП без бактериологического исследования были сделаны в пилотном стационаре P3 — 19 (95,0%); в P4 — 5 (25,0%).

Отсутствие лабораторной поддержки влияет на структуру и выбор назначений антимикробных препаратов. Это приводит к тому, что большая часть назначенных препаратов имеет широкий спектр действия, что также способствует полипрагмазии и развитию лекарственной устойчивости, а также приведёт к увеличению затрат на уход за пациентом.

В лабораториях были выявлены такие проблемы, как высокая стоимость исследований, длительное время обработки и неточные результаты. Необходимо улучшение лабораторных возможностей для проведения тестов, таких как посевы и тесты на чувствительность к антибиотикам.

Также факторы клинического уровня, такие как наличие лабораторий и рекомендаций по назначению АМП, могут влиять на назначение антибиотиков. Уровень подготовки и клинический

Таблица 4. Число пациентов стационаров по назначению бактериологических исследований
Table 4. Number of inpatients who underwent bacteriological tests

Стационары	Число пациентов, у которых проведено бактериологическое исследование, абс/%	Число пациентов, у которых не проводилось бактериологическое исследование, абс/%
P1 (11)	10 (91,0%)	1 (9,0%)
P3 (20)	1 (5,0%)	19 (95,0%)
P4 (20)	15 (75,0%)	5 (25,0%)

опыт имеют решающее значение для принятия решений.

Заключение

Таким образом, в результате проведённого исследования установлено, что больше половины всех стационарных пациентов получали противомикробное лечение, в основном антибиотиками. Всего лишь у 50,9% пациентов назначение антибиотиков подтверждено лабораторными исследованиями.

Бета-лактамы остаются лидирующей группой АМП. Обращает на себя внимание назначение цефалоспоринов 3–4-го поколений, доля которых стабильно высокая (46,2%).

Методология проекта накладывает ограничения на интерпретацию данных, которые являются обобщёнными и не отражают индивидуальных особенностей пациентов.

Участие в исследовании Global-PPS выявило наиболее распространённые аномалии в использовании АМП у госпитализированных пациентов, такие как несоответствующая длительная предоперационная антибиотикопрофилактика, необоснованно частое назначение цефалоспоринов 3–4-го поколений в профилактических целях, низкий уровень таргетной терапии, недостаточное соблюдение правил местной больницы и документирования даты изменения или остановки АМП.

Стабильный рост устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам в стационарах обуславливает настоятельную необходимость внедрения программ по рациональному использованию лекарственных средств у госпитализированных пациентов.

Результаты исследования могут быть использованы для улучшения назначения противомикробных препаратов в каждой из участвующих больниц, а также для мониторинга эффективности мероприятий по управлению за назначением противомикробных препаратов и необходимости переоценки использования данных препаратов и их влияние на эпидемическую ситуацию в стационарах.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование имело спонсорскую поддержку: исследования проводились в рамках Кооперационного соглашения между СДС и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМПЗ) № 5NUNGH000089-02-00 «Повышение потенциала Республики Узбекистан по противодействию проблеме устойчивости к антимикробным препаратам».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература/References

1. Абдулкадырова А. Т., Юсуппаева П. П., Аджиева Ф. С. Антибиотикорезистентность: исследование механизмов антибиотикорезистентности и поиск новых подходов к лечению. Научный форум: сборник статей IV международной научно-практической конференции. Пенза: 2023; 134–136. [Abdulkadyrova AT, Yusuppaeva PP, Adzhieva FS. Antibiotikorezistentnost: issledovanie mekhanizmov antibiotikorezistentnosti i poisk novykh podkhodov k lecheniiu. Nauchnyi forum: sbornik statei IV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Penza: 2023; 134–136. (In Russ.)].
2. Каунис К. С., Рожников А. А. Развитие резистентности к антибиотикам у бактерий в окружающей среде. Наука и культура: поиски и открытия: материалы XVII международной научно-практической конференции. Балашиха: 2023; 37–40. [Kaunis KS, Rozhenkov AA. Razvitie rezistentnosti k antibiotikam u bakterii v okruzhaiushchei srede. Nauka i kultura: poiski i otkrytiia: materialy XVII mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Balashikha: 2023; 37–40. (In Russ.)].
3. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре. Акушерство и женские болезни. 2016; 65 (4): 83–89. [Kozlova NS, Barantsevich NE, Barantsevich EP. Chuvstvitelnost k antibiotikam esherikhii, vydelennykh v mnogoprofilnom statsionare. Akusherstvo i Zhenskii Bolezni. 2016; 65 (4): 83–89. (In Russ.)].
4. Конев А. В. Алгоритм оценки приобретённой устойчивости *Yersinia enterocolitica* к противомикробным препаратам. Каталог научных и инновационных разработок ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Серия Ветеринария: сборник материалов по итогам научно-исследовательской деятельности. Омск: 2021; 546–547. [Konev AV. Algoritim otsenki pribretennoi ustoychivosti Yersinia enterocolitica k protivomikrobnym preparatam. Katalog nauchnykh i innovatsionnykh razrabotok FGBOU VO Omskii GAU. Seriya Veterinariia: sbornik materialov po itogam nauchno-issledovatel'skoi deiatelnosti. Omsk: 2021; 546–547. (In Russ.)].
5. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе: ежегодный доклад 2019. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2019; 112. [Epidnadzor za ustoychivostiu k protivomikrobnym preparatam v Tsentralnoi Azii i Vostochnoi Evrope: ezhegodnyi doklad 2019. Kopenhagen: Evropeiskoe regionalnoe biuro VOZ. 2019; 112. (In Russ.)].
6. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M et al. Antibacterial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. Lancet Glob Health. 2018; 6(6): e619–e629. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4.
7. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Аникиев А.С., Толтыго А.В., Бурасова Е.Г. и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта GLOBAL-PPS 2017. Антибиотики и хи-

миотер. 2019; 64 (5–6): 54–63. [Rachina SA, Belkova YA, Kozlov RS, Anikeev AS, Tolpygo AV, Burasova EG et al. Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017. Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.

2019;64(5-6):54-63. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100032>.

Поступила / Received 20.02.2026

Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Информация об авторах

Отамуратова Наргиза Хасанджановна — д.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии Ташкентского государственного медицинского университета; старший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0009-0008-7288-3988

Абдухалилова Гулнора Кудратуллаевна — д.м.н., руководитель центра антимикробной резистентности Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0009-0003-6042-0306

Таджиева Нигора Убайдуллаевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; зав. кафедрой Эпидемиологии Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Ташкент, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0000-0001-8739-6252

Ахмедова Дильшода Рахманбердиевна — к.м.н., учёный секретарь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0000-0002-4198-6051

About the authors

Nargiza Kh. Otamuratova — D. Sc. in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan. ORCID ID: 0009-0008-7288-3988

Gulnora K. Abdukhalilova — D. Sc. in Medicine, Head of the Antimicrobial Resistance Center, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan. ORCID ID: 0009-0003-6042-0306

Nigora U. Tadjieva — D. Sc. in Medicine, Professor, Deputy Director for Research, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases; Head of the Epidemiology Department, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan. ORCID ID: 0000-0001-8739-6252

Dilshoda R. Akhmedova — Ph. D. in Medicine, Scientific Secretary, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan. ORCID ID: 0000-0002-4198-6051

Эффективность различных схем антибактериальной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов Северо-Западного Федерального округа, и влияющие на неё факторы

✉ А. В. ТРЯПИЦЫН¹, К. А. АЛЕКСЕЕВА², А. А. КРАСНОВ³, В. А. ЗАПЛУТАНОВ⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность исследования обусловлена высокой распространённостью инфекции *Helicobacter pylori* в России (50–80% населения) и растущей проблемой антибиотикорезистентности, что требует постоянного мониторинга эффективности различных схем эрадикационной терапии. Цель исследования — оценка эффективности различных схем антибактериальной терапии при эрадикации *H. pylori* у пациентов Северо-Западного Федерального округа и выявление факторов, влияющих на успех лечения. Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ 201 истории болезни пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Применялись методы: видеогастродуоденоскопия, быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов, уреазный дыхательный тест с ¹³С-мочевинной. Статистическая обработка выполнена в программной среде R. Результаты исследования показали общую эффективность эрадикационной терапии 86,6%. Наилучшие результаты продемонстрировали схемы с левофлоксацином (96,7%), особенно комбинация левофлоксацина с фуразолидоном (100% эффективность). Установлено положительное влияние двойной дозы эзомепразола (95,1% эффективности) и препарата альфа-глутамил-триптофан (95,2% эффективности). Применение пробиотиков не показало статистически значимого влияния на результат. Выявлено снижение эффективности классической схемы с амоксициллином и кларитромицином до 85,2%, что может быть связано с массовой антибиотикотерапией при COVID-19. Практическая значимость работы заключается в определении наиболее эффективных схем эрадикационной терапии для региона и выявлении факторов, повышающих успешность лечения. Результаты могут быть использованы для оптимизации подходов к терапии *H. pylori*-инфекции.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; эрадикация; антибиотикорезистентность; квадротерапия; ингибиторы протонной помпы; альфа-глутамил-триптофан; Северо-Западный регион

Для цитирования: Тряпицын А. В., Алексеева К. А., Краснов А. А., Заплутанов В. А. Эффективность различных схем антибактериальной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов Северо-Западного Федерального округа, и влияющие на неё факторы. Антибиотики и химиотерапия. 2026; 71 (3–4): 36–42. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-36-42>. EDN: MCPQAX.

The Effectiveness of Various Antibacterial Therapy Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication in Patients in the Northwestern Federal District, and Factors Influencing It

✉ ALEKSANDR V. TRYAPITSYN¹, KSENIYA A. ALEKSEEVA²,
ALEKSEY A. KRASNOV³, VASILIIY A. ZAPLUTANOV⁴

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

The relevance of the study is determined by the high prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Russia (50–80% of the population) and the growing problem of antibiotic resistance, which requires constant monitoring of the effectiveness of

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: tryapitsin@gmail.com



✉ Correspondence to:
E-mail: tryapitsin@gmail.com



EDN: MCPQAX

various eradication therapy regimens. *The aim of the study* was to evaluate the effectiveness of various antibacterial therapy regimens for *H. pylori* eradication in patients of the North-Western Federal District, as well as to identify factors influencing the success of the treatment. *Material and methods.* A retrospective analysis of 201 medical histories of patients with *H. pylori*-associated diseases was conducted. The following methods were used: video gastroduodenoscopy, rapid urease test, histological biopsy specimens, and ^{13}C -urea breath test. Statistical processing was performed using the R software environment. *The study results* showed an 86.6% overall eradication therapy effectiveness. The best results were demonstrated by regimens containing levofloxacin (96.7%), with the combination of levofloxacin and furazolidone showing 100% effectiveness. A positive impact was observed with double-dose esomeprazole (95.1% effectiveness) and alpha-glutamyl-tryptophan (95.2% effectiveness). Probiotic use did not show statistically significant influence on the outcome. A decrease in the effectiveness of the classical regimen with amoxicillin and clarithromycin to 85.2% was revealed, which may be associated with widespread antibiotic therapy during COVID-19. The practical significance of this study lies in determining the most effective eradication therapy regimens for the region, as well as identifying factors that enhance treatment success. The results can be used to optimize approaches to *H. pylori* infection therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*; eradication; antibiotic resistance; quadruple therapy; proton pump inhibitors; alpha-glutamyl-tryptophan; North-Western region

For citation: Tryapitsyn AV, Alekseeva KA, Krasnov AA, Zaplutanov VA. The effectiveness of various antibacterial therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication in patients in the Northwestern Federal District, and factors influencing it. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 36–42. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-36-42>. EDN: MCPQAX. (in Russ.)

Актуальность

Helicobacter pylori — это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии. Они заселяют слизистую оболочку желудка, образуя биоплёнку и вызывая в дальнейшем заболевания органов желудочно-кишечного тракта [1]. Инфекция является наиболее социально значимым хроническим заболеванием человека. Клинические проявления варьируются от бессимптомного гастрита до язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, различных форм рака желудка, В-клеточной лимфомы (MALT-лимфома) [2–4]. Наибольшая распространённость наблюдается в странах третьего мира, вплоть до 80–90% среди населения. Страны Западной Европы и Северной Америки, демонстрируют более низкие показатели — от 20 до 40% [5]. В Российской Федерации от гастрита страдает от 50 до 80% населения, в зависимости от региона и метода диагностики, при этом 85% из них — *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит [6, 7].

Первые международные рекомендации по лечению инфекции включали в себя проведение эрадикационной терапии, состоящей из ингибитора протонной помпы (ИПП) и комбинации антибиотиков амоксициллина и кларитромицина, курс приёма препаратов составлял от 7 до 10 дней, при этом отмечалось, что важно отслеживать региональную резистентность бактерии к кларитромицину, она не должна превышать 10% [8]. После проведения второго Маастрихтского консенсуса было предложено ввести в качестве терапии первой линии сочетание кларитромицина и метронидазола [9]. Данная комбинация антибиотиков продемонстрировала эрадикационную эффективность на 20% больше, при включении в терапию ИПП. Но последующие исследования показали, что во многих странах достаточно высокая резистентность бактерии к метронидазолу, поэтому пре-

паратами выбора остались амоксициллин и кларитромицин, при этом длительность антибиотикотерапии решено было продлить до 14 дней [10].

В настоящее время в состав эрадикационной терапии входят ИПП, препараты, содержащие висмут, и комбинация из двух антибактериальных средств. В качестве терапии первой линии назначают амоксициллин и кларитромицин, в случае непереносимости или антибиотикорезистентности их заменяют на схему с метронидазолом и тетрациклином. Примечательно, что уровень допустимой чувствительности кларитромицина уменьшился до 85% [11]. Схемы, содержащие левофлоксацин, относят к терапии второй линии и применяются в случае неэффективности первичного лечения [12].

Во время проведения консенсуса «Маастрихт VI» ведущими экспертами было подчёркнуто, что в условиях пандемии COVID-19 качество обследования пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта снизилось, в частности реже стал использоваться уреазный дыхательный тест на инфекцию *H. pylori* [13]. Помимо этого, для лечения внебольничной пневмонии, как осложнения коронавирусной инфекции, используются амоксициллин, левофлоксацин и кларитромицин, применяемые в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* [14], что могло сказаться на уменьшении эффективности лечения традиционными схемами.

В последних рекомендациях по лечению инфекции также приведены факторы, помимо антибиотикорезистентности, влияющие на успешность эрадикации. Так, например, препараты, содержащие висмута калия дицитрат, обладают бактерицидным действием против *H. pylori*, за счёт ингибирования бактериальной адгезии к стенке желудка и синтеза АТФ, а более высокие дозы ингибиторов протонной помпы потенциально могут увеличить вероятность выведения бактерии [11].

Однако данные положения составлены без учёта возможной региональной резистентности к антибиотикам, в частности, одной из рекомендаций к назначению схем, содержащих кларитромицин, является обязательное генетическое тестирование на чувствительность. В случае невозможности его проведения рекомендуется опираться на общую резистентность к кларитромицину в своём регионе, допустимый уровень которой составляет до 15% [11]. В связи с постоянно меняющейся резистентностью инфекции к традиционным схемам лечения, а также широким распространением антибактериальной терапии в связи с лечением осложнений COVID-19 эти данные нуждаются в постоянной актуализации.

Основной проблемой является снижение эффективности схем терапии, что связано с ростом устойчивости к антибиотикам у штаммов *H. pylori* [15, 16]. Антибиотикорезистентность у бактерии в основном возникает в результате генетических мутаций *de novo*, которые нарушают активность антибиотиков, изменяют мишень препарата, либо ингибируют активацию препарата в клетках [17]. Резистентность к кларитромицину в основном обусловлена мутациями в гене 23S рРНК [18, 19]. Точечные мутации в гене гиразы *gyrA* изменяют мишень левофлоксацина, тем самым вызывая к нему устойчивость [20]. Однако с помощью точных тестов ПЦР или секвенирования резистентность к фторхинолону можно быстро спрогнозировать и выбрать другой препарат. Мутации в гене 16S рРНК вызывают толерантность бактерии к тетрациклину, а к рифампицину — мутации в гене РНК-полимеразы [18].

Один из факторов патогенности *H. pylori* является муциназа, которая разрушает слизь на внутренней оболочке желудка. Посредством этого фермента, бактерии удаётся адгезироваться на клетках эпителия, проникать в субэпителиальный слой с образованием там вакуолей [21]. Подобный механизм напрямую влияет на эффективность эрадикации, поэтому назначение препаратов с цитопротективным эффектом может положительно отразиться на лечении.

Альфа-глутамил-триптофан (Регастим Гастро в форме порошка для приготовления геля для приёма внутрь, АО «МБНПК «Цитомед», Россия) — синтетический дипептид отечественной разработки обладает восстановительным действием, оказывает противовоспалительный эффект и обволакивает слизистую оболочку желудка. Также способствует снижению эозинофильных гранулоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, появляющихся в воспалённой слизистой оболочке желудка. Альфа-глутамил-триптофан применяется у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, после проведения эрадикационной терапии [12]. Опыт применения препарата у

больных с перенесённой инфекцией показал, что на фоне лечения у пациентов, помимо хорошей динамики восстановления слизистой оболочки желудка, быстрее снижается титр антител класса IgG *H. pylori*, что может быть связано с до конца не изученными механизмами клеточного иммунитета, которые отвечают за резистентность слизистой оболочки желудка к микроорганизму.

Цель исследования — сравнение эффективности различных схем антибактериальной терапии при эрадикации *H. pylori* у пациентов Северо-Западного Федерального округа и анализ влияющих на неё факторов.

Материал и методы

Ретроспективно были отобраны истории болезни 201 пациента, жителей Северо-Западного федерального округа, у которых были выявлены различные формы *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка в период с 2015 по 2025 гг. Для диагностики инфекции использовались видеогастродуоденоскопия высокого разрешения, быстрый уреазный гистохимический тест, оценка гистологического исследования биоптатов и уреазный дыхательный тест с ¹³C-мочевинной. У одного пациента, как правило использовалось не менее 2 различных тестов. У всех пациентов была проанализирована схема эрадикации, включая комбинацию антибиотиков, дозировку ИПП, приём пробиотиков и сопутствующая терапия. У всех пациентов применялась квадритерапия с висмутом и двумя антибактериальными препаратами в зависимости от линии терапии и индивидуальной переносимости, а также анамнеза употребления антибиотиков и ИПП. ИПП применялись как в стандартной, так и в двойной дозировке. Антибактериальные препараты применялись в стандартных рекомендованных дозировках для взрослых. Отдельно в составе группы анализировали случаи, когда основная терапия сопровождалась приёмом пробиотиков. В анализ был включён 21 пациент с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка, которым после эрадикации для восстановления назначался препарат альфа-глутамил-триптофан (Регастим Гастро в форме порошка для приготовления геля для приёма внутрь, АО «МБНПК «Цитомед», Россия). Они получали 2 курса лечения продолжительностью по 4 нед. с интервалом 10–14 дней.

Статистический анализ данных проведён с использованием программного обеспечения R v. 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, международный проект) в среде разработки R Studio v.2023.09.1+494 (Posit PBC, США). Для расчётов использованы пакеты: stats (базовый), epiR, PropCIs, gmodels. Для анализа данных эффективности антибактериальной терапии в исследовании производился расчёт эффективности и 95% доверительного интервала; использовался метод Агрести-Коулу. Для оценки достоверности различия между группами использовался точный критерий Фишера, наиболее подходящий для анализа небольших частот событий в группах.

Результаты исследования

Для оценки эффективности эрадикационной терапии отбирались пациенты, получавшие следующие схемы лечения: амоксициллин и кларитромицин, амоксициллин и метронидазол, амоксициллин и левофлоксацин, левофлоксацин и фуразолидон, амоксициллин и нифурател, метронидазол и тетрациклин, последовательная схема

Таблица 1. Эффективность схем эрадикационной терапии

Table 1. The effectiveness of eradication therapy regimens

Схема терапии	n	Вылечено	Эффективность, % (95% ДИ)
AMC+CLR	110	94	85,2% (74,3–92,0%)
AMC+METR	10	9	90,0% (52,9–97,8%)
AMC+LFX	11	10	91,7% (51,0–100,0%)
LFX+FUR	20	20	100,0% (82,2–100,0%)
AMC+NIF	27	24	88,9% (64,0–94,8%)
METR+TETR	5	4	80,0% (46,8–95,9%)
AMC+CLR (10+5)	10	8	80,0% (56,5–93,5%)
Все случаи	201	174	86,6 (81,12 % до 90,64%)

Примечание. AMC — амоксициллин; CLR — кларитромицин; METR — метронидазол; LFX — левофлоксацин; FUR — фуразолидон; NIF — нифурател; TETR — тетрациклин.

Note. AMC — amoxicillin; CLR — clarithromycin; METR — metronidazole; LFX — levofloxacin; FUR — furazolidone; NIF — nifuratel; TETR — tetracycline.

Таблица 2. Влияние дозировки ИПП, пробиотиков и гастропротекторов в схемах лечения

Table 2. The effect of PPIs, probiotics, and gastroprotectors on treatment regimens

Лечение	n	Вылечено	Эффективность, % (95% ДИ)
Эзомепразол 80	41	39	95,1% (90,49–99,75%)
ИПП 80 мг/сут	47	43	91,5% (83,09–99,89%)
ИПП 40 мг/сут	154	131	85,1% (79,6–90,6%)
Пробиотики	51	46	90,2% (81,43–98,97%)
Регастим гастро	21	20	95,2% (82,74–100%)
Без регастим гастро	180	154	85,6% (79,62–90,00%)

приёма 10 дней амоксициллин + 5 дней кларитромицин. Результаты приведены в табл. 1. Схемы, содержащие левофлоксацин, продемонстрировали 96,7% эффективность в рамках данного исследования, при этом абсолютную надёжность продемонстрировало сочетание левофлоксацина и фуразолидона — 20 случаев из 20.

В группе получавших дополнительно к основной терапии пробиотик, излечение наблюдалось в 90,2% (95% ДИ 81,43–98,97%) случаев, в свою очередь в контрольной группе эффективность составила 84,8% (95% ДИ 73,83–89,97%). Отношение шансов ($OR = 1,753$, $p = 0,473$, $> 0,05$), таким образом, статистически значимого влияния пробиотиков на эффективность эрадикационной терапии не обнаружено.

У пациентов, получавших ИПП в дозировке 80 мг/сут, частота эрадикации составляла 91,5%. В свою очередь в группе с дозировкой 40 мг/сут она была 85%. При анализе группы, принимавшей 80 мг в сутки препаратов ИПП, было установлено, что большая часть неэффективных случаев эрадикации пришлось на применения омепразола и пантопрозола. Отдельный анализ схем, где пациенты получали только 80 мг/сут эзомепразола, показал эффективность эрадикации 95,1% с достоверной разницей в сравнении с основной группой (табл. 2) — $OR = 2,4$ ($p = 0,048$, $< 0,05$).

Помимо, применяемого во всех схемах висмута трикалия дицитрата, при лечении пациентов применялся гастропротектор альфа-глутамил-триптофан. Эффективность схем лечения при его использовании составила 95,2% (95% ДИ

82,74–100%) случаев, при отсутствии — 85,6% (95% ДИ 79,75–89,25%). $OR = 3,35$ ($p = 0,016$, $< 0,05$). Вероятность успешной эрадикации достоверно выше при применении препарата.

Обсуждение результатов

Общая эффективность всех схем эрадикации составила 86,6 % случаев. Как в европейских, так и в российских рекомендациях указана минимально приемлемая цифра 90%, которой не удалось достичь, по данным нашего анализа [22, 23]. При этом в 191 случаях из 201 назначалась 14-дневная схема с двумя антибиотиками, стандартной или двойной дозой ИПП, с усилением препаратом висмута трикалия дицитрата. В оставшихся 10 случаях применялась последовательная схема, однако результат этого лечения не повлиял на конечную эффективность. Необходимо отметить, что в настоящий момент последовательные схемы не применяются, а их назначения относятся к 2015 г., когда они упоминались в актуальных рекомендациях по лечению (см. табл. 1).

Большая часть схем лечения (110 из 201) включала классическую комбинацию антибиотиков амоксициллина и кларитромицина, и они показали наименьшую эффективность 85,2%, что также является меньше ранее полученных данных как в России, так и за рубежом [22, 23]. Получение такого результата, возможно связано с тем, что в анализ вошло много пациентов получавших лечение после 2022 г., когда антибиотики массово применялись в схемах для лечения

осложнений COVID-19 и связанную с этим возможную резистентность.

Хорошую эффективность продемонстрировали схемы лечения, содержащие комбинацию антибиотиков амоксициллина и нифуратела — 88,9%. Данные о применении нифуратела в схемах эрадикации ограничены [24]. В действующих клинических рекомендациях данный препарат отсутствует, однако лечение инфекции *H. pylori* прописано в инструкции по его применению, также он указан в стандарте первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 г. № 659н). При субъективном клиническом анализе данные схемы хорошо переносятся пациентами и могут быть рекомендованы по клиническим показаниям. Анализируемая нами выборка была небольшой и нуждается в расширении для лучшего анализа, однако цифры эффективности оказались сопоставимы с результатами других авторов [24].

Фуросолидон использовался в эмпирических схемах лечения язвенной болезни ещё до открытия инфекции *H. pylori* [25]. Во многих развитых странах препарат не доступен, и данные о его эффективности отсутствуют. Анализ эмпирических схем, назначаемых в России, показал эффективность некоторых из них до 100%, что полностью согласуется с нашими результатами [25]. Существовавшие ранее данные о канцерогенности препарата, которые послужили поводом к отказу от его применения в некоторых странах, в итоге не нашли подтверждений в исследованиях, проведённых Всемирной организацией здравоохранения. Все пациенты, проходящие лечение использовали дозу 200 мг/сут в течение 14 дней, при этом наиболее частая из описанных в литературе схем включает 400 мг/сут.

Левифлоксацин рекомендован в использовании схем второй линии эрадикации как в европейских, так и в российских рекомендациях [11, 23]. В наших группах препарат использовался в двух сочетаниях с амоксициллином и фуросолидоном. Если анализировать обе схемы, содержащие левифлоксацин, то их эффективность была достоверно выше, чем во всех остальных выборках — 96,9 против 84,6% (OR=5,64; $p=0,032$, $<0,05$).

Анализ схем в которых применялись пробиотики хоть и показал более высокие цифры эффективности эрадикационной терапии, однако разница с остальной группой не была достоверна — 90,2 против 84,4% (OR=1,65; $p=0,47$, $>0,05$). В схемах применялись различные моно- и полиштаммы пробиотиков в отношении которых существуют данные о доказанной клинической эффективности в отношении эрадикации. В исследованиях, посвящённых действию этой группы препаратов, авторы подчёркивают, что

повышение эффективности лечения связано с снижением побочных эффектов и, как следствие, большей приверженностью к лечению [11, 23].

Применение двойных доз ИПП упоминается в качестве усиления эффективности эрадикации *H. pylori* как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях. На нашем рынке существуют три препарата в удвоенных дозировках, которые рекомендованы для эрадикации *H. pylori*: омепразол, эзомепразол и пантопразол [11, 23]. Анализ группы, в которой применялись повышенные дозы ИПП показал, что разница в эффективности лечения хоть и была выше, но не являлась достоверной — 91,5% против 85,1% (OR=1,89; $p=0,176$, $>0,05$). Детальный анализ внутри группы с повышенной дозой ИПП показал, что большая часть из них принимала эзомепразол, в то время как существенная часть неэффективного лечения пришлось на применение омепразола и пантопразола. Повторный анализ группы, включавшей только повышенную дозу эзомепразол 80 мг в сутки, показал достоверную разницу в эффективности лечения с остальными пациентами — 95,1 против 85,1% (OR=3,42; $p=0,048$, $<0,05$). При этом на основании данного анализа нельзя утверждать, что схемы содержавшие двойные дозы омепразола или пантопразола были менее эффективны из-за малого количества таких случаев наблюдения (см. табл. 2).

Альфа-глутамил-триптофан назначался пациентам с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом по прямым показаниям и не был непосредственно включён в схемы эрадикации. Его приём осуществлялся уже после завершения антибактериальной терапии. Сроки лечения составили 8 нед. (2 срока по 4 нед. с интервалом в 10–14 дней). При этом схемы антибактериальной терапии выбирались вне зависимости от необходимости его приёма и чаще всего включали амоксициллин, кларитромицин, левифлоксацин и нифурател. В лечении назначались как стандартные так и удвоенные дозы препаратов ИПП. Некоторым из больных были выписаны пробиотики, однако ввиду малой выборки деление по данному критерию не происходило. Анализ применения альфа-глутамил-триптофана показал, что схемы, где он присутствовал, были достоверно более эффективны в сравнение с остальной группой — 95,2% против 85,6% (OR=3,38; $p=0,016$, $<0,05$) (см. табл. 2). В клинических исследованиях препарат продемонстрировал свойство стимулировать восстановление слизистой оболочки желудка, а пациенты, получавшие лечение, демонстрировали достоверно более хорошую динамику снижения титра антител к *Helicobacter pylori* [26]. Сочетание этих фактов с нашими данными, по-видимому, свидетельствует о том, что препарат способен активировать местные факторы гуморального имму-

нитета слизистой оболочки желудка (СОЖ), которые усиливают её резистентность к микроорганизму, что повышает эффективность лечения. Также положительным моментом является то, что приём препарата не требует его сочетания с основной терапией и не усложняет многокомпонентные схемы эрадикации.

Заключение

Проблема антибиотикорезистентности инфекции *H. pylori* не становится менее актуальной день ото дня. Некорректность лечения может приводить к формированию мультирезистентных опасных штаммов. В клинической практике важно назначать эрадикационную терапию, обеспечивающую полное искоренение инфекции, с целью избежания негативных отдалённых последствий, приводящих к ухудшению качества и продолжительности жизни населения. Поскольку распространённость заболевания достаточно высокая, необходимо регулярно отслеживать эффективность эрадикационной терапии в регионах Российской Федерации.

Проведённое нами исследование выявило некоторые региональные отличительные особенности эффективности различных схем лече-

ния. С учётом накапливающихся данных о эффективности в схемах лечения фуразолидона, перед сообществом экспертов в ближайшее время должен встать вопрос о возможности включения его в клинические рекомендации по лечению инфекции *Helicobacter pylori* в качестве препарата выбора. Позиция по приёму левофлоксацина и нифуратела в настоящее время достаточно чётко сформулирована и не нуждается в существенной коррекции.

Базовая схема, включающая амоксициллин и кларитромицин, по нашему мнению, должна быть усилена в том числе и с учётом региональной чувствительности к препаратам. При этом повышение дозировки ИПП не всегда может являться оптимальным выбором с учётом возможных побочных явлений, и в особенности у пациентов с выраженной атрофией в сочетании с гипоацидным состоянием. Добавление к лечению препарата альфа-лутамил-триптофан может стать существенным подспорьем в повышении эффективности антибактериальной терапии, в особенности при терапии первой линии у пациентов с атрофией СОЖ, а сочетание нескольких факторов, повышающих вероятность эрадикации, может гарантировать близкую к абсолютной эффективность лечения.

Литература/References

1. Yuan L, Yang C, Han Y, Tu H. Beyond antibiotics: Probiotics as a promising ally against *Helicobacter pylori*. Front Pharmacol. 2025; 16: 1620870. doi: 10.3389/fphar.2025.1620870.
2. Hu J, Tian X, Wei T, Wu H, Lu J, Lyu M, Wang S. Anti-*Helicobacter pylori* activity of a *Lactobacillus* sp. PW-7 exopolysaccharide. Foods. 2021; 10 (10): 2453. doi: 10.3390/foods10102453.
3. Ji J, Yang H. In vitro effects of *Lactobacillus plantarum* LN66 and antibiotics used alone or in combination on *Helicobacter pylori* mature biofilm. Microorganisms. 2021; 9 (2): 424. doi: 10.3390/microorganisms9020424.
4. Yang H, Lin Y, Ma Y, Li Ji, Li Ju, Huo Z, et al. Screening probiotics for anti-*Helicobacter pylori* and investigating the effect of probiotics on patients with *Helicobacter pylori* infection. Foods. 2024; 13 (12): 1851. doi: 10.3390/foods13121851.
5. Mégraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013; 62 (1): 34–42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
6. Тряпичин А. В., Мальков В. А., Гасанов Э. М., Беляков И. А. Хронический гастрит и предраковые заболевания желудка: есть ли шанс на правильный диагноз? Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2021; 13 (1): 85–102. [Tryapitsyn AV, Malkov VA, Gasanov EM, Belyakov IA. Khronicheskij gastrit i predrakovye zabolevaniya zheludka: est li shans na pravilnyj diagnoz? Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2021; 13 (1): 85–102. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17816/mechnikov60431.
7. Бордин Д. С., Кузнецова Е. С., Стаувер Е. Е., Никольская К. А., Чеботарева М. В., Войнован И. Н., Нейсова Н. А. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 гг.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 260–267. [Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, Nikol'skaya KA, Chebotareva MV, Voynovan IN, Neyasova NA. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. Russian Medical Inquiry. 2024; 8 (5): 260–267 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-5-3. EDN BHKWHO.
8. Поздеева А. О. Б. Поздеев О. К., Гуляев П. Е., Валеева Ю. В., Савинова А. Н. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (6): 1037–1049. [Pozdeeva AO. Pozdeev OK, Gulyaev PE, Valeeva YuV, Savinova AN. Sovremennoe razvitiye skhem eradikatsii *Helicobacter pylori*. Zhurnal Infekcii i Immunitet. 2021; 11 (6): 1037–1049. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15789/2220-7619-CDO-1679.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol Ther. 2002; 16 (2): 167–180. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x.
10. Muttiah B, Wahid W, Sukri A, Hanafiah A. Towards effective *Helicobacter pylori* eradication: emerging therapies in the wake of antibiotic resistance. Int J Mol Sci. 2025; 26 (13): 6064. doi: 10.3390/ijms26136064.
11. Malfertheiner P, Mégraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 71 (9): 1724–1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
12. Лазебник Л. Б., Дехнич Н. Н., Ситкин С. И., Атрушевич В. Г., Авалуева Е. Б. и др. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 12: 49–145. [Lazebnik LB, Dekhnich NN, Sitkin SI, Atrushevich VG, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2024; (12): 49–145. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145.
13. Шептулин А. А. Основные положения согласительного совещания «Мaaстрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (5): 70–74. [Sheptulin AA. The Main Statements of the Consensus «Maastricht-VI» (2022) on the Diagnostics and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022; 32 (5): 70–74. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-70-74.
14. Костенко Н. А., Камкин Е. Г., Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Баранов А. А., Баранова Н. Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-n Co V). 2020; 51. [Kostenko NA, Kamkin EG, Avdeev SN, Adamyan LV, Baranov AA, Baranova NN, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (2019-n Co V). 2020; 51. (In Russ.)].

15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Фоменко А.К., Подпорин М.С., Лямина С.В., Заборовский А.В. и др. Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве. Терапевтический архив. 2025; 97 (2):163–168. [Maev IV, Andreev DN, Fomenko AK, Podporin MS, Lyamina SV, Zaborovsky AV, et al. Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow. Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.). 2025; 97 (2):163–168. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203193>.
16. Srisuphanunt M, Wilairatana P, Kooltheat N, Duabchan T, Katzenmeier G, Rose JB. Molecular mechanisms of antibiotic resistance and novel treatment strategies for *Helicobacter pylori* infections. Trop Med Infect Dis. 2023; 8 (3): 163. doi: 10.3390/tropicalmed8030163.
17. Hasanuzzaman M, Bang CS, Gong EJ. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: mechanisms and clinical implications. J Korean Med Sci. 2024; 39 (4): e44. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e44.
18. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem. Helicobacter. 2016; 21 (5): 349–363. doi: 10.1111/hel.12299.
19. Jin Q-Y, Torres RC, Yang C, He L-H, Liu Z-C, Li W-Q, et al. Population structure of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance-associated variants in a high-risk area of gastric cancer. J Clin Microbiol. 2025; 63 (5): e00033–25. doi: 10.1128/jcm.00033-25.
20. Miftahussurur M, Shrestha PK, Subsomwong P, Sharma RP, Yamaoka Y. Emerging *Helicobacter pylori* levofloxacin resistance and novel genetic mutation in Nepal. BMC Microbiol. 2016; 16 (1): 256. doi: 10.1186/s12866-016-0873-6.
21. Тряпишко А. А., Дехнич Н. Н. Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (2): 142–149. [Tryapishko AA, Dekhnich NN. Kombinatsiya gastroprotektorov i probiotikov v eradikatsii infektsii *H. pylori*: rezultaty randomizirovannogo sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniya. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2023; 25 (2): 142–149. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2023.2.142-149>.
22. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18 (1): 89–98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.
23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–70. [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YK, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2018; 28 (1): 55–70 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
24. Дехнич Н. Н., Тряпишко А. А., Трушин И. В., и др. Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 2: 119–117. [Dekhnich NN, Tryapishko AA, Trushin IV, et al. Nifuratel v eradikatsii infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh: rezultaty randomizirovannogo, sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniya. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2020; 2: 119–117. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.119-127>.
25. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С., Зайцев О.В., Абдулхаков Р.А., Бакулина Н.В. и др. от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg. Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с фуразолидоном в России: результаты Европейского регистра по лечению *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). Терапевтический архив. 2023; 95 (2): 120–129. [Bordin DS, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaytsev OV, Abdulkhakov RA, Bakulina NV, et al. JP on behalf of the Hp-EuReg investigators. Effectiveness of empirical *Helicobacter pylori* eradication therapy with furazolidone In Russia: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.). (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202107>.
26. Барышников Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Калинина Е.Ю., Крылова Ю.С., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрятина В.А. Стимулятор репарации альфа-глутамил-триптофан в комплексной терапии хронического атрофического гастрита: результаты гистологического исследования. Архив патологии. 2023; 85 (3): 54–63. [Baryshnikova NV, Uspensky YuP, Fominykh YuA, Kalinina EYu, Krylova YuS, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Repair stimulator alpha-glutamyl-tryptophan in the complex therapy of chronic atrophic gastritis: results of histological examination. Archive of Pathology = Arkhiv Patologii. 2023; 85 (3): 54–63. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/patol20238503154>.

Поступила / Received 25.02.2026

Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Информация об авторах

Тряпицын Александр Валерьевич — к. м. н., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-9061-3566. eLIBRARY SPIN: 3773-2304

Алексеева Ксения Алексеевна — Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-8363-1292

Краснов Алексей Александрович — д. м. н., доцент Кафедры медико-валеологических дисциплин Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» (РГПУ им. А. И. Герцена) Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8732-6390

Заплутанов Василий Андреевич — научный сотрудник, Лаборатория фармакологии пептидов Автономной некоммерческой организации научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0001-5294-6533. Researcher ID: F-1215-2015. eLIBRARY SPIN-код: 6067-5480. Scopus Author ID: 55312771400

About the authors

Aleksandr V. Tryapitsyn — Ph. D. in Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-9061-3566. eLIBRARY SPIN: 3773-2304

Kseniya A. Alekseyeva — Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-8363-1292

Aleksey A. Krasnov — D.Sc. in Medicine, Associate Professor at the Department of Medical and Valeological Disciplines, Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8732-6390

Vasily A. Zaplutanov — Researcher, Laboratory of Peptide Pharmacology, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5294-6533. Researcher ID: F-1215-2015. eLIBRARY SPIN: 6067-5480. Scopus Author ID: 55312771400

Стратегия лечения больных со стенозом выходного отдела желудка в многопрофильном стационаре

✉ А. В. КЛИМАСHEВИЧ¹, А. А. КАРПОВ¹, Н. Ю. СОКОЛОВ¹, Я. Е. ФЕОКТИСТОВ¹,
В. М. КУЛУШЕВ¹, М. Ю. ЮДИН¹, Д. С. БОЧАНИКОВ¹, А. А. КОЛОТИЛЬЩИКОВ¹,
К. И. КУРБАЙТАЕВ¹, Р. У. САЛТЫМУРАДОВ¹, М. А. КЛИМАСHEВИЧ²

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им С. П. Боткина», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Стеноз выходного отдела желудка является одним из наиболее частых и тяжёлых осложнений рака желудка, существенно ограничивающим возможность проведения противоопухолевой терапии и ухудшающим прогноз заболевания, развивается у 15–30% пациентов. Согласно данным современных исследований, медиана общей выживаемости при паллиативном лечении пациентов с обструкцией желудка составляет от 3 до 6 мес. после стентирования и от 6 до 12 мес. после хирургического обходного анастомоза. **Цель** — оценить результаты лечения пациентов со стенозом выходного отдела желудка с учётом: сроков начала химиотерапии, сроков восстановления энтерального питания, длительности госпитализации, частоты осложнений, частоты повторных вмешательств, общей выживаемости пациентов. **Материал и методы.** В представленном исследовании проведён ретроспективный, одноцентровый анализ. В исследование было включено 183 пациента. В отличие от ряда работ, оценка эффективности лечения включала не только сроки начала химиотерапии, но и сроки восстановления энтерального питания, длительность госпитализации, частоту осложнений, необходимость повторных вмешательств и показатели общей выживаемости. **Результаты.** Большинство пациентов (58,47%) поступали с IV стадией заболевания. После эндоскопического стентирования восстановление приёма пищи происходило наиболее быстро — в среднем на 1–3 сутки, при этом большинство пациентов могли принимать жидкую и мягкую пищу уже в первые дни после вмешательства. Самые ранние сроки начала химиотерапии наблюдались у пациентов после выполнения радикальной операции — 25,2 дня. Кратчайшие сроки госпитализации отмечались также у больных перенёвших стентирование и составили 5–7 сут. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют, что несмотря на использование современных методов лечения, сохраняется высокая доля поздних стадий заболевания и необходимость дальнейшей оптимизации лечебной тактики.

Ключевые слова: рак желудка; стеноз выходного отдела желудка; стентирование; гастрозентеростомия; паллиативная хирургия; выживаемость: химиотерапия

Для цитирования: Климашевич А. В., Карпов А. А., Соколов Н. Ю., Феоктистов Я. Е., Кулушев В. М., Юдин М. Ю., Бочаников Д. С., Колотильщиков А. А., Курбайтаев К. И., Салтымуратов Р. У., Климашевич М. А. Стратегия лечения больных со стенозом выходного отдела желудка в многопрофильном стационаре. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 43–47. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-43-47>. EDN: ENMBBJ.

Treatment Strategy in Patients with Gastric Outlet Stenosis at the Multidisciplinary Center

✉ ALEXSANDR V. KLIMASHEVICH¹, ALEXEI A. KARPOV¹,
NIKOLAY YU. SOKOLOV¹, YAROSLAV E. FEOKTISTOV¹,
VADIM M. KULUSHEV¹, MAKSYM YU. YUDIN¹, DMITRI S. BOCHANIKOV¹,
ANDREI A. KOLOTILSHCHIKOV¹, KURBANMAGOMED I. KURBAITAEV¹,
RAZANBEK U. SALT YMURADOV¹, MIHAIL A. KLIMASHEVICH²

¹ Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Gastric outlet stenosis is one of the most frequent and severe complications of gastric cancer; it significantly limits the possibility of antitumor therapy and worsens the prognosis of the disease. Gastric outlet stenosis

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: klimashevich78@mail.ru



EDN: ENMBBJ

✉ Correspondence to:
E-mail: klimashevich78@mail.ru



develops in 15–30% of patients with distal forms of gastric cancer. According to current research, the median overall survival in palliative care for patients with gastric obstruction ranges from 3 to 6 months after stenting and from 6 to 12 months after surgical bypass anastomosis. *The aim of the study* was to evaluate the results of treatment of patients with gastric outlet stenosis, taking into account: the timing of the start of chemotherapy, the timing of recovery of enteral nutrition, the duration of hospitalization, the frequency of complications, the frequency of repeated interventions, and overall patient survival. *Materials and methods.* A retrospective, single-sample study was conducted. The study included 183 patients. Unlike a number of studies, the evaluation of treatment effectiveness included not only the timing of the start of chemotherapy, but also the timing of recovery of enteral nutrition, the duration of hospitalization, the frequency of complications, the need for repeated interventions, and overall survival rates. *Results.* The majority of patients (58.47%) were admitted with stage IV cancer. After endoscopic stenting, the resumption of oral food intake occurred most quickly — on average within 1–3 days, while most patients could take liquid and soft food in the first days after the intervention. The earliest time to start chemotherapy was observed in patients after performing radical surgery — 25.2 days. The shortest period of hospitalization was also observed in patients who underwent stenting and amounted to 5–7 days. *Conclusion.* The results obtained demonstrate that despite the use of modern treatment methods, there is still a high proportion of late-stage cases of the disease and the need for further optimization of treatment tactics.

Keywords: gastric cancer; gastric outlet stenosis; stenting; gastroenterostomy; palliative surgery; survival; chemotherapy

For citation: Klimashevich AV, Karpov AA, SOKOLOV NYu, Feoktistov YaE, Kulushev VM, Yudin MYu, Bochanikov DS, Kolotilshchikov AA, Kurbaitaev KI, Saltymuradov RU, Klimashevich MA. Treatment strategy in patients with gastric outlet stenosis at the multidisciplinary center. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 43–47. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-43-47>. EDN: ENMBBJ.

Введение

По данным глобального анализа, ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака желудка и около 770 тыс. смертей, что делает его одной из ведущих причин онкологической смертности [1]. В Российской Федерации доля пациентов, диагностируемых на IV стадии, достигает 50–60% [2]. Рак желудка остаётся одной из актуальных проблем современной онкологии. По данным литературы [3], рак желудка характеризуется высокой летальностью, что во многом связано с поздней диагностикой заболевания. Стеноз выходного отдела развивается у 15–30% пациентов с дистальными формами рака желудка и сопровождается выраженными нарушениями питания, водно-электролитного баланса и невозможностью раннего начала химиотерапии [4, 5]. Клиническими проявлениями данного осложнения являются: рвота, снижение массы тела, гипопроteinемия и водно-электролитные нарушения. Современные подходы лечения стеноза выходного отдела желудка включают эндоскопическое стентирование, гастрозентеростомию, а также комбинированные методы лечения.

Согласно рекомендациям «National Comprehensive Cancer Network» (NCCN) [6] и японским клиническим рекомендациям JGCA «Japanese Gastric Cancer Association» [7], выбор метода лечения должен основываться на общем состоянии пациента, стадии заболевания и прогнозируемой продолжительности жизни. Метаанализы показывают, что стентирование выходного отдела желудка позволяет быстрее восстановить проходимость желудка и сократить сроки госпитализации, однако сопровождается более высокой частотой повторных вмешательств [4]. В то же время

гастрозентеростомию обеспечивает более длительный эффект и может ассоциироваться с лучшими показателями выживаемости [8, 9].

Цель исследования — оценить результаты лечения пациентов со стенозом выходного отдела желудка с учётом:

- сроков начала химиотерапии;
- сроков восстановления энтерального питания;
- длительности госпитализации;
- частоты осложнений;
- частоты повторных вмешательств;
- общей выживаемости пациентов.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В анализ включены 183 пациента с злокачественными новообразованиями желудка, осложнёнными стенозом выходного отдела, проходившие лечение в ММНҚ им. С. П. Боткина. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания представлены на рис. 1.

Так, с I стадией заболевания было 5 пациентов (2,73%), со II стадией — 40 человек (21,86%), с III стадией — 31 (16,94%), с IV стадией — 107 человек (58,47%).

Наиболее частым выбором лечения при стенозе выходного отдела желудка при злокачественных образованиях являлось стентирование выходного отдела желудка (рис. 2).

В 112 случаях было выполнено стентирование желудка (61,2%). Далее по частоте выполнения была назоинтестинальная интубация — 45 вмешательств (24,6%). Намного реже выполнялось выведение питательных стом, всего 11 вмешательств (6%). Радикальные операции были выполнены в 19 случаях (10%).

Оценивали результаты проведённых вмешательств по следующим параметрам:

- сроки восстановления энтерального питания;
- сроки начала химиотерапии;
- длительность госпитализации;
- частота осложнений и повторных вмешательств;
- общая выживаемость.

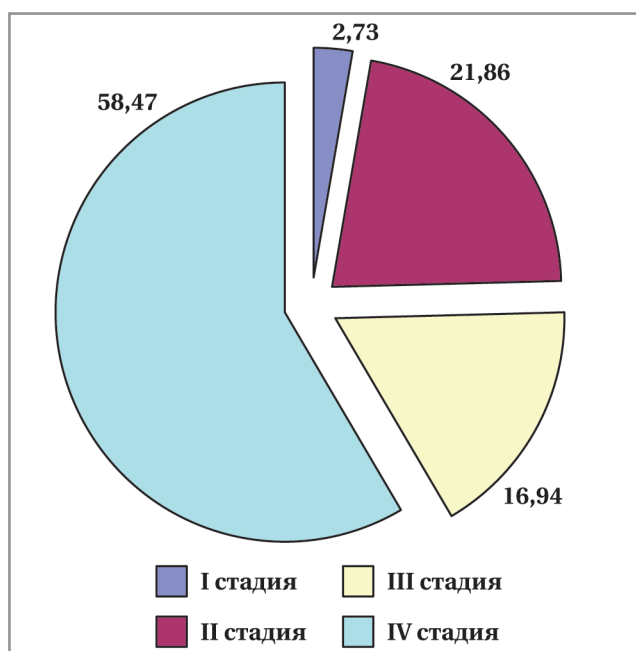


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания.

Fig. 1. Distribution of patients by disease stage.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов (58,47%) поступали с IV стадией заболевания, что ограничивало возможности радикального лечения. По параметру «восстановление энтерального питания» после эндоскопического стентирования восстановление приёма пищи происходило наиболее быстро — в среднем на 1–3 сутки, при этом большинство пациентов могли принимать жидкую и мягкую пищу уже в первые дни после вмешательства. Эти данные согласуются с результатами систематического обзора, согласно которому пациенты способны переходить на мягкую пищу в течение 1–4 дней после установки стента [4]. После гастроэнтеростомии сроки восстановления энтерального питания были более продолжительными и составляли в среднем 5–8 суток, что связано с послеоперационной атонией желудка и риском замедленной эвакуации. После радикального оперативного вмешательства — сроки восстановления энтерального питания составили в среднем 6–10 суток. При назоинтестинальной интубации в среднем в первые 24–48 ч начиналось энтеральное питание, тогда как после формирования стомы для питания — среднее значение восстановления энтерального питания составило 1–3 дня.

Самые ранние сроки начала химиотерапии наблюдали после радикальных операций и составили 25,2 сут. Наиболее поздние сроки получились у пациентов после гастроэнтеростомии — 73,6 сут., тогда как после стентирования желудка курс химиотерапии начинался в среднем через 40 сут.

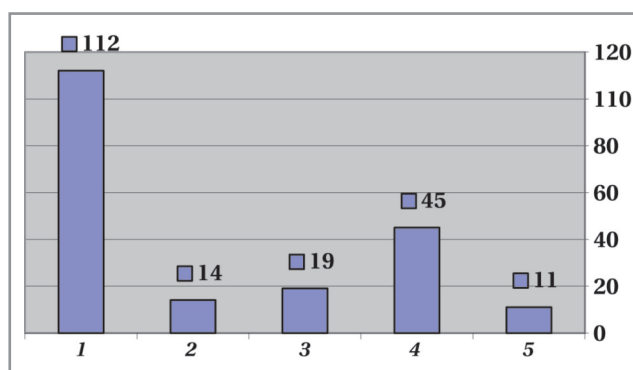


Рис. 2. Методы лечения, выполняемые при стенозе выходного отдела желудка.

Примечание. 1 — стентирование; 2 — гангериостомия; 3 — радикальные операции; 4 — интубация; 5 — формирование стомы.

Fig. 2. Treatment methods performed for gastric outlet stenosis.

Note. 1 — stenting; 2 — gasteroenterostomy; 3 — radical operations; 4 — intubation; 5 — stoma formation.

Рассматривая длительность госпитализации, самые короткие госпитализации были у пациентов, перенёвших стентирование, — 7 койко-дней. В то же время в связи с большей операционной травмой средние сроки госпитализации после радикальных операций при злокачественных стенозах выходного отдела желудка составили 19 койко-дней. Длительность госпитализации после гастроэнтеростомии, назоинтестинальной интубации и выведению питательной стомы была 14, 10, и 12 койко-дней соответственно.

Что касается осложнений, стентирование сопровождалось 15% частотой осложнений (миграция стента, обтурация, кровотечение). При гастроэнтеростомии в 10% наблюдались осложнения (основное осложнение — задержка эвакуации желудка). В одном случае после радикального оперативного вмешательства наблюдалось несостоятельность анастомоза.

Общая выживаемость представлена в таблице.

Общая выживаемость пациентов с стенозом выходного отдела желудка

Overall survival of patients with gastric outlet stenosis

Вид хирургического вмешательства	Сроки выживаемости
Стентирование	3–6 мес.
Гастроэнтеростомия	6–12 мес.
Радикальное лечение	12–24 мес.
Назоинтестинальная интубация	1–3 мес.
Выведение питательной стомы	2–4 мес.

Наиболее часто использовали режимы FOLFOX 6 и XELOX (в 70 и 30% случаев соответственно). Несмотря на то, что при выполнении гастроэнтеростомии срок до начала химиотерапии

пии был максимальным, общая выживаемость данной группы пациентов составила 6–12 мес. При этом в группе пациентов после стентирования общая выживаемость была значительно ниже (3–6 мес). Статус ECOG у рассматриваемых групп также различался. В группе пациентов с выполненной гастроэнтеростомией большая часть пациентов (68%) находилась в статусе ECOG 2, а в группе после стентирования — в статусе ECOG 3 (57%). Следует отметить, что у части пациентов в 1-й группе отмечено улучшение ECOG статуса, в то время как во второй группе — статус ECOG имел тенденцию к снижению.

Средняя продолжительность проведения химиотерапии у больных с энтеростомой составила 4 мес.; у пациентов со стентированием — 2 мес. Наилучшие показатели общей выживаемости получены в группе после радикального лечения с адъювантной химиотерапией.

Полученные показатели общей выживаемости сопоставимы с данными международных исследований, согласно которым медиана выживаемости при паллиативных вмешательствах по поводу опухолевой обструкции составляет от 3 до 6 мес., в зависимости от выбранного метода лечения и исходного состояния пациента [4].

Заключение

Проведённый анализ показывает, что лечение пациентов со стенозом выходного отдела желудка остаётся сложной клинической задачей даже в условиях специализированного стационара.

Несмотря на использование современных технологий и соблюдение актуальных клинических рекомендаций, полученные результаты нельзя считать в полной мере удовлетворительными. Это обусловлено не только ограничениями существующих хирургических и химиотерапевтических подходов, но и рядом системных факторов.

Ключевым из них является отсутствие достаточной преимущества на различных этапах оказания медицинской помощи. Высокая доля пациентов, поступающих с IV стадией заболевания (58,47%), свидетельствует о недостаточной

эффективности первичного звена — амбулаторно-поликлинической службы, на этапе которой должны осуществляться ранняя диагностика и своевременное направление пациентов в специализированные учреждения.

Таким образом, проблема носит мультифакторный характер. С одной стороны, требуется дальнейшее совершенствование хирургических технологий, включая развитие малоинвазивных и комбинированных вмешательств. С другой стороны, необходимо внедрение современных схем системной терапии, соответствующих международным стандартам.

Не менее важным направлением является улучшение маршрутизации пациентов и усиление взаимодействия между уровнями оказания медицинской помощи. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения способны существенно повлиять на прогноз заболевания и повысить эффективность применяемых методов.

Комплексный подход, включающий организационные и клинические меры, представляется ключевым условием улучшения результатов лечения данной категории пациентов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Климашевич А. В. — подготовка первоначального варианта рукописи, критическое рецензирование и редактирование статьи, научное руководство; Карпов А. А. — критическое рецензирование и редактирование статьи; Соколов Н. Ю. — администрирование статьи; Феоктистов Я. Е. — сбор и обработка материала; Кулушев В. М. — критическое рецензирование и редактирование статьи; Юдин М. Ю. — сбор и обработка материала; Бочаников Д. С. — написание текста; Колотильщи-ков А. А. — написание текста; Курбайтаев К. И. — написание текста; Салтымурадов Р. У. — написание текста; Климашевич М. А. — написание текста;

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Щахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276. [Zlokačestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. (eds). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2024; 276. (In Russ.)].
3. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (5): CD012506. Published 2018 May 30. doi: 10.1002/14651858.CD012506.pub2.
4. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2007; 7: 18. Published 2007 Jun 8. doi: 10.1186/1471-230X-7-18.
5. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396 (10251): 635–648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
6. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Corvera CU, Das P, Enzinger PC et al. Gastric Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025; 23 (5): 169–191. doi: 10.6004/jnccn.2025.0022.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023; 26 (1): 1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8.
8. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, Beets-Tan RG, DeWitt J, Donnellan F et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic

and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2014; 46 (11): 990–1053. doi: 10.1055/s-0034-1390700.

9. Ye BW, Lee KC, Hou MC. Endoscopic management of malignant gastric outlet obstruction. *J Chin Med Assoc*. 2021; 84 (4): 346–353. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000502.

Поступила / Received 12.03.2026

Принята в печать / Accepted 28.03.2026

Информация об авторах

Климашевич Александр Владимирович — д. м. н., хирург, онколог ведущий научный сотрудник ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-2925-0260

Карнов Алексей Андреевич — д. м. н., старший научный сотрудник, хирург, онколог, Заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 000-0002-5142-1302

Соколов Николай Юрьевич — к. м. н., старший научный сотрудник, онколог, заведующий Онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 15 ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0706-9575

Феоктистов Ярослав Евгеньевич — к. м. н., хирург, онколог, научный соискатель ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-9720-6969

Кулусhev Вадим Маратович — к. м. н., врач-онколог, колопроктолог, старший научный сотрудник, заведующий Онкоколопроктологическим отделением №74 ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-0677-2338

Юдин Максим Юрьевич — к. м. н., хирург, онколог, научный сотрудник, ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-6600-7825

Бочаников Дмитрий Степанович — к. м. н., хирург, научный сотрудник, заведующий отделением Экстренная хирургия № 75 ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 000-0002-9165-5218

Колотильщиков Андрей Александрович — к. м. н., хирург, научный сотрудник, заведующий отделением Экстренная хирургия № 76 ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-9294-4724

Курбайтаев Курбан Ибрагимович — хирург отделения экстренной хирургии № 75 ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-0611-6121

Салтымурадов Разанбек Усманович — ординатор ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5889-5431

Климашевич Михаил Александрович — студент 1 курса, лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-3254-7658

About the authors

Alexandr V. Klimashevich — D. Sc. in Medicine, surgeon, Oncologist, Senior Researcher, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2925-0260

Alexei A. Karpov — D. Sc. in Medicine, surgeon, Oncologist, Senior Researcher, Deputy Chief Physician for Surgery, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 000-0002-5142-1302

Nikolay Yu. Sokolov — Ph. D. in Medicine, Oncologist, Senior Researcher, Head of the Department of Oncology and Antitumor Drug Therapy No. 15, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation ORCID ID: 0000-0002-0706-9575

Yaroslav E. Feoktistov — Ph. D. in Medicine, Surgeon, Oncologist, scientific applicant (doctoral candidate, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9720-6969

Vadim M. Kulushev — Ph. D. in Medicine, Oncologist, Coloproctologist, Senior Researcher, Head of the Oncological and Proctological Department No. 74, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-0677-2338

Maksim Yu. Yudin — Ph. D. in Medicine, Surgeon, Oncologist, Research Associate, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-6600-7825

Dmitri S. Bochanikov — Ph. D. in Medicine, Surgeon, Research Associate, Head of the Emergency Surgery Department No. 75, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 000-0002-9165-5218

Andrei A. Kolotilshchikov — Ph. D. in Medicine, Surgeon, Research Associate, Head of the Emergency Surgery Department No. 76, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9294-4724

Kurbanmagomed I. Kurbaytaev — Surgeon of the Emergency Surgery Department No. 75, Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-0611-6121

Razanbek U. Saltamuradov — Resident Doctor, Botkin Multidisciplinary Scientific Clinical Center, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5889-5431

Mihail A. Klimashevich — student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-3254-7658

Нутритивная поддержка и её место в комплексной терапии закрытой травмы поджелудочной железы

✉ Л. Н. КОСТЮЧЕНКО

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Резюме

Повреждения поджелудочной железы при закрытой травме живота, несмотря на достаточную редкость, остаются актуальными за счёт трудностей диагностики, особенностей комплексной терапии и высокому риску развития осложнений. На основании данных литературы проанализированы особенности послеоперационного ведения пациентов с закрытой травмой поджелудочной железы и повышение эффективности терапии за счёт нутритивной поддержки. На основании клинического наблюдения проиллюстрирована рациональность включения ремаксола (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота) в схему послеоперационного ведения у пациента с повреждением поджелудочной железы. Включение ремаксола в качестве пре-парата нутритивной поддержки способствовало более гладкому течению послеоперационного периода и более быстрому выздоровлению больного.

Ключевые слова: закрытая травма поджелудочной железы; терапия; нутритивная поддержка; ремаксол

Для цитирования: Костюченко Л. Н. Нутритивная поддержка и её место в комплексной терапии закрытой травмы поджелудочной железы. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 48–53. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-48-53>. EDN: YSXPKV.

Nutritional Support and Its Role in the Comprehensive Treatment of Blunt Pancreatic Injury

✉ LYUDMILA N. KOSTYUCHENKO

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

Pancreatic injuries following blunt abdominal trauma, despite their relative rarity, remain a significant problem due to diagnostic difficulties, the specifics of complex therapy, and the high risk of complications. Based on literature data, the article analyzes the postoperative care of patients with blunt pancreatic trauma and how nutritional support can improve treatment effectiveness. A clinical case demonstrates the rationale for incorporating Remaxol (inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid) into the postoperative care regimen for a patient with pancreatic trauma. The inclusion of Remaxol as a nutritional support agent contributed to a smoother postoperative course and a more rapid recovery.

Keywords: blunt pancreatic injury; therapy; nutritional support; Remaxol

For citation: Kostyuchenko LN. Nutritional support and its role in the comprehensive treatment of blunt pancreatic injury. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 48–53. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-48-53>. EDN: YSXPKV. (in Russ.)

Повреждения поджелудочной железы (ПЖ) составляют, по данным литературы, до 10% всех травм брюшной полости и сопровождаются как высокой летальностью (при позднем обращении или диагностических ошибках — до 60%), так и большим числом послеоперационных осложнений (до 90%). Это обусловлено как травмами смежных с железой органов и кровопотерей, так и высоким риском развития осложнения — посттравматического панкреатита [1–3].

Относительная редкость травматических повреждений ПЖ объясняется её топографо-анатомическим (забрюшинным) расположением. При этом основную (до 80%) часть составляют закрытые травмы поджелудочной железы (ЗТПЖ), этиологическим агентом которых является прямой удар в эпигастральную область или подреберье (дорожно-транспортное происшествие) и/или сдавление органа между тупым предметом и позвоночником (кататравма) [4–6].

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: aprilbird2@yandex.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: aprilbird2@yandex.ru



Изолированной травма ПЖ бывает примерно в 1/3 случаев, в связи с чем признаки полиорган-ных повреждений являются настораживающим фактором, указывающим на возможность сопутствующего повреждения ПЖ. При этом отмечается, что среди детей, наоборот, изолированное повреждение ПЖ при спортивной или велосипедной травме не является редкостью [3, 7].

Особенности взаимоотношений ПЖ с органами панкреатобилиарной зоны и забрюшинного пространства обуславливают нечёткость клинической картины и тяжести состояния, преобладание сочетанных повреждений, трудность своевременной диагностики, быстрое и частое развитие осложнений и др. В клинической картине ЗТПЖ преобладают симптомы внутрибрюшного кровотечения, повреждения полых или паренхиматозных органов, травматического шока, в связи с чем важной составляющей диагностического алгоритма становятся дополнительные методы инструментальной диагностики (УЗИ, лапароскопия), которые однако часто не могут точно подтвердить диагноз и предопределяют необходимость госпитализации больных и их наблюдение. Основными предикторами неблагоприятного исхода ЗТПЖ признаны возраст пациента, гемодинамическая нестабильность и наличие множественных повреждений [4, 7]. Развитие осложнений как ранних (внутреннее кровотечение, острый посттравматический панкреатит, ферментативный перитонит, паралитическая форма динамической кишечной непроходимости), так и поздних (инкапсуляция поражённой зоны с формированием псевдокисты или абсцесса, образование свищей, экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы) является показанием для оперативного вмешательства [8, 9]. При этом единого стандарта терапии пациентов с ЗТПЖ в настоящее время не разработано.

Учитывая, что в последние годы регистрируется увеличение числа техногенных катастроф, проблема своевременной диагностики и лечения ЗТПЖ сохраняет свою актуальность.

В связи с этим, целью работы стал анализ особенностей послеоперационного ведения пациентов с ЗТПЖ и оценка эффективности включения в схему нутритивной поддержки в послеоперационный период препарата ремаксол.

В настоящее время для оценки тяжести повреждения ПЖ чаще всего используют шкалу органных повреждений (Organ Injury Score — OIS), разработанную Американской ассоциацией хирургов травматологов (American Association for the Surgery of Trauma — AAST), классифицирующая повреждение по степени тяжести от I до VI. Степени I–V обозначают прогрессирующее анатомическое повреждение, VI степень — деструктивное поражение, несовместимое с жизнью [10].

В большинстве случаев клиническая картина ЗТПЖ носит общий характер: жалобы на общую слабость, головокружения, тошноту, боли в животе различной локализации и интенсивности и др. [1, 7]. В связи с этим важным диагностическим параметром становятся результаты инструментальных методов обследования. Компьютерная томография (КТ), как основной метод неинвазивной диагностики при абдоминальной травме, в отношении травм ПЖ не обладает высокой точностью. Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет достаточно высокую (84,4–91,5%) чувствительность, позволяет диагностировать целостность органа (отрыв/разрыв головки), локальное/диффузное увеличение размеров ПЖ, нечёткость/неровность контуров, неоднородность эхоструктуры паренхимы (гипоэхогенные включения), наличие свободной жидкости в сальниковой сумке/брюшной полости [1–4, 11].

Жидкость, разделяющая ПЖ и селезёночную вену, является высокоспецифичным признаком травматического панкреатита (ТП). Дополнительные признаки: отёк/имбибиция кровью паранкреатической/забрюшинной клетчатки, её утолщение/размытость структуры с чередованием гипо- и гиперэхогенных участков, паранкреатическое и параренальное скопление жидкости, расширение панкреатического протока.

При ушибе ПЖ её форма сохраняется, контуры прослеживаются, иногда незначительно деформированы в области травмы, дифференциация структур нечёткая, экзогенность повышена, рисунок смазан, панкреатический проток не расширен. При разрыве ПЖ визуализируются очаги неправильной формы без чётких границ со сниженной экзогенностью — внутриорганные гематомы, свободная жидкость в сальниковой сумке/брюшной полости; печёночный проток не расширен, стенка гиперэхогенная, иногда не прослеживается [11, 12].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяют оценить повреждения панкреатического протока. Однако наиболее достоверным диагностическим методом является ревизия ПЖ во время лапаротомии [2, 5, 6]. Из лабораторных данных наиболее показательное увеличение уровня амилазы/липазы в крови не ранее чем через 3 ч от травмы (чувствительность признака более 86%) и повышение уровня трипсиноген-активированного пептида (ТАР) в моче (чувствительность 98%) [12, 13].

Таким образом, для снижения риска развития осложнений диагностика ЗТПЖ проводится в максимально короткие сроки и с учётом совокупности анатомо-топографических особенностей расположения органа, площади поврежде-

ний и на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных.

В комплексной терапии ЗТПЖ ведущими принципами являются: взвешенное консервативное лечение, оперативное — в ранние сроки и по строгим показаниям, соответствие между объёмами оперативного вмешательства и тяжестью повреждений и миниинвазивность проводимых процедур. Объём хирургического лечения зависит также от глубины поражения (без повреждения и с повреждением главного панкреатического протока) и от тяжести общего состояния пострадавшего [1, 4, 7, 13].

Консервативная терапия проводится при стабильных показателях гемодинамики, отсутствии геморрагического шока, повреждений других органов брюшной полости и перитонита признаках тяжёлых сочетанных повреждений и коагулопатии. В послеоперационном периоде, кроме профилактики гнойно-септических осложнений, обеспечивается функциональный покой ПЖ и ингибирование панкреатических ферментов в том числе с помощью нутритивной поддержки (таблица) [1, 3, 5, 10].

Таким образом, все этапы лечения сопровождаются контролем нутритивных показателей. Нутритивная профилактика представляет собой функциональное питание, способствующее повышению адаптивных реакций. Нутритивная поддержка (НП) обеспечивает сохранение обмена веществ, откорректированного в ходе лечебных парентерально-энтеральных мероприятий. Нутритивное сопровождение характеризуется воздействием на изменённые показатели с помощью тестирования и формирования алиментационно-волемического диагноза (АДВ), параметрами белково-энергетического и водно-электролитного баланса. В совокупности перечисленные методы направлены на ликвидацию нутритивного стресса — каскада метаболических реакций, вызывающих серьёзные нарушения обмена, затрагивающие основные показатели гомеостаза организма [14, 15].

Одним из вариантов НП является включение в схему послеоперационной реабилитации препарата Ремаксол (инозин+меглумин+метионин+никотинамид+янтарная кислота) — инфузионного раствора с метаболическим и гепатопротекторным эффектами. Входящий в состав препарата инозин (производное пурина) является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ), метионин — это незаменимая кислота, участвующая в регуляции жирового и белкового обменов, никотинамид представляет простетические группы ферментов (НАД и НАДФ), являющиеся переносчиками водорода и осуществляющие окислительно-восстановительные процессы. Янтарная кислота усиливает

Основные компоненты комплексной терапии пациентов с ЗТПЖ (по данным литературы) The main elements of complex therapy for patients with blunt pancreatic injury (according to literature)

Хирургические методы*
Тампонада
Резекция (ПДР)
Резекция хвоста ПЖ
Резекция перешейка ПЖ
Хирургическая детоксикация
(использование аппаратов ПРИЗМА, МАРС, диализ)
Нутритивное сопровождение
Консервативные методы
Антиферменты
Обезболивающие
Антибиотики
Нутритивная поддержка
Детоксикация
Оксигенотерапия
Медикаментозная дезинтоксикация
Нутритивная профилактика
(функциональные и специализированные продукты)
Нейрогимнастика
Массаж
ЛФК
Терапевтический ультразвук
Лазерная терапия

Примечание. * — объём вмешательства зависит от объёма повреждений.

Note. * — the scope of intervention depends on the extent of damage.

клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями на фоне восстановления НАД-зависимого клеточного дыхания. Таким образом, метаболическое воздействие препарата ремаксол включает улучшение аминокислотного обмена в печени, активацию окислительно-восстановительных процессов, снижение цитолиза, ускорение перехода анаэробных процессов в аэробные, переход глюкозы в гликоген, липиды и аминокислоты [16, 17]. Таким образом, включение препарата в схемы терапии пациентов с ЗТПЖ оправдано и эффективно. В качестве иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент В. 39 лет поступил в ГБУЗ «ГКБ им. М. П. Кончаловского ДЗМ» после ДТП (водитель, был пристёгнут ремнём безопасности). Таким образом, основная травма пришлась на область грудной клетки и верхнюю часть живота.

При поступлении. Сознание ясное, кожные покровы бледные, гемодинамика стабильная, живот не вздут, симметричный, мягкий, болезненный в правом подреберье и по правому флангу, где определяется мышечное напряжение. Инфильтратов не определяется. Перитониальные реакции отрицательные. Печень по краю рёберной дуги.

Лабораторные показатели. ОАК (гемоглобин — 120 г/л, лейкоциты — $23,5 \times 10^9$ /л, концентрация эритроцитов — $4,03 \times 10^4$ /л, гематокрит — 34,2%. ОАМ: белок — 0,030 г/л, эритроциты — в большом количестве. Биохимический анализ крови: креатинин — 140,00 мкмоль/л, глюкоза — 15,46 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 302,60 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 160,30 Ед/л, панкреатическая амилаза — 115,00 мг/(мл·ч), общий белок — 43,80 г/л.

Инструментальные методы обследования. Обзорная рентгенография органов грудной клетки — патологии не выявлено; костей черепа — повреждений костей свода черепа не выявлено; костей таза — костных повреждений не выявлено. По результатам УЗИ органов брюшной полости и почек: травматическое повреждение печени с формированием гематомы? Свободная жидкость в брюшной полости.

По совокупности данных сформулирован диагноз. Сочетанная дорожно-транспортная травма. Закрытая травма живота. Разрыв печени? Внутрибрюшное кровотечение. Ушиб мягких тканей грудной клетки. Ушиб мягких тканей грудного отдела позвоночника.

В экстренном порядке было выполнено оперативное вмешательство: верхне-срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлено около 2100 мл крови (аспирирована). При ревизии печени, почек, селезёнки, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника, брыжейки видимых повреждений не выявлено. В дальнейшем обнаружена инфильтрация и гематома в проекции мезоколона, вскрыта сальниковая сумка. Выявлен поверхностный разрыв паренхимы и наружной капсулы в проекции тела поджелудочной железы, целостность вирсунгова протока не нарушена. Выполнено ушивание капсулы поджелудочной железы и дренирование сальниковой сумки. Установлен зонд в желудок, получено желудочное содержимое по типу «кофейной гущи». Интраоперационно выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): в области угла желудка по малой кривизне выявлен дефект слизистой неправильной формы размером до 1,0 см, вокруг дефекта — гематома, края неровные, с гемосидерином, дно — подслизистый слой. Заключение: острая (посттравматическая ишемическая) язва угла желудка, состоявшееся кровотечение FORREST 2С. Установлен дуоденальный зонд за связку Трейца. Операция завершена дренированием трубчатыми дренажами сальниковой сумки и малого таза.

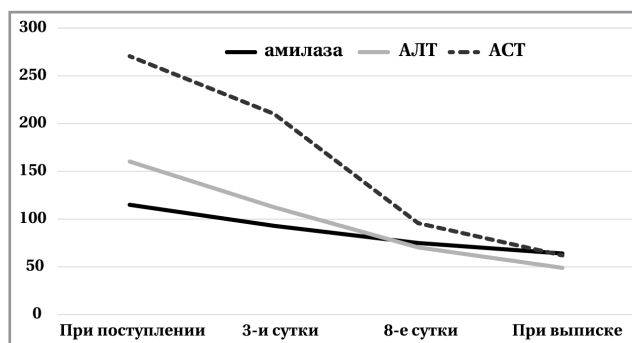
Послеоперационный диагноз. Политравма. Закрытая травма живота с повреждением поджелудочной железы, гемоперитонеум 2100 мл, геморрагический шок. Посттравматическая язва желудка.

Ранний послеоперационный период продолжен в условиях реанимационного отделения. Состояние пациента среднетяжёлое, гемодинамика стабильная, артериальное давление — 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, не вздут. По абдоминальным дренажам выделялось до 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. Диурез сохранялся в достаточном количестве. Компьютерная томография органов брюшной полости: состояние после операции, структурные изменения в теле поджелудочной железы вероятно послеоперационного характера. Пневмоперитонеум.

По результатам лабораторного исследования на 3-и сутки госпитализации, ОАК: гемоглобин — 113,00 г/л, эритроциты — $3,81 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 30,70 %, тромбоциты $276,00 \times 10^9$ /л, лейкоциты $17,80 \times 10^9$ /л. Данные биохимического анализа крови: мочевины — 5,30 ммоль/л, креатинин — 93,00 мкмоль/л, глюкоза — 6,20 ммоль/л, панкреатическая амилаза — 93 мг/(мл·ч), АЛТ — 112,5 Ед/л, АСТ — 210,6 Ед/л. Данные УЗИ живота: под правой долей печени, возле нижнего сегмента селезёнки, забрюшинно слева следы свободной жидкости, отграниченных жидкостных скоплений не выявлено. По совокупности клинико-лабораторных данных в схему терапии включён ремаксол: 400,0 внутривенно капельно 1 раз в день через день, курс 3 инфузии.

На фоне проводимой терапии состояние пациента с положительной динамикой, на 5-е сутки был переведён в хирургическое отделение. Живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный в месте оперативного вмешательства. По абдоминальным дренажам до 70 мл серозного отделяемого. Диурез — 2800 мл. Стул до 3 раз.

В отделении состояние среднетяжёлое. В сознании, адекватен. Нормотермия. Живот не вздут, болезненный в области послеоперационных швов и дренажей. По абдоминальным дренажам отделяется до 30–50 мл серозного отделяемого. Дренажи удалены на 7-е сутки. На 8-е сутки после операции на фоне проводимой комплексной терапии, вклю-



Динамика трансаминаз и панкреатической амилазы в процессе терапии.

Dynamics of transaminases and pancreatic amylase during therapy.

чающей ремаксол, отмечена положительная динамика трансаминаз и уровня α -амилазы (рисунок). Пациент выписан с рекомендациями на период реабилитации и под наблюдение хирурга в поликлинике по месту жительства.

Таким образом, в представленном описании клинического наблюдения включение в комплексную терапию ЗТПЖ препарата ремаксол способствовало более выраженной положительной динамики состояния, выражавшейся в снижении проявлений цитолиза и уровня панкреатической амилазы и как следствие — улучшения общего состояния и снижения риска развития осложнений.

Заключение

Закрытые травмы панкреатической железы сохраняют свою актуальность. Диагностика состояния основывается на комплексе клинико-лабораторных и инструментальных данных наиболее

информативным из которых являются результаты диагностической лапароскопии.

На всех этапах диагностики и лечения в комплекс мер входит нутритивная поддержка, направленная на ликвидацию нутритивного стресса — каскада метаболических реакций, вызывающих нарушения обмена, затрагивающие основные показатели гомеостаза организма и способствующие замедлению репаративных процессов.

Включение в схемы терапии на послеоперационном этапе препарата ремаксол повышает эффективность консервативной терапии за счёт его метаболических и гепатопротекторных свойств, что проявляется в уменьшении проявлений цитолиза, усилении репаративных процессов и как следствие — отсутствии осложнений.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Сингаевский А.Б., Щербак С.Г., Сигуа Б.В. и др. Особенности лечебно-диагностической тактики при закрытой травме живота с повреждением поджелудочной железы. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2017; 6 (1): 20–23. [Singaevskij AB, Shcherbak SG, Sigua BV, et al. Osobennosti lechenno-diagnosticheskoy taktiki pri zakrytoj travme zhivota s povrezhdeniem podzheleduchoj zhelezy. Zhurnal im. NV Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch. 2017; 6 (1): 20–23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-1-20-23>.
2. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Иванов П.А., Гришин А.В., Тимова Г.П., Агаханова К.Т. Хирургия повреждений поджелудочной железы. Хирургия. Журнал Н.И.Пирогова 2015; 10: 9–15. [Ermolov AS, Blagovestnov DA, Ivanov PA, Grishin AV, Titova GP, Agakhanova KT. Khirurgiya povrezhdenij podzheleduchoj zhelezy. Khirurgiya. Zhurnal NI Pirogova 2015; 10: 9–15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015109-15>.
3. Смолар А.Н., Агаханова К.Т. Закрытая травма живота. Повреждения поджелудочной железы. Часть 4. Хирургия. Журнал Н.И. Пирогова. 2016; 8: 4–12. [Smolyar AN, Agakhanova KT. Zakrytaya travma zhivota. Povrezhdeniya podzheleduchoj zhelezy. Chast 4. Khirurgiya. Zhurnal NI Pirogova. 2016; 8: 4–12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201684-12>.
4. Degiannis E, Glapa M, Loukogeorgakis SP, Smith Injury MD. Management of pancreatic trauma. Injury. 2008 Jan; 39 (1): 21–9. doi: [10.1016/j.injury.2007.07.005](https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.07.005).
5. Фирсова В.Г. Травма поджелудочной железы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2023; XVI (2): 186–193. [Firsova VG. Travma Podzheleduchoj Zhelezy. Vestnik Eksperimentalnoj i Klinicheskoy Khirurgii. 2023; XVI (2): 186–193. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2023-16-2-186-193>.
6. Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В., Иголкина Л.А. Закрытая травма поджелудочной железы, желчного пузыря и внепечёночных желчных протоков: тактика, основанная на принципах доказательной медицины. Новости хирургии. 2022; 30 (1): 74–85. [Maskin SS, Aleksandrov VV, Matyukhin VV, Igolkina LA. Zakrytaya travma podzheleduchoj zhelezy, zhelchnogo puzyrya i vnephechenochnykh zhelchnykh protokov: taktika, osnovannaya na printsipakh dokazatelnoj meditsiny. Novosti Khirurgii. 2022; 30 (1): 74–85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.1.74>.
7. Vasques JC, Coimbra R, Hout DB, Fortlage D. Management of penetrating pancreatic trauma: an 11-year experience of a level-1 trauma center. Injury. 2001 Dec; 32 (10): 753–9. doi: [10.1016/s0020-1383\(01\)00099-7](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(01)00099-7).
8. Черданцев Д.В., Первова О.В., Винник Ю.С., Курбанов Д.Ш. Профилактика и лечение посттравматического панкреонекроза у больных с закрытой травмой брюшной полости. Хирургия. Журнал Н.И. Пирогова. 2016; 1: 73–77. [Cherdantsev DV, Pervova OV, Vinnik YuS, Kurbanov DS. Profilaktika i lechenie posttravmaticheskogo pankreonekroza u bolnykh s zakrytoj travmoy bryushnoj polosti. Khirurgiya. Zhurnal NI Pirogova. 2016; 1: 73–77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016173-77>.
9. Schmiegelow AF, Stockholm JH, Burdord SK. Traumatic pancreatic lesions. Ugeskr Laeger. 2019 Apr 15; 181 (16): V06180442.
10. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Champion HR, Genarelli TA, McAninch JW, Pachter HL, Shackford SR, Trafton PG. Organ injury scaling, II: Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. J Trauma. 1990; 30 (11): 1427–9.
11. Krige JEJ, Benningfield SJ, Nicol AJ, Navsaria P. The management of complex pancreatic injuries S Afr J Surg. 2005 Aug; 43(3):92–102.
12. Агаларян А.Х., Агаджанян В.В., Мугатасимов И.Г., Каташева Л.Ю., Васильев С.О., Штофин С.Г. Лечение закрытой травмы поджелудочной железы: клинический случай. Политравма. 2025; 3: 89–94. [Agalaryan AKh, Agadzhanian VV, Mugatasimov IG, Katasheva LYu, Vasiliev SO, Shtofin SG. Lechenie zakrytoj travmy podzheleduchoj zhelezy: klinicheskij sluchaj. Politravma. 2025; 3: 89–94. (In Russ.)]. <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/610> doi: <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2025-3-89-94>.
13. Schild-Suhren S, Yilmaz E, Biggemann L, Seif A, Torsello GF, Uhlig A, Ghadimi M, Bösch F. Management of injuries to the parenchymal abdominal organs Zentralbl Chir. 2024 Aug; 149 (4): 359–367. doi: [10.1055/a-2301-7951](https://doi.org/10.1055/a-2301-7951). Epub 2024 Apr 29.
14. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николаенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 3: 5–21. [Lejderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, Nikolaenko EM, Nikolenko AV, Polyakov IV, Sytov AV, Yaroshetskij AI. Perioperatsionnaya nutritivnaya podderzhka. Klinicheskie rekomendatsii. Vestnik Intensivnoj Terapii imeni AI Saltanova. 2018; 3: 5–21. (In Russ.)].
15. Пасечник И.Н., Агапов К.В. Нутритивная поддержка как компонент программы ускоренного выздоровления в гепатопанкреатобилиарной хирургии. Анналы хирургической гепатологии. 2023; 28 (2): 50–58. [Pasechnik IN, Agapov KV. Nutritivnaya podderzhka kak komponent programmy uskorennoogo vyzdorovleniya v gepatopankreatobiliarnoj khirurgii. Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii. 2023; 28 (2): 50–58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-2-50-58>.
16. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2016; 3 (29): 8–18. [Ilchenko LYu, Okovityj SB. Remakso: mekhanizmy dejstviya i primenenie v klinicheskoy praktike. Chast 2. Arkhiv Vnutrennej Meditsiny. 2016; 3 (29): 8–18. (In Russ.)].
17. Мазина Н.К., Мазин П.В. Мета-аналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего

препарата ремаксола при патологии печени разного генеза. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (11–12): 43–49. [*Mazina NK, Mazin PV*. Metaanalytic approach to evaluate clinical effectiveness of infusion succinate-containing remaxol in liver pathologies of diverse genesis.

Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2015; 60 (11–12): 43–49. (In Russ.).

Поступила / Received 10.03.2026

Принята в печать / Accepted 25.03.2026

Информация об авторе

Костюченко Людмила Николаевна — д. м. н., академик РАН, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-3084-7563

About the author

Lyudmila N. Kostyuchenko — D. Sc. in Medicine, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor at the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-3084-7563

Ингибиторозащищённые бета-лактамы на основе диазобициклооктанов: механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий

✉ А. А. АВДЕЕВА¹, О. С. СУЛЯН¹, А. Р. ГОНЧАРОВА¹, В. Ю. ПЛЕШКОВ¹,
В. В. ГОСТЕВ¹, А. В. ЗАГАЙНОВА², А. Н. АНДРЕЕВА², А. О. ГУСЕВА¹,
Л. И. ЖЕЛЕЗОВА¹, С. В. РОМАНОВА², А. В. НИКУЛИН³, А. В. КАЗАКОВА²,
А. И. НЕКРАСОВА², И. В. АГЕЕВЕЦ¹, В. А. АГЕЕВЕЦ¹, С. М. ЮДИН²

¹ ФГБУ Федеральный научно клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Внедрение в медицинскую практику ингибиторозащищённых бета-лактамов на основе диазобициклооктанов существенным образом расширило возможности лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы. Однако реальный прогресс в лечении инфекций оказался меньше ожидаемого из-за быстрого формирования и распространения резистентности к новым препаратам. В обзоре суммированы и проанализированы современные данные о механизмах устойчивости к ингибиторозащищённым бета-лактамам.

Ключевые слова: ингибиторозащищённые бета-лактамы; диазобициклооктаны; грамотрицательные бактерии; инфекции; механизмы устойчивости

Для цитирования: Авдеева А. А., Сулян О. С., Гончарова А. Р., Плешков В. Ю., Гостев В. В., Загайнова А. В., Андреева А. Н., Гусева А. О., Железова Л. И., Романова С. В., Никулин А. В., Казакова А. В., Некрасова А. И., Агеевец И. В., Агеевец В. А., Юдин С. М. Ингибиторозащищённые бета-лактамы на основе диазобициклооктанов: механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 54–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-54-61>. EDN: MJAKWW.

Diazabicyclooctane-Based Inhibitor-Protected β -Lactams: Mechanisms of Resistance in Gram-Negative Bacteria

✉ ALISA A. AVDEEVA¹, OFELIA S. SULYAN¹, ALINA R. GONCHAROVA¹,
VYACHESLAV YU. PLESHKOV¹, VLADIMIR V. GOSTEV¹, ANZHELIKA V. ZAGAINOVA²,
ANNA N. ANDREEVA², ANASTASIYA O. GUSEVA¹, LYUDMILA I. ZHELEZOVA¹,
SVETLANA V. ROMANOVA², ANDREY V. NIKULIN³, ANASTASIA V. KAZAKOVA²,
ALEXANDRA I. NEKRASOVA², IRINA V. AGEEVETS¹,
VLADIMIR A. AGEEVETS¹, SERGEY M. YUDIN²

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

The introduction of diazabicyclooctane-based inhibitor-protected β -lactams into clinical practice has significantly expanded the treatment options against infections caused by carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Nevertheless, the actual clinical progress has been limited due to the rapid development and spread of resistance to the new drugs. This review summarizes and analyzes current data on the mechanisms of resistance to inhibitor-protected β -lactams.

Keywords: inhibitor-protected β -lactams; diazabicyclooctanes; Gram-negative bacteria; infections; resistance mechanisms

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: avdeenko-alya@mail.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: avdeenko-alya@mail.ru



EDN: MJAKWW

For citation: Avdeeva AA, Sulyan OS, Goncharova AR, Pleshkov VYu, Gostev VV, Zagainova AV, Andreeva AN, Guseva AO, Zhelezova LI, Romanova SV, Nikulin AV, Kazakova AV, Nekrasova AI, Ageevets IV, Ageevets VA, Yudin SM. Diazabicyclooctane-based inhibitor-protected β -lactams: mechanisms of resistance in gram-negative bacteria. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 54–61 (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-54-61>. EDN: MJAKWW.

Введение

С конца XX в. формирование и распространение антимикробной резистентности рассматривается экспертным сообществом и международными организациями как одна из важнейших глобальных угроз системе здравоохранения. В 2017 г. Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization) опубликовала, а в 2024 г. пересмотрела список приоритетных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, для борьбы с которыми срочно необходима разработка новых методов лечения [1]. Среди них представители порядка Enterobacterales, устойчивые к карбапенемам (Carbapenem-resistant Enterobacterales — CRE), занимают по значимости первые места. Более 90% всех CRE относятся к двум видам — *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [2]. Так, в 2019 г. первое место по количеству смертей, непосредственно вызванных антибиотикорезистентными бактериями, заняла *E. coli*, а третье место — *K. pneumoniae* [3]. В Российской Федерации эти же два вида бактерий являются основными причинами внутрибольничных инфекций [4]. В меньшем количестве во всём мире обнаружены устойчивые к карбапенемам штаммы *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* и *Citrobacter* spp. [2]. Кроме Enterobacterales к критической группе по классификации ВОЗ относятся карбапенемоустойчивые *Acinetobacter baumannii*. В 2024 г. эксперты ВОЗ пересмотрели значение *Pseudomonas aeruginosa* и перенесли этот патоген из группы критической приоритетности в группу высокой приоритетности.

Лечение инфекций, вызванных перечисленными грамотрицательными бактериями, связано со значительными трудностями и во многом определяется механизмами устойчивости, среди которых основное значение имеет продукция бета-лактамаз. Исторически наиболее эффективным направлением борьбы с этим механизмом резистентности оказалось создание антибиотиков, защищённых от гидролиза ингибиторами бета-лактамаз. Важным шагом в реализации этой стратегии стало создание ингибиторов групп diazabicyclooctанов (ДБО) и производных бороновой кислоты. В ряде международных [5], национальных [6], а также в Российских рекомендациях [7] ведущее место в лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, отводится ингибиторозащищённым бета-лактамам на основе ДБО авибактама: цефтазидиму/авибактаму и азтреонаму/авибактаму.

К важной особенности современного этапа эволюции взаимоотношений в системе микроб — антибиотик относится значительное увеличение скорости формирования и распространения резистентности к новым антибиотикам, в ряде случаев устойчивость выявляется ещё до внедрения препаратов в медицинскую практику [8], в полной мере эта негативная тенденция относится и к новым ингибиторам бета-лактамаз — ДБО.

Ранние ингибиторы бета-лактамаз

К ранним ингибиторам относятся соединения, имеющие в своей структуре конденсированное с пятичленным циклом β -лактамное кольцо, которое также определяет их невысокую собственную антибактериальную активность [9]. Основными представителями этой группы ингибиторов являются клавулановая кислота, обнаруженная в 1980-х гг. при скрининге выделенных из *Streptomyces clavuligerus* природных соединений, и синтезированные позже сульфоны пенициллановой кислоты — сульбактам и тазобактам [10]. Новым представителем является энмезотазобактам — производное тазобактама, которое проходит вторую фазу клинических испытаний [11].

В основе взаимодействия ранних ингибиторов с сериновыми β -лактамазами лежит принцип конкурентного ингибирования, при котором между β -лактамазой и β -лактамным ингибитором образуется более стабильный и менее подверженный деацилированию ацил-ферментный комплекс, чем между β -лактамазой и антибиотиком. В итоге, тазобактам, сульбактам и клавулановая кислота или действуют как «суицидные» ингибиторы, блокируя целевую β -лактамазу с формированием неактивных форм фермента, или подвергаются медленному деацилированию с регенерацией активной β -лактамазы и образованием гидролизованного ингибитора [9]. Ранние ингибиторы эффективны в отношении β -лактамаз широкого спектра класса А, но мало эффективны в отношении классов С и D, за исключением тазобактама, обладающего также невысокой активностью в отношении ферментов класса С [10]. Принципиальным недостатком ранних ингибиторов также является отсутствие активности в отношении бета-лактамаз расширенного спектра класса А (БЛРС) и карбапенемаз.

С момента открытия клавулановой кислоты, комбинации пенициллин-ингибитор (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобак-

там, цефепим/сульбактам) нашли широкое применение в качестве средств лечения инфекций, вызываемых микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы [10]. Однако такие комбинации бета-лактама и ингибиторов утрачивают своё значение на фоне распространения грамотрицательных патогенов, продуцирующих БЛРС, ферменты класса С, карбапенемазы или несколько β -лактамаз, относящихся к разным классам [9].

Новые ингибиторы бета-лактамаз

В связи с ростом инфекционных заболеваний, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, возникла потребность в создании новых ингибиторов с более широкой ингибирующей специфичностью по сравнению с ранними соединениями. Такие новые ингибиторы включают 2 группы веществ не β -лактамной природы — производные ДБО и бороновой кислоты.

ДБО достаточно давно находятся в сфере интересов медицинских химиков. В 1990-х гг. у исследователей фармацевтической компании Hoechst Marion Roussel появилась идея использовать эти соединения в качестве ингибиторов пенициллинсвязывающих белков, антибактериальная активность у первых производных была незначительной, но была обнаружена способность ингибировать некоторые бета-лактамазы [12]. Общим структурным элементом ДБО является пятичленное бициклическое ядро, амидная группировка которого взаимодействует с серином активного центра β -лактамазы [10]. Проект по исследованиям производных ДБО в результате корпоративных слияний и поглощений последовательно передавался из одной в другую фармацевтическую компанию, пока в 2004 г. Aventis Pharma не опубликовала результаты разработки соединения AVE1330A, позднее получившего название авибактам [13].

Авибактам обеспечивает эффективное ингибирование клинически значимых β -лактамаз класса А и С, таких как СТХ-М-15, КРС-тип и AmpC, но не способен инактивировать большинство ферментов класса D (кроме умеренной активности в отношении ОХА-48-подобных карбапенемаз), а также металло-бета-лактамазы [9]. Это соединение обладает иным механизмом ингибирования, чем ранние ингибиторы β -лактамной структуры, поскольку авибактам ковалентно, но при этом обратимо связывается с большинством β -лактамаз с последующей регенерацией активного фермента и неизменённого ингибитора в результате деацилирования и рециклизации пятичленного кольца авибактама [10]. Однако при взаимодействии авибактама с β -лактамазой КРС-типа происходит реакция, ана-

логичная той, что наблюдается при взаимодействии фермента с клавулановой кислотой и тазобактамом, при которой ацил-ферментный комплекс, формирующийся при взаимодействии КРС-2 с авибактамом, преобразуется в гидролизированный ингибитор и активный свободный фермент [14].

Группа ДБО оказалась чрезвычайно перспективной, в ряде стран в клинике доступны препараты на основе релебактама и дурлобактама, на разных стадиях клинических испытаний находятся комбинированные препараты с накубактамом, идебактамом и другими производными.

Хотя вначале основное внимание микробиологов и клиницистов было привлечено к способности ДБО ингибировать бета-лактамазы, способность авибактама связываться с ПСБ2 [15, 16] явно имеет клиническое значение. Это свойство в ещё большей степени выражено у зидебактама и накубактама.

Соединения бороновой кислоты являются мощными ингибиторами сериновых протеаз микроорганизмов и, следовательно, были исследованы на предмет их возможного сочетания с бета-лактамами [10]. Хотя первые представители этой группы проявляли ассоциированные с ингибированием сериновых протеаз млекопитающих побочные эффекты, в настоящее время для клинического использования доступен ваборбактам, разработанный специально для ингибирования карбапенемаз КРС, а также обладающей активностью в отношении других β -лактамаз класса А и класса С [9]. Производные борной кислоты действуют как аналоги переходного состояния, имитируя переходный тетраэдрический комплекс в реакциях ацилирования и деацилирования. Сейчас на стадии клинических испытаний находится новый перспективный представитель — таниборбактам [17] и другие производные бороновой кислоты.

Клинически доступные препараты на основе diazobicyclooctanov

Впервые авибактам был использован клинически в комбинации с цефалоспорином III поколения — цефтазидимом [18]. Сочетание этих двух соединений обеспечивает широкую активность в отношении многих изолятов Enterobacterales, которые экспрессируют одну или несколько β -лактамаз, включая БЛРС, AmpC, карбапенемазы КРС и ОХА-48, но не металлоферменты [10]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разрешило применение цефтазидима/авибактама в 2015 г., Европейское медицинское агентство (ЕМА) — в 2016 г., в Российской Федерации препарат разрешён к применению в 2017 г. [19].

Авибактам также применяется в комбинации с азтреонамом, который обеспечивает активность в отношении энтеробактерий, экспрессирующих как сериновые, так и металло-β-лактамазы. Целесообразность выбора такого сочетания веществ заключается в следующем: азтреонам не разрушается металло-β-лактамазами, которые гидролизуют почти все бета-лактамы, но может быть разрушен одновременно синтезируемыми сериновыми β-лактамазами, в данной комбинации авибактам защищает азтреонам от гидролиза [10]. Таким образом, данный комбинированный препарат должен быть эффективен в отношении бактерий, продуцирующих любой тип карбапенемаз. Длительное время азтреонам/авибактам как самостоятельное лекарственное средство был недоступен, поэтому в клинической практике для лечения тяжёлых инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, эта комбинация достигалась путём сочетания двух уже одобренных препаратов: цефтазидима/авибактама и азтреонама [20]. Цефтазидим в этом случае оказывался «балластом».

В апреле 2024 г. азтреонам/авибактам был разрешён к применению ЕМА (European Medicines Agency — Европейское медицинское агентство) для лечения тяжёлых интраабдоминальных инфекций, в феврале 2025 г. было получено разрешение FDA (Food and drugs administration), а в апреле 2025 г. препарат был зарегистрирован в России.

В ряде стран к клиническому применению разрешён препарат имипенем/релебактам, однако спектр ингибирующей активности релебактама ограничен карбапенемазами КРС-типа, активность в отношении карбапенемаз классов В и D отсутствует [21].

По количеству смертей, вызываемых резистентными изолятами, на пятом месте стоит *A. baumannii*, однако частота устойчивости к карбапенемам среди этих патогенов достигает 80–90%. Ингибиторозащищённые бета-лактамы на основе авибактама и релебактама не обладают достаточной активностью в отношении карбапенемаз, продуцируемых *A. baumannii*. В 2023 г. для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii* (в том числе карбапенеморезистентными) FDA был разрешён сульбактам/дурлобактам. Дурлобактам — не бета-лактаменный ингибитор бета-лактамаз из класса ДБО, проявляющий активность в отношении ферментов классов А, С по Ambler, но, что особенно важно, обладающий широким спектром действия в отношении сериновых карбапенемаз класса D, продуцируемых ацинетобактериями (ОХА-23, ОХА-24, ОХА-58) [22]. Сульбактам, обладающий собственной бактерицидной активностью в отношении *A. baumannii*, в данной комбинации выступает в роли бета-лактаменного ан-

тибиотика (связывается с пенициллинсвязывающими белками 1 и 3 типов). В отношении бета-лактамаз, продуцируемых *A. baumannii*, ингибирующая активность у сульбактама практически отсутствует, более того он эффективно разрушается этими ферментами. Дурлобактам в сравнении с авибактамом проявляет более выраженную ингибирующую активность в отношении карбапенемаз класса D и восстанавливает антимикробную активность сульбактама [23].

Помимо таргетного действия на карбапенеморезистентные *A. baumannii*, дурлобактам способен проявлять активность в отношении *E. coli* и других представителей Enterobacterales ввиду специфического связывания с РВР2 [24]. В недавнем исследовании *C Le Terrier* и соавт. [25] была показана высокая активность сульбактама/дурлобактама против *E. coli*, продуцирующих несколько вариантов NDM (NDM-5, NDM-1, NDM-7) и штаммов, содержащих модификации РВР3, приводящие к устойчивости к азтреонаму/авибактаму и/или цефидероколу. *A Fouad* и соавт. [26] ещё в 2023 г. показали синергидный эффект между цефепимом и сульбактама–дурлобактама в отношении резистентных к карбапенемам изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae*.

Механизмы устойчивости к антибиотикам на основе диазобициклооктанов

В качестве основного механизма формирования устойчивости к цефтазидиму/авибактаму у *K. pneumoniae* рассматривают мутации в генах карбапенемаз КРС-типа. На начало 2026 г. в мире описано около 300 генов карбапенемаз КРС-типа, при этом более 150 проявляют устойчивость к ингибитору (<http://blddb.eu/S-BLDB.php>). Мутациями, приводящими к устойчивости, могут быть как однонуклеотидные замены, так и делеции/инсерции, чаще локализующиеся в Ω-петле активного центра фермента и приводящие либо к увеличению сродства с антибиотиком, либо к снижению аффинности к ингибитору [27, 28]. Основным фенотипическим проявлением оказывается повышение МПК к цефтазидиму/авибактаму, но при этом в значительной части случаев отмечается снижение МПК к карбапенемам до уровня чувствительности.

Серьёзной, но мало изученной проблемой представляется формирование персистентности и толерантности к цефтазидиму/авибактаму. В отдельных работах сообщаются о том, что 60% продуцентов КРС карбапенемаз проявляют указанный фенотип, у части штаммов выявляют мутации в генах *groS* и *degQ*, однако в большинстве случаев механизм остаётся неясным [29].

Несмотря на то, что азтреонам/авибактам (AZT/AVI) является относительно новой ком-

бинацией, резистентность к данному сочетанию бета-лактама с ингибитором уже выявлена у клинических изолятов. Основным механизмом устойчивости к AZT/AVI у *E. coli* считают сочетание инсерции в ПСБЗ, в частности дубликации четырёх аминокислот в позиции 333 (YRIN, YRIK, реже YRIP), и продукции β -лактамаз AmpC-типа (CMY-42-подобных) [30]. Чаще эти изменения обнаруживают у изолятов разных генетических линий, экспрессирующих NDM [31]. Описанные инсерции снижают аффинность бета-лактамов и, в частности, азтреонама к ПСБЗ, но не влияют на функциональную активность самого белка как транспептидазы, осуществляющей синтез пептидогликана [32, 33]. Роль CMY-42 в формировании резистентности объясняется высоким сродством фермента к азтреонаму [34], вероятно CMY-42 быстрее связывается с антибиотиком, чем с ингибитором, а значит успевает и гидролизовать большее количество бета-лактама, что обеспечивает выживание клетки.

Имеются данные о роли в формировании резистентности к азтреонаму/авибактаму у *Enterobacter* spp. β -лактамазы CMY-146 [35]. В Российской Федерации ещё до широкого внедрения азтреонама/авибактама в медицинскую практику были описаны устойчивые к антибиотику штаммы *E. coli* с инсерциями в ПСБЗ (YRIN) и продукцией бета-лактамазы CMY-145 [36]. Есть данные о роли гиперпродукции БЛРС (в частности СТХ-М-15) в развитии устойчивости к комбинированному препарату, но менее существенной, чем в случае с генами bla_{CMY} [37]. У *Providencia hangzhouensis* обнаружена плазмидная β -лактамаза PER-4, обуславливающая устойчивость к азтреонаму/авибактаму [38]. Реже в качестве механизма устойчивости к азтреонаму/авибактаму также описывают сочетание мутаций в генах β -лактамазы AmpC-типа или БЛРС с изменениями в поринах внешней мембраны и/или повышенным эффлюксом [39]. Эффлюксные системы играют существенную роль в основном у штаммов *P. aeruginosa*, гиперэкспрессирующих цефалоспориноазу AmpC, у *E. coli* и *K. pneumoniae* она не столь значительна [27].

На сегодняшний день уровень устойчивости к сульбактаму/дурлобактаму у ацинетобактеров низкий. JA Karlowski и соавт. [40] в ретроспектив-

ном анализе коллекции *A. baumannii*, собранных в период с 2016 по 2021 гг., сообщили, что доля устойчивых ацинетобактеров не превышает 2%. В 2022 г. L Principe и соавт. [41] определили, что сульбактам-дурлобактам сохранял активность *in vitro* в отношении 97% *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам и в отношении 96%, устойчивых к колистину. Резистентность была связана с аминокислотными заменами в ПСБЗ (32%), как правило, вблизи её активного серинового сайта (S336), сайта связывания сульбактама, и с продукцией MBL (12%). Присутствие MBL было связано с более высокими значениями МПК (> 32 мг/л) в сравнении с наличием замен в ПСБЗ.

E Vyukyanbolu и соавт. [42] в своём исследовании выявили лишь 1,2% резистентных изолятов. Все они относились к ST 2 по схеме Pasteur, несли гены цефалоспориноазы ADC-73 и карбапенемаз OXA-23, 58, 66. У трети изолятов были идентифицированы металло-бета-лактамазы NDM. Наибольшие значения МПК были у ацинетобактеров со вставками в ПСБ1 (A219T), PBP3 (A515V), PBP2 (G340R, P665A) и мутациями в эффлюксных помпах AdeN [S45fs_Q91X], AdeJ [K847E], AdeN [L35fs_D42X], AdeJ [K847E]. Мутации в ПСБЗ, ключевом целевом участке связывания сульбактама, представляют собой более часто идентифицируемый паттерн снижения активности. Наиболее часто встречающиеся мутации PBP3, влияющие на активность сульбактама/дурлобактама, — это A515V, Q488K и Y258H (совместно продуцируемые), а также аминокислотная замена T526S, и хотя значения МПК часто повышены, эти механизмы обычно связаны с более низкими МПК по сравнению с продуцентами MBL [43].

В заключение следует отметить, что появление новых ингибиторов β -лактамаз из группы диазобикклооктанов, без сомнения является наиболее крупным достижением в области антибактериальной химиотерапии последних десятилетий. Внедрение в практику этих соединений позволило решить значительную часть проблем, связанных с лечением инфекций, вызванных CRE, однако быстрое формирование резистентности к новым препаратам не позволяет надеяться на длительное сохранение их эффективности и требует ускоренной разработки новых соединений.

Литература/References

1. WHO.: WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance, to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2024.
2. Ma J, Song X, Li M, Yu Z, Cheng W, Yu Z, Zhang W, Zhang Y, Shen A, Sun H, et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. Microbiol Res. 2023; 266: 127249. doi: 10.1016/j.micres.2022.127249.
3. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, Han C, Bisignano C, Rao P, Wool E, et al. Global burden of bacterial anti-
4. microbial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022. 399 (10325): 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
5. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. 2016; 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin EE, Eliseev EV, Kovelenev SV, Portnyagina US, Rog AA, Rudnov VA, Barkanova ON. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. Antibioti i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2016; 61 (5–6): 32–42. (In Russ.).]

5. Wang C, Bai C, Chen K, Du Q, Cheng S, Zeng X, Wang Y, Dong Y. International guidelines for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infections: a comparison and evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2024; 63 (5): 107120.
6. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA: *Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections*. *Clinical Infectious Diseases* 2024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107120.
7. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Золотухин К.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025; 22 (2): 149–189. [Beloborodov VB, Goloshchapov OV, Gusarov VG, Dekhnych AV, Zamiatin MN, Zolotukhin KN, Zubareva NA, Zyryanov SK, Kamysheva DA, Klimko NN, et al. Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsii, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami» (obnovlenie 2024 goda). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2025; 22 (2): 149–189. (In Russ.)].
8. Bonomo RA, Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Vila AJ. The real crisis in antimicrobial resistance: failure to anticipate and respond. *Clin Infect Dis*. 2024; 78 (6): 1429–1433. doi: 10.1093/cid/ciad758.
9. Егоров А.М., Уляшова М.М., Рубцова М.Ю. Ингибиторы β-лактамаз. Новая жизнь β-лактамов антибиотиков. *Биохимия*. 2020; 85 (11): 1519–1539. [Egorov A.M., Uliashova M.M., Rubtsova M.Yu. Inhibitory β-lactamase. Novaia zhizn β-laktamnykh antibiotikov. *Biokhimiia*. 2020; 85 (11): 1519–1539. (In Russ.)].
10. Bush K, Bradford PA. Interplay between β-lactamases and new β-lactamase inhibitors. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17 (5): 295–306. doi: 10.1038/s41579-019-0159-8.
11. Kaye KS, Belley A, Barth P, Lahlou O, Knechtel P, Motta P, Velicitat P Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2022; 328 (13): 1304–1314. doi: 10.1001/jama.2022.17034.
12. Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non-beta-lactam beta-lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14 (5): 550–555. doi: 10.1016/j.mib.2011.07.026.
13. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaume C, Seys C, Stachyra T, Fairley M, Guitton M, Lampilas M. *In vitro* activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54 (2): 410–417. doi: 10.1093/jac/dkh358.
14. Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Durand-Reville TF, Lahiri S, Thresher J, Livchak S, Gao N et al. Kinetics of avibactam inhibition against class A, C, and D beta-lactamases. *J Biol Chem*. 2013; 288 (39): 27960–27971. doi: 10.1074/jbc.M113.485979.
15. Nägeli M, Rodriguez S, Iradukunda A, Manson AL, Earl AM, Brennan-Krohn T. Rapid emergence of resistance to broad-spectrum direct antimicrobial activity of avibactam. *Microbiol Spectr*. 2025; 13 (8): e0324124. doi: 10.1128/spectrum.03241-24.
16. Sutaria DS, Moya B, Green KB, Kim TH, Tao X, Jiao Y, Louie A, Drusano GL, Bullitt JB. First Penicillin-binding protein occupancy patterns of β-lactams and β-lactamase inhibitors in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (6): e00282-18. doi: 10.1128/AAC.00282-18.
17. Wagenlehner FM, McGovern PC, Moeck G. Cefepime-taniborbactam in complicated urinary tract infection. *Reply*. *N Engl J Med*. 2024; 390 (20): 1938–1939. doi: 10.1056/NEJMc2403590.
18. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019; 10: 80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080.
19. Компания Pfizer зарегистрировала в России препарат Завицефтра (цефтазидим-авибактам). *Антибиотики и химиотерапия*. 2017. [Kompaniia Pfizer zaregistrirovala v Rossii preparat Zavitsefta (tseftazidim-avibaktam). *Antibiotiki i Khimioter*. 2017. (In Russ.)] <https://www.wan-tibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/181>
20. Bhatnagar A, Ransom EM, Machado MJ, Boyd S, Reese N, Anderson K, Lonsuway D, Elkins CA, Rasheed JK, Patel JB, et al. Assessing the *in vitro* impact of ceftazidime on aztreonam/avibactam susceptibility testing for highly resistant MBL-producing *Enterobacteriales*. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76 (4): 979–983. doi: 10.1093/jac/dkaa531.
21. Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021; 81 (3): 377–388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
22. McLeod SM, O'Donnell JP, Narayanan N, Mills JP, Kaye KS. Sulbactam-durlobactam: a β-lactam/β-lactamase inhibitor combination targeting *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol*. 2024; 19 (7): 563–576. doi: 10.2217/fmb-2023-0248.
23. Shapiro AB, Moussa SH, McLeod SM, Durand-Reville T, Miller AA. Durlobactam, a new diazabicyclooctane β-lactamase inhibitor for the treatment of acinetobacter infections in combination with sulbactam. *Front Microbiol*. 2021; 12: 709974. doi: 10.3389/fmicb.2021.709974.
24. Boattini M, Gaibani P, Comini S, Costa C, Cavallo R, Broccolo F, Bianco G. *In vitro* activity and resistance mechanisms of novel antimicrobial agents against metallo-β-lactamase producers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025; 44 (5): 1041–1068. doi: 10.1007/s10096-025-05080-1.
25. Le Terrier C, Nordmann P, Delaval A, Poirel L. Potent *in vitro* activity of sulbactam-durlobactam against NDM-producing *Escherichia coli* including cefiderocol and aztreonam-avibactam-resistant isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2025; 31 (1): 122–124. doi: 10.1016/j.cmi.2024.10.012.
26. Fouad A, Nicolau DP, Gill CM. *In vitro* synergy of the combination of sulbactam-durlobactam and cefepime at clinically relevant concentrations against *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *Enterobacteriales*. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (12): 2801–2809. doi: 10.1093/jac/dkad244.
27. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 18–27. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009.
28. Mushtaq S, Vickers A, Ellaby N, Woodford N, Livermore DM. Selection and characterization of mutational resistance to aztreonam/avibactam in β-lactamase-producing *Enterobacteriales*. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 77 (1): 98–111. doi: 10.1093/jac/dkab346.
29. Abichabki N, Gaspar GG, Bortolato LR, Lima DAFS, Silva LN, Poente RHC, Ferreira JC, Ogasawara TC, Pereira D, Guerra RR, et al. Ceftazidime-avibactam tolerance and persistence among difficult-to-treat KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025; 44 (2): 343–353. doi: 10.1007/s10096-024-05005-4.
30. Livermore DM, Mushtaq S, Vickers A, Woodford N. Activity of aztreonam/avibactam against metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriales* from the UK: Impact of penicillin-binding protein-3 inserts and CMY-42 β-lactamase in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 61 (5): 106776. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106776.
31. Sadek M, Juhas M, Poirel L, Nordmann P. Genetic features leading to reduced susceptibility to aztreonam-avibactam among metallo-β-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (12): e01659–20. doi: 10.1128/AAC.01659-20.
32. Sethuvel DPM, Bakthavatchalam YD, Karthik M, Irulappan M, Shrivastava R, Periasamy H, Veeraghavan B. β-Lactam resistance in ESKAPE pathogens through modifications in penicillin-binding proteins: an overview. *Infect Dis Ther*. 2023; 12 (3): 829–841. doi: 10.1007/s40121-023-00771-8.
33. Ranjekar S, Reck F, Ke X, Zhu Q, McEnroe G, Lopez SL, Dean CR. Identification of mutations in the *mrda* gene encoding PBP2 that reduce carbapenem and diazabicyclooctane susceptibility of *Escherichia coli* clinical isolates with mutations in *ftsI* (PBP3) and which carry bla_{NDM-1}-mSphere. 2019; 4 (4): e00074–19. doi: 10.1128/mSphere.00074-19.
34. Sadek M, Juhas M, Poirel L, Nordmann P. Genetic features leading to reduced susceptibility to aztreonam-avibactam among metallo-β-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (12): e01659–20. doi: 10.1128/AAC.01659-20.
35. Mushtaq S, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of aztreonam/avibactam and ceftazidime/avibactam against *Enterobacteriales* with carbapenemase-independent carbapenem resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2024; 63 (3): 107081. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107081.
36. Chulkova P, Ageevets V, Sulian O, Avdeeva A, Shapovalova V, Matsvay A, Nurmukanova V, Shipulin H, Chernenkova N, Sidorenko S. Emergence of *Escherichia coli* harboring mosaic (hypervirulent and multidrug-resistant) plasmids that may have been acquired from *Klebsiella pneumoniae*. 33th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. Denmark, Copenhagen. 15–18 April 2023. Abstract book.
37. Ma K, Zong Z. Resistance to aztreonam-avibactam due to CTX-M-15 in the presence of penicillin-binding protein 3 with extra amino acids in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2022; 13: 1047109. doi: 10.3389/fmicb.2022.1047109.
38. Xu M, Fu Y, Zhang Y, Kong H, Zhao W, Zeng H. Emergence of transferable aztreonam-avibactam resistance in the high-risk ST44 subclone of carbapenemase-producing *Providencia hangzhouensis*, 2012–2023. *J Infect*. 2025; 91 (2): 106562. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106562.
39. Zhang B, Zhu Z, Jia W, Qu F, Huang B, Shan B, Yu H, Tang Y, Chen L, Du H. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* — a multicenter study in China. *Int J Infect Dis*. 2020; 97: 11–18. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.075.
40. Karlowsky JA, Hackel MA, McLeod SM, Miller AA. *In vitro* activity of sulbactam-durlobactam against global isolates of *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex collected from 2016 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (9): e00781–00722. doi: 10.1128/aac.00781-22.

41. Principe L, Di Bella S, Conti J, Perilli M, Piccirilli A, Mussini C, Decorti G. *Acinetobacter baumannii* resistance to sulbactam/durlobactam: a systematic review. *Antibiotics*. 2022; 11 (12): 1793. doi: 10.3390/antibiotics11121793.
42. Buyukyanbolu E, Argotsinger J, Beck ET, Chamberland RR, Clark AE, Daniels AR, Liesman R, Fisher M, Gialanella P, Hand J, et al. Activity of ampicillin-sulbactam, sulbactam-durlobactam, and comparators against *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex strains isolated from respiratory and bloodstream sources: results from ACNBio study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025; 69 (8): e0037925. doi: 10.1128/aac.00379-25.
43. Pogue JM, Harrington J, Wangchinda W, Kaye KS. New perspectives on antimicrobial agents: sulbactam-durlobactam. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2025; 69 (10): e0108624. doi: 10.1128/aac.01086-24.

Поступила / Received 30.01.2026

Принята в печать / Accepted 26.02.2026

Информация об авторах

Авдеева Алиса Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-5202-1204. Scopus Author ID: 57224856824. SPIN-код: 8508-2277. AuthorID: 1305071

Сулян Офелия Спартаковна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522. SPIN-код: 1746-4418. AuthorID: 1096731

Гончарова Алина Рамилевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; ассистент кафедры медицинской микробиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023. SPIN-код: 2474-4359. AuthorID: 1119362

Плешков Вячеслав Юрьевич — лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; младший научный сотрудник отдела хирургических инфекций ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-4988-3508. SPIN-код: 7636-2242. AuthorID: 1128947

Гостев Владимир Валерьевич — д. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры медицинской микробиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400. SPIN-код: 2431-6231. AuthorID: 558325

Загайнова Анжелика Владимировна — к. б. н., заведующая лабораторией микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-4772-9686. eLibrary SPIN: 6642-7819

About the authors

Alisa A. Avdeeva — Junior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-5202-1204. Scopus Author ID: 57224856824. SPIN-code: 8508-2277. AuthorID: 1305071

Ofeliia S. Sulyan — Junior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522. SPIN-code: 1746-4418. AuthorID: 1096731

Alina R. Goncharova — Junior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency; Assistant Professor at the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023. SPIN-code: 2474-4359. AuthorID: 1119362

Vyacheslav Yu. Pleshkov — Laboratory Assistant Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency; Junior Researcher at the Department of Surgical Infections, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-4988-3508. SPIN-code: 7636-2242. AuthorID: 1128947

Vladimir V. Gostev — D.Sc. in Biology, Senior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency; Professor at the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400. SPIN-code: 2431-6231. AuthorID: 558325

Anzhelika V. Zagaynova — Ph.D. in Biology, Head of the Laboratory of Microbiology and Parasitology, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4772-9686. eLibrary SPIN: 6642-7819

Андреева Анна Николаевна — лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-7275-5865. SPIN-код: 5027-5203. AuthorID: 1220684

Гусева Анастасия Олеговна — лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. SPIN-код: 6891-8811. AuthorID: 1243908

Железова Людмила Ильинична — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185. SPIN-код: 1368-2840. AuthorID: 623493

Романова Светлана Валентиновна — начальник отдела организации и проведения клинических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-3367-8883

Никulin Андрей Вячеславович — врач-бактериолог бактериологической лаборатории ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-6153-5348

Казакова Анастасия Валерьевна — к. фарм. н., заместитель начальника отдела организации и проведения клинических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-6117-0984. eLibrary SPIN: 8311-3717

Некрасова Александра Игоревна — аналитик 1 категории института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-7951-2003

Агеев Ириана Владимировна — к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Агеев Владимир Андреевич — к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900. SPIN-код: 3990-1120. AuthorID: 672912

Юдин Сергей Михайлович — д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-7942-8004. eLibrary SPIN: 9706-5936. AuthorID: 222067

Anna N. Andreeva — Laboratory Assistant Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-7275-5865. SPIN-code: 5027-5203. AuthorID: 1220684

Anastasiya O. Guseva — Laboratory Assistant Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. SPIN-code: 6891-8811. AuthorID: 1243908

Lyudmila I. Zhelezova — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185. SPIN-code: 1368-2840. AuthorID: 623493

Svetlana V. Romanova — Head of the Department of Organization and Conduct of Clinical Trials, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-3367-8883

Andrey V. Nikulin — Bacteriologist at the Bacteriological Laboratory, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-6153-5348

Anastasia V. Kazakova — Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Deputy Head of the Department of Organization and Management of Clinical Research, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID number: 0000-0001-6117-0984. eLibrary SPIN: 8311-3717

Alexandra I. Nekrasova — 1st Category Analyst at the Institute of Synthetic Biology and Genetic Engineering, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-7951-2003

Irina V. Ageevets — Ph.D. in Medicine, Researcher Associate at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Vladimir A. Ageevets — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Research Department, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900. SPIN-code: 3990-1120. AuthorID: 672912

Sergey M. Yudin — D. Sc. in Medicine, Professor, CEO of the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-7942-8004. eLibrary SPIN: 9706-5936. AuthorID: 222067

Нетуберкулёзные микобактериозы: механизмы антибиотикорезистентности и потенциал применения бактериофагов

С. В. ПОРОЙСКИЙ, М. А. САМОТРУЕВА, А. А. ЦИБИЗОВА,
✉ А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ, Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА, Г. Р. БАЕВА

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Аннотация

В настоящее время микобактериозы занимают одну из ведущих позиций в структуре инфекционной патологии, представляя значимую проблему для системы здравоохранения. Помимо патогенов классических инфекций — *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis* — в настоящее время идентифицировано более 200 видов нетуберкулёзных микобактерий (НТМБ), ассоциированных с развитием поражений различных органов и систем. В представленном обзоре приведена эпидемиологическая и клиническая характеристика микобактериозов, а также рассмотрены современные подходы к стандартной этиотропной терапии. Особое внимание уделено ключевым факторам, лимитирующим эффективность лечения: структурно-функциональным особенностям микобактериальной клетки и феномену приобретённой антибиотикорезистентности. В обзоре представлены результаты использования в качестве альтернативного лечения микобактериофагов, а также определены основные проблемы фаготерапии и возможности её использования в качестве перспективной терапевтической стратегии, реализация которой позволит увеличить эффективность лечения микобактериозов традиционными антибактериальными препаратами, уменьшит риск развития антибиотикорезистентности нетуберкулёзных микобактерий, а также позволит воздействовать на трудно эрадицируемые формы бактериальной персистенции, включая штаммы, образующие биоплёнки и внутриклеточно локализованные в составе гранулём.

Ключевые слова: микобактериозы; нетуберкулёзные микобактерии; бактериофаги; микобактериофаги; фаготерапия

Для цитирования: Поройский С. В., Самотруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Баева Г. Р. Нетуберкулёзные микобактериозы: механизмы антибиотикорезистентности и потенциал применения бактериофагов. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 62–69. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-62-69>. EDN: PQSBDX.

Nontuberculous Mycobacterioses: Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Potential of Bacteriophage Application

SERGEY V. POROYSKIY, MARINA A. SAMOTRUEVA, ALEXANDRA. A. TSIBIZOVA,
✉ ANNA. L. YASENYAVSKAYA, GUZEL N. GENATULLINA, GUZEL R. BAEVA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Abstract

Currently, mycobacterioses occupy one of the leading positions in the structure of infectious pathology, representing a significant challenge for the healthcare system. In addition to the pathogens of classical infections — *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium tuberculosis* — more than 200 species of nontuberculous mycobacteria (NTM) have now been identified and are associated with the development of lesions in various organs and systems. This review presents the epidemiological and clinical characteristics of mycobacterioses, as well as current approaches to standard etiotropic therapy. Particular attention is paid to the key factors limiting treatment efficacy: the structural and functional features of the mycobacterial cell and the phenomenon of acquired antibiotic resistance. The results of using mycobacteriophages as an alternative treatment are presented, and the main problems of phage therapy are identified, as well as the possibility of its use as a promising therapeutic strategy, the implementation of which will increase the effectiveness of mycobacteriosis treatment with traditional antibacterial drugs, reduce the risk of developing antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria, and also combat biofilm-forming and granuloma strains of non-tuberculous mycobacteria.

Keywords: mycobacteriosis; nontuberculous microbacteria; bacteriophages; mycobacteriophages; phage therapy

For citation: Poroyskiy SV, Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasyenyavskaya AL, Genatullina GN, Baeva GR. Nontuberculous mycobacterioses: mechanisms of antibiotic resistance and the potential of bacteriophage application. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 62–69. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-62-69>. EDN: PQSBDX.

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: yasen_9@mail.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: yasen_9@mail.ru



EDN: PQSBDX

Введение

В настоящее время микобактериозы (МБ) относятся к числу наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Помимо широко известных возбудителей классических инфекций — *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis* — в настоящее время идентифицировано более 200 видов нетуберкулёзных микобактерий (НТМ), относимых к группе атипичных условно-патогенных микроорганизмов. НТМ способны вызывать поражения различных органов и систем, при этом в более чем 80% случаев регистрируется лёгочная форма заболевания. Внелёгочные формы микобактериозов преимущественно поражают кожные покровы, опорно-двигательный аппарат и лимфатическую систему, а также могут проявляться в виде диссеминированных процессов [1, 2].

Наибольшую восприимчивость к инфицированию нетуберкулёзными микобактериями демонстрируют пациенты с иммунодефицитными состояниями, а также лица, страдающие хроническими заболеваниями лёгких, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхолёгочные злокачественные новообразования, пневмокониоз, силикоз, муковисцидоз и туберкулёз в анамнезе. В отличие от *M. leprae* и *M. tuberculosis*, передача НТМ от человека человеку происходит крайне редко; основными источниками инфекции служат почва и вода, а реализация пути заражения осуществляется аэрогенным, контактным и алиментарным механизмами [3, 4].

Внелёгочные формы МБ часто являются результатом внутрибольничного инфицирования, как правило, при инвазивных вмешательствах, а именно лапароскопии, установке имплантатов, катетеризации сосудов, иглоукалывании и др. Широкая распространённость НТМ, в том числе и в больничных условиях, тесно связана со строением микобактерий, для которых характерно наличие тонкого слоя пептидогликана, окружённого толстым наружным покрытием с большим количеством липидов, что позволяет им прикрепляться к шероховатым поверхностям и обеспечивает устойчивость к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, а также способствует выживанию при неблагоприятных условиях [5, 6].

К наиболее известным патогенным видам НТМ относят *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium kansasii*, которые вызывают лёгочную форму МБ; *Mycobacterium ulcerans*, играющую главную роль в возникновении кожной инфекции, известной как «язва Бурули», являющуюся третьим по распространённости микобактериальным заболеванием в мире после туберкулёза и лепры; *Mycobacterium marinum*, ответственную за гранулематозные поражения кожи; *Mycobacterium scrofulaceum*, вызывающую шейный лимфаденит (чаще у детей); *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium*

chelonae, которые также являются основными возбудителями инфекций мягких тканей и костно-суставной системы [7, 8]. В последние годы идентифицирован ещё один вид нетуберкулёзных микобактерий — *Mycobacterium chimaera*, инфекция которого ассоциирована преимущественно с кардиохирургическими вмешательствами. Данный возбудитель способен индуцировать развитие редкой диссеминированной гранулематозной патологии, возникающей после вакцинации бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ), а также у пациентов с первичными иммунодефицитом, характеризующимся молекулярными дефектами IL12/IFN γ -зависимого сигнального пути, что приводит к повышенной восприимчивости к локальным или генерализованным инфекциям, вызванным микобактериями из окружающей среды [9, 10].

Следует отметить, что спектр видов патогенных микобактерий значительно расширился в последние годы. Инфекции, вызываемые НТМ, имеют ярко выраженную эндемическую природу, коренным образом отличающую их от повсеместно встречающегося классического туберкулёза и распространены на территории США, европейских и азиатских стран, Бразилии [11, 12]. В Российской Федерации объём исследований, посвящённых эпидемиологическим характеристикам возбудителей нетуберкулёзных микобактерий, остаётся ограниченным, вследствие чего систематизированные данные о распространённости указанных микроорганизмов отсутствуют. Тем не менее, по результатам отдельных исследований установлены региональные особенности этиологической структуры. В Московской области и в европейской части страны преобладают *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare* и *Mycobacterium gordonae*. Для Сыктывкара характерно доминирование *Mycobacterium lentiflavum*. В городах Сибири наиболее часто идентифицируются *M. abscessus* и *M. intracellulare*, при этом их относительное преобладание варьирует в зависимости от региона [1, 13].

Лечение микобактериозов является сложной задачей, так как эффективность терапии остаётся крайне низкой. По данным британских исследователей, доля пациентов с микобактериозами, вызванными *M. avium*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi*, которые получали различные схемы терапии и полностью завершили курс лечения с положительной клинической и лабораторной динамикой, а также не имели рецидивов в течение года после проведённого лечения, составляет всего 28%. По данным других исследований, включавших пациентов с конкретными видами НТМ, эффективность терапии составляет 30–50% для заболеваний, вызванных *M. abscessus*, 50–70% — для *M. avium* и около 80–90% — для *M. malmoense* и *M. kansasii* [14, 15]. В связи с чем терапевтические схемы разрабатываются с учётом

идентифицированного возбудителя, формы микобактериоза и состояния пациента. Этиопатогенетическое лечение опирается на комплексное применение антибактериальных препаратов в течение не менее чем 12 месяцев. В терапии МБ, вызванного *M. avium*, рекомендуется использовать схемы, сочетающие назначение этамбутола, рифампицина и кларитромицина, *M. abscessus* — цефоксицина, амикацина и кларитромицина, *M. kansasii* — изониазида или кларитромицина, этамбутола и рифампицина [16, 17]. Несмотря на доказанную эффективность данных схем, важно отметить и серьёзные недостатки. Установлено, что взаимодействие между лекарственными средствами, а именно между рифампином и макролидами, вызывает снижение плазменной концентрации макролидов, что приводит к недостаточному ответу на антибактериальную терапию при лёгочной форме МБ, вызванной *M. avium*. При этом, до сих пор не ясно, являются ли низкие сывороточные концентрации макролидов причиной недостаточной эффективности лечения и может ли увеличение дозы макролида или замена рифампина на другой препарат улучшить результаты. Кроме того, рекомендуемые схемы связаны с многочисленными побочными эффектами из-за применения нескольких препаратов в течение длительного времени [18].

Ещё одной серьёзной проблемой лечения МБ является повышенный риск развития резистентности к антибиотикам [18]. Установлено, что лекарственная резистентность НТМ опосредована их строением, а именно наличием толстой, непроницаемой клеточной стенки, пептидогликан которой содержит N-гликолилмурамовую кислоту вместо обычной N-ацетилмураминовой кислоты, а наиболее распространёнными липидами являются длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты, содержащие до 90 углеродных остатков, что определяет исключительно высокую гидрофобность по сравнению с клеточной стенкой других бактерий. Также известно, что внешняя мембрана НТМ составляет почти треть от общей массы клетки, в связи с чем значительная часть энергии, генерируемой микобактериями, используется для синтеза и восстановления клеточных стенок [19–21].

Однако структурные особенности клеточной стенки не исчерпывают всего многообразия механизмов, лежащих в основе антибиотикорезистентности НТМ. Существенное значение имеют также генетические детерминанты устойчивости. В частности, лекарственная устойчивость у НТМ чаще встречается у штаммов с генами, кодирующими белки-мишени клеточной стенки и структур рибосом, что увеличивает риск приобретения защитных мутаций при лечении одним препаратом [22, 23].

Наряду с генетическими механизмами, существенный вклад в формирование антибиотико-

резистентности НТМ вносят фенотипические факторы, среди которых ключевое значение имеют образование биоплёнок и формирование гранулём. Данные структуры ограничивают доступ антибактериальных препаратов к бактериальным клеткам, что обуславливает снижение эффективности терапии [24, 25, 26].

Некоторые исследования указывают на связь между образованием биоплёнки и патогенностью. Установлено, что биоплёнки позволяют НТМ переносить высокие дозы антибиотиков, так как они в десятки раз более устойчивы, чем свободно растущие бактерии. Данный феномен объясняется тем, что восковая, богатая липидами внеклеточная матрица биоплёнки, создаёт барьер, блокирующий проникновение лекарств [27].

Образование гранулём является отличительной чертой большинства микобактериальных инфекций. Гранулёма состоит из макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток, окружённых слоем Т-лимфоцитов, ограничивающих распространение микобактерий, однако их образование является серьёзной проблемой лечения МБ, так наблюдается ограничение проникновения антибиотиков в бактерии внутрь иммунных клеток [28–31]. Таким образом, гранулёмы рассматриваются не только с позиции защитной реакции макроорганизма, но и механизма длительного выживания микобактерий в латентном состоянии. В конечном итоге гибель инфицированных клеток гранулёмы создаёт некротическую зону, которая распадается, обеспечивая выходной путь для латентных бактерий обратно в лёгкие.

Ещё одна причина развития резистентности связана с длительным лечением МБ [24, 26], при котором происходит энзимная биотрансформация антибиотиков, снижая эффективность противомикробных средств, что описано для пенициллина, фторхинолонов, аминогликозидов и рифампицина.

Изложенные выше факторы обуславливают необходимость поиска новых эффективных подходов к терапии микобактериозов. Перспективным направлением в решении данной проблемы является применение бактериофагов. Из преимуществ фагов как терапевтических агентов можно отметить следующее: специфичность действия — фаги не способны инфицировать клетки человека и реплицируются исключительно в бактериях-мишенях; высокий литический потенциал в отношении патогена в очаге инфекции; а также способность к самоамплификации в месте введения, что позволяет достигать терапевтического эффекта при использовании существенно более низких доз по сравнению с традиционными антибактериальными препаратами [32, 33]. Существуют определённые требования к бактериофагам: выбранный

фаг должен быть высоковирулентным против патогена, в частности НТМ, и не должен вызывать иммунный ответ, а его эффект не может быть ограничен местом заражения. Несмотря на значительную перспективность фаготерапии, использование бактериофагов у человека имеет ряд ограничений, а именно: фаг с терапевтическими характеристиками должен обладать специфичностью для конкретного штамма бактерии; производство генома фага должно исключать гены резистентности к антибиотикам и кодируемые бактериальные факторы вирулентности и токсичности [34, 35]. Дополнительную сложность представляет риск применения лизогенных фагов, способных интегрировать свою ДНК в бактериальный геном и участвовать в горизонтальном переносе генов лекарственной устойчивости, что потенциально может приводить к возникновению новых антибиотикорезистентных штаммов [36, 37].

Решение перечисленных проблем во многом определяется правильным выбором источника выделения микобактериофагов и бактерии-хозяина, используемой для их изоляции и накопления. Микобактериофаги обычно выделяют из окружающей среды, содержащей бактерии, чаще всего из почвы [38, 39]. Считается, что *M. smegmatis* является наиболее перспективной бактерией для выделения фагов из-за ряда преимуществ, в том числе отсутствия патогенности, быстрого роста и схожих структурных и физиологических характеристик с патогенными и нетуберкулёзными микобактериями, а также отсутствия у него профагов, что позволяет получать препараты фагов без контаминации индуцированными умеренными фагами [40, 41]. Однако рядом исследований было доказано, что фаги, выделенные из *M. smegmatis*, имеют различия в геноме по содержанию гуанина и цитозина в ДНК, из-за чего они не могут быть использованы для получения всех типов микобактериофагов [42].

Для понимания потенциального клинического применения и биологических особенностей фагов необходима комплексная генотипическая и фенотипическая характеристика. В частности, генотипическая информация крайне важна для исключения наличия генов, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам, особенностями токсинов и факторов вирулентности [43]. Для фенотипического исследования важен штамм бактерий — для лизируемых одним фагом это имеет значение для оценки эффективности микобактериофага против различных штаммов микобактерий [44, 45]. В настоящее время известно несколько фагов с широким спектром хозяев, которые эффективно уничтожают как туберкулёзные, так и нетуберкулёзные микобактерии [45]. Например, было обнаружено, что фаги геномных кластеров G1, J1 и D1 одновременно поражают *M. tu-*

berculosis, *M. avium*, *M. fortuitum* и *M. kansasii*, а фаги Bxz2, D29 и L5 проявляют литическую активность в отношении штаммов *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum* и *M. chelonae* [43, 46]. Способность некоторых микобактериофагов заражать как медленно, так и быстро растущие микобактерии свидетельствует об их адаптации к различным жизненным циклам бактерий.

Терапевтическое применение фагов было открыто сто лет назад, однако после появления антибиотиков этот метод продолжали использовать только в Восточной Европе. В настоящее время в западных странах к нему снова прибегают из-за растущего числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и малого количества новых антибиотиков [47]. Несмотря на довольно широкое использование бактериофагов в лечении распространённых бактериальных инфекций, микобактериальные, как правило, не входят в число показаний к назначению [48].

Результаты многих исследований успешно демонстрируют активность фагов в отношении различных видов микобактерий, включая *M. abscessus*, *M. ulcerans*, *M. avium* и *M. tuberculosis* [49–52]. Однако большая часть данных получена в ходе лабораторных исследований *in vitro* и экспериментов на животных. Первым клиническим случаем применения фаготерапии (ФТ) стал 15-летний пациент с лекарственно-устойчивым муковисцидозом, на фоне которого развилась персистирующая диссеминированная инфекция. Внутривенное введение коктейля из двух умеренных и одного литического фагов в дозе 10^9 бляшкообразующих единиц не вызывало токсических реакций или побочных эффектов; через 6 нед. лечения наблюдалась полная резорбция инфицированного узла в печени; ещё через 4 мес. — изоляты НТМ, выделенные у пациента, по-прежнему были чувствительны к фагам в коктейле, а нейтрализующий иммунный ответ не наблюдался [53]. Однако в более позднем клиническом исследовании с использованием того же коктейля из фагов у пациента 81 года с инфекцией, вызванной *M. avium*, сопоставимого терапевтического эффекта не наблюдалось, что было обусловлено наличием в сыворотке пациента высоких титров нейтрализующих антител ко всем трём фагам, входящим в коктейль, вследствие IgG-опосредованного иммунного ответа [54]. Позже было установлено, что неэффективность фаготерапии МБ связана не только с особенностями иммунного ответа, но и большой вариабельностью штаммов НТМ, что особенно характерно для *M. avium*. Результаты исследований показали, что морфотипы колоний влияют на восприимчивость к фагам, а именно «гладкие» изоляты более устойчивы к фаговой инфекции в сравнении с «шероховатыми». Ещё одна проблема использования мико-

бактериофагов заключается в том, что клинические изоляты *M. avium* имеют различные профаги, интегрированные в их геномы, которые могут влиять на восприимчивость к фагам из-за наличия систем защиты. Известно, что для микобактерий характерно наличие уникальных наборов рестриктаз, специфичных для разных видов НТМ; системы CRISPR-Cas, обеспечивающей возможность встраивания в геном бактерии фрагментов ДНК ранее встреченных фагов; синтез белков Cas-разрушающих чужеродную ДНК, а также физических барьеров (толстая клеточная стенка микобактерий, сильно затрудняющая проникновение фага внутрь, и других систем защиты) [55].

В настоящее время существует ограниченное количество информации, характеризующей молекулярные механизмы взаимодействия фагов с микобактериями [56]. Большинство исследований показали, что фаги используют липидные и углеводные части, такие как пептидогликан или тейхоиновая кислота, для адсорбции на поверхности грамположительных бактерий [57]. Однако имеющиеся данные показывают, что фаги могут связываться и взаимодействовать не только с липидами, но и с различными белками поверхности клеток, такими как порины, компоненты системы секреции типа VII и белок клеточного деления у микобактерий [58–60].

Фаги также могут использовать транспортный механизм хозяина для проникновения внутрь клетки [61]. Установлено, что при взаимодействии бактерий и фагов патоген может понижать регуляцию, маскировать, мутировать или заменять поверхностные молекулы, которые фаги используют для связывания и адсорбции. Этот механизм помогает патогену сопротивляться и избегать уничтожения фагами [58]. Однако эти изменения могут негативно сказываться на выживании бактерий, поскольку молекулы, используемые бактериофагами, являются важными факторами, играющими роль в поддержании функций клеточной стенки, защите от антибиотиков через системы эффлюкса, вирулентности или поглощения питательных веществ в условиях, лишённых хозяина [62].

Принимая во внимание вышеописанное, основные проблемы фаготерапии МБ можно представить следующим образом: сам процесс отбора фагов является трудоёмким, и для того, чтобы достичь высокой терапевтической эффективности, может потребоваться коктейль от трёх до шести активных фагов; лечение лёгочных и диссеминированных форм требует внутривенного введения фагов; фаговая терапия может обеспечить защиту от антибиотикорезистентных форм микобактерий, но может и способствовать появлению новых устойчивых форм патогена; выработка нейтрализующих антител против фагов способна полностью аннулировать терапевтический эффект [63, 64].

Заключение

Анализ данных современной литературы свидетельствует о том, что микобактериозы, обусловленные нетуберкулёзными микобактериями, являются актуальной и сложной проблемой инфекционной патологии. Широкое распространение НТМ в окружающей среде, их способность к персистенции в биоплёнках и гранулёмах, а также наличие множественных механизмов антибиотикорезистентности как структурных (особенности клеточной стенки), так и генетических (мутации в генах-мишенях, системы рестрикции-модификации, CRISPR-Cas) обуславливают низкую эффективность стандартных схем этиотропной терапии, которая не превышает 50–70% даже при наиболее благоприятных прогностических вариантах течения заболевания.

Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска альтернативных подходов к лечению микобактериозов. Одним из наиболее перспективных направлений является фаготерапия, обладающая рядом принципиальных преимуществ перед традиционной антибиотикотерапией: высокая специфичность действия, способность к самоамплификации в очаге инфекции, отсутствие токсического воздействия на макроорганизм. Вместе с тем, результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что реализация терапевтического потенциала микобактериофагов сопряжена с существенными ограничениями.

К числу основных проблем относятся: высокая вариабельность чувствительности клинических изолятов НТМ к фагам, обусловленная видовыми и штаммовыми особенностями бактерий, а также морфотипом колоний (гладкие изоляты демонстрируют более высокую устойчивость); риск развития нейтрализующего иммунного ответа, который может полностью нивелировать терапевтический эффект при повторном или длительном введении фагов; сложность выбора и производства фаговых препаратов, включая необходимость использования высоковирулентных (строго литических) фагов, исключение из генома фагов генов, кодирующих факторы вирулентности и токсичности, а также предупреждение горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности; многообразие молекулярных механизмов защиты микобактерий от фаговой инфекции, включая рестриктазы, системы CRISPR-Cas, модификацию поверхностных рецепторов и наличие интегрированных профагов, что требует углублённого изучения взаимодействий в системе «микобактерия — фаг».

Несмотря на указанные трудности, анализ клинических случаев демонстрирует принципиальную возможность достижения терапевтического успеха при применении микобактериофагов у па-

циентов с диссеминированными формами микобактериозов, резистентными к стандартной антибиотикотерапии. Вместе с тем, гетерогенность ответа на фаготерапию, обусловленная как иммунологическими факторами, так и биологическими особенностями конкретных штаммов возбудителя, указывает на необходимость дальнейшего накопления данных о молекулярных механизмах взаимодействия фагов с микобактериями.

Таким образом, фаготерапия представляет собой перспективную, но требующую дальнейшего изучения терапевтическую стратегию. Реализация её потенциала в клинической практике возможна лишь при условии разработки индивидуализированных подходов к подбору фаговых препаратов, совершенствования методов их производства, а также углублённого изучения механизмов формирования фагорезистентности у НТМ и способов её преодоления. Комплексное решение перечисленных задач позволит повысить эффективность лечения микобактериозов, снизить риск развития антибиотикорезистентности и обеспечить эра-

дикацию персистирующих форм НТМ, включая штаммы, образующие биоплёнки и локализованные внутри гранулём.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Разработка фагосодержащего лекарственного препарата для лечения нетуберкулёзных микобактериозов».

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Баева Г. Р. — поиск публикаций по теме статьи, обработка материала, написание и редактирование текста статьи, оформление библиографии; Поройский С. В., Самотруева М. А. — идея публикации, научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи.

Литература/References

- Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Севастьянова Э.В., Валиев Р.И. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19 (3): 89–94. [Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV, Petrova FS, Sevast'yanova EV, Valiyev RI. Mikrobiologicheskiye i epidemiologicheskiye osobennosti mikobakteriozov. Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. 2020; 19 (3): 89–94. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94>.
- Barletta RG, Steffen DJ. Mycobacteria. In the book «Veterinary Microbiology», edited by DS McVeigh, M Kennedy, MM Chengappa, R Wilkes (eds.). 2022; <https://doi.org/10.1002/9781119650836.ch36>.
- Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулёзные микобактерии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (2): 97–102. [Makarova MV, Guntupova LD. Netuberkuleznyye mikobakterii. BIOpreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lecheniye. 2020; 20 (2): 97–102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-2-97-102>.
- Zhu YN, Xie JQ, He XW, Peng B, Wang CC, Zhang GJ, Gao YH. Prevalence and clinical characteristics of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. Respiration. 2021; 100 (12): 1218–1229.
- Петрова Ф.С., Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В. Микобактериоз: обзор доказанных клинических проявлений у человека. Вестник Авиценны. 2020; 22 (3): 482–488. [Petrova FS, Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV. Mikobakterioz: obzor dokazannykh klinicheskikh proyavleniy u cheloveka. Vestnik Avitsenny. 2020; 22 (3): 482–488. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-484-490>.
- Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. Indian J Med Res. 2020; 152 (3): 185–226. doi: [10.4103/ijmr.ijmr_902_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_902_20).
- Свиридов Ф.С., Литвинова М.М., Карнаушкина М.А., Макарянц Н.Н., Горбунова М.В. Генетические факторы риска нетуберкулёзных микобактериальных заболеваний легких (систематический обзор). Современные технологии в медицине. 2024; 16 (5): 62–72. [Sviridov FS, Litvinova MM, Karnaushtkina MA, Makar'yants NN, Gorbunova MV. Geneticheskiye faktory riska netuberkuleznykh mikobakterial'nykh zabolevaniy legkikh (sistematicheskiy obzor). Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine. 2024; 16 (5): 62–72. (In Russ.)].
- Sharma V, Mandavdhare HS, Prasad KK, Singh H, Dutta U. Tubercular colitis masquerading as ischemic colitis: An unusual presentation. Int J Mycobacteriol. 2017; 6 (4): 404–406. doi: [10.4103/ijmy.ijmy_132_17](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_132_17).
- Gill LJ, Dominic K, Tiberi S. Atypical mycobacterial infections: treatment and indications. Curr Opin Pulm Med. 2021; 27: 216–223. doi: [10.1097/MCP.0000000000000764](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000764).
- Malhotra AM, Arias M, Backx M, Gads J, Goodma A, Gourlay, Y, Kunst H. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections: a guide for the general physician. Clin Med (Lond). 2024; 24 (1): 100016. doi: [10.1016/j.clinme.2024.100016](https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100016).
- Cristancho-Rojas C, Varley CD, Lara SC, Kherabi Y, Henkle E, Winthrop KL. Epidemiology of Mycobacterium abscessus. Clin Microbiol Infect. 2024; 30 (6): 712–717. doi: [10.1016/j.cmi.2023.08.035](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.035).
- Ong LT. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria infection in Asia: A narrative review. Indian J Tuberc. 2025; 72 (2): 259–265. doi: [10.1016/j.ijtb.2024.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2024.08.006).
- Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С. Выявление нетуберкулёзных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019; 97 (10): 5–11. [Al'khovik OI, Meshkov IO, Petrenko TI, Yevdokimova LS. Vyyavleniye netuberkuleznykh mikobakteriy, tsirkuliruyushchikh v raznykh regionakh Sibiri, i analiz ikh lekarstvennoy ustoychivosti. Tuberkul'ez i Bolezni Legkikh. 2019; 97(10): 5–11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>.
- Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколов Е.Г. Микобактериозы лёгких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). Медицинский альянс. 2020; 8 (1): 25–31. [Anisimova AI, Pavlova MV, Archakova LI, Sapozhnikova NV, Chernokhayeva IV, Gavrilov PV, Sokolovich EG. Mikobakteriozy legkikh: slozhnosti diagnostiki i lecheniya (obzor literaturey). Meditsinskiy al'yans. 2020; 8 (1): 25–31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-25-31>.
- Conyers LE, Saunders BM. Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects. Front Microbiol. 2024; 15: 1394220. doi: [10.3389/fmicb.2024.1394220](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1394220).
- Wang XY, Jia QN, Li J. Treatment of non-tuberculosis mycobacteria skin infections. Frontiers in Pharmacology. 2023; 14: 1242156. doi: [10.3389/fphar.2023.1242156](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1242156).
- Bhanushali J, Jadhav U, Ghewade B, Wagh P. Unveiling the clinical diversity in nontuberculous mycobacteria (NTM) infections: a comprehensive review. Cureus. 2023; 15 (11): e48270. doi: [10.7759/cureus.48270](https://doi.org/10.7759/cureus.48270).
- Raznatovska OM, Shalmin OS, Fedorec AV, Batrak KA. A clinical case of non-tuberculosis mycobacterial infection of the lungs and larynx. Infusion & Chemotherapy. 2024; 7 (2): 44–48. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-44-48>.
- Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В. Биоплёнки при микобактериальной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; 26 (1): 14–20. [Umpel'eva TV, Skorniyakov SN, Vakhrush'eva DV. Bioplenki pri mikobakterial'noy infektsii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2024; 26 (1): 14–20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmacc.2024.1.14-20>.
- Falkinham 3rd JO. Challenges of NTM Drug Development. Front. Microbiol. 2018; 9:1613. doi: [10.3389/fmicb.2018.01613](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01613).
- Elgera-Repetto AS, Chacon-Salinas R, Serna-Cortez JF, Rivera-Gutierrez S, Ortiz-Navarrete V, Estrada-Garcia I, Gonzalez y Merchant JA. Differential

- response of macrophages to slow-growing and fast-growing pathogenic mycobacteria. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Moon SM, Park HY, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Jeon K, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (11): 6758–6765. doi: 10.1128/AAC.01240-16.
 23. Nasiri MJ, Hayili M, Gazi M, Gudarzi H, Pormohammad A, Imani Fuladi AA, Feyzabadi MM. New Insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017; 8: 681. doi: 10.3389/fmicb.2017.00681.
 24. Munita JM, Arias KA, Unit AR, Santiago A. De HHS Mechanisms for public access to antibiotic resistance. *Public Access HHS*. 2016; 4: 1–37.
 25. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Эффективность амикацина в комбинации с трипсином в отношении биоплёночных форм бактерий *P.aeruginosa*. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023; 86 (6): 25–29. [Shipitsyna IV, Osipova EV. Effektivnost' amikatsina v kombinatsii s tripsinom v otnoshenii bioplénoknykh form bakteriy *P.aeruginosa*. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023; 86 (6): 25–29. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-6-25-29.
 26. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (2): 96. doi: 10.3390/biology10020096.
 27. Карташова О.Л., Паишкова Т.М., Пашинина О.А., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона *in vitro* на рост и образование биоплёнок клиническими изолятами микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023; 86 (4): 29–33. [Kartashova OL, Pashkova TM, Pashinina OA, Kovalenko AL. Vliyaniye tsikloferona *in vitro* na rost i obrazovaniye bioplénok klinicheskimi izolyatami mikroorganizmov. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023; 86 (4): 29–33. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-4-29-33.
 28. Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Синицын М.В., Зюзя Ю.Р., Абу А.Т.И., Волков А.А., Степанов Е.А. Гранулематозные перитониты. Хирург. 2020; 11 (12): 40. [Plotkin DV, Reshetnikov MN, Sinitsyn MV, Zyuzya YuR, Abu AT, Volkov AA, Stepanov EA. Granulematoznyye peritonity. *Khirurg*. 2020; 11 (12): 40 (In Russ.)].
 29. Оськин Д.Н., Панова И.А. Микобактериоз органов дыхания: актуальное состояние проблемы. Земский врач. 2024; 2: 30–38. [Os'kin DN, Panova IA. Mikobakterioz organov dykhaniya: aktual'noye sostoyaniye problemy. *Zemskiy Vrach*. 2024; 2: 30–38 (In Russ.)].
 30. Palme MV, Kanipe C, Boggiatto PM. The bovine tuberculoid granuloma. *Pathogens*. 2022; 11 (1): 61. doi: 10.3390/pathogens11010061.
 31. Meireles SI, Cruz MV, Irffi GP, Testagrossa LA. Incidence of mycobacteria in pulmonary granulomatous lesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2025; 80: 100564. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100564.
 32. Kakasis A, Panica G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive overview. *Int J Antimicrobial Agents*. 2018; 53 (1): 16–21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004.
 33. Hosseini-porgham S, Sechi LA. A review on mycobacteriophages: from classification to applications. *Pathogens*. 2022; 11 (7): 777. doi: 10.3390/pathogens11070777.
 34. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 848. doi: 10.3389/fphar.2019.00848.
 35. Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что содержит их применение в медицине. Биохимия. 2020; 85 (11): 1587–1600. [Vlasov VV, Tikunova NV, Morozova VV. Bakteriofagi kak terapevicheskiye preparaty: chto sderzhivayet ikh primeneniye v meditsine. *Biokhimiya*. 2020; 85 (11): 1587–1600. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.31857/s0320972520110068.
 36. Mattila S, Ruotsalainen P, Yalasuoari M. On-demand isolation of bacteriophages against drug-resistant bacteria for personalized phage therapy. *Front Microbiol*. 2015; 6: 1271. doi: 10.3389/fmicb.2015.01271.
 37. Sowing KD. Fighting phages: how bacteria protect themselves from a viral attack. *PLoS Pathog*. 2015; 11 (6): e1004847. doi: 10.1371/journal.ppat.1004847.
 38. Gong Z, Lv X, Li C, Gu Y, Fan X, Sun Q, Tong Y, Zhao F, Xing S, Pei G, Li Q, Xie L, Xie J. Genomic and proteomic portrait of a novel mycobacteriophage SWU2 isolated from China. *Infect Genet Evol*. 2021; 87: 104665. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104665.
 39. Nayak T, Kakkar A, Singh RK, Jaiswal LK, Singh AK, Temple L, Gupta A. Isolation and characterization of a new mycobacteriophage Kashi-VT1 affecting mycobacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1173894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1173894.
 40. Sparks IL, Derbyshire KM, Jacobs WR, Morita YS. *Mycobacterium smegmatis*: the vanguard of mycobacterial research. *J Bacteriol*. 2023; 205: e00337–22. doi: 10.1128/jb.00337-22.
 41. Hatful JF. Phage therapy of non-tuberculous mycobacteria: problems and opportunities. *Pulm Ther*. 2023; 9: 91–107. doi: 10.1007/s41030-022-00210-y.
 42. Satish R, Desauza A. Study the characteristics of mycobacteriophage, a new tool for the treatment of *Mycobacterium* spp. *Int. J. Mycobacteriol*. 2019; 8: 170. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_42_19.
 43. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions. *Cell*. 2023; 186: 17–31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
 44. Amarh ED, Gauthier CH, Dedrick RM, Garlena RA, Russell DA, Jacobs-Sera D, Zack KM, Hatfull GF. Genome sequence of *Mycobacterium abscessus* phage phiT45-1. *Microbiol Resour Announc*. 2021; 10: e00155–21. doi: 10.1128/MRA.00155-21.
 45. Gan Y, Wu T, Liu P, Guo S. Characterization and classification of Bo4 as a cluster G mycobacteriophage that can infect and lyse, *M. tuberculosis*. *Arch Microbiol*. 2014; 196: 209–218. doi: 10.1007/s00203-014-0954-6.
 46. Rybníček J, Kramme S, Small PL. Host range of 14 mycobacteriophages in *Mycobacterium ulcerans* and seven other mycobacteria including *Mycobacterium tuberculosis*—application for identification and susceptibility testing. *J Med Microbiol*. 2006; 55: 37–42. doi: 10.1099/jmm.0.46238-0.
 47. Senhaji-Kacha A, Esteban J, Garcia-Quintanilla M. Considerations for phage therapy against *Mycobacterium abscessus*. *Fron Microbiol*. 2021; 11: 609017. doi: 10.3389/fmicb.2020.609017.
 48. Hatfull GF, Dedrick RM, Shuli RT. Phage therapy in bacterial infections resistant to antibiotics. *Annu Rev Med*. 2022; 73: 197–211. doi: 10.1146/annurev-med-080219-122208.
 49. Dedrick RM, Smit BE, Garlena RA, Russell DA, Aull HG, Mahalingam V, Divens AM, Guerrero-Bustamante CA, Zack KM, Abad L, Gauthier CH, Jacobs-Sera D, Hatfull GF. *Mycobacterium abscessus* strain morphotype determines phage susceptibility, the repertoire of therapeutically useful phages, and phage resistance. *mBio*. 2021; 12 (2): e03431–20. doi: 10.1128/mBio.03431-20.
 50. Trigo G, Martins TG, Fraga A, Longatto-Filho A, Castro G, Azeredo J, Pedrosa J. Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2183. doi: 10.1371/journal.pntd.0002183.
 51. Guerrero-Bustamante CA, Dedrick RM, Garlena RA, Russell DA, Hatfull GF. Toward a phage cocktail for tuberculosis: susceptibility and tuberculocidal action of mycobacteriophages against diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Mbio*. 2021; 12: e00973–21. doi: 10.1128/mBio.00973-21.
 52. Kalapala YC, Sharma PR, Agarwal R. Antimycobacterial potential of mycobacteriophage under disease-mimicking conditions. *Front Microbiol*. 2020; 11: 3116. doi: 10.3389/fmicb.2020.583661.
 53. Dedrick RM, Guerrero C, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT, Hatfull GF, Spencer H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019; 25 (5): 730–733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z.
 54. Dedrick RM, Freema KG, Nguyen JA, Bahadiri-Talbot A, Smith BE, Wu AE, Ong AS, Lin CT, Ruppel LC, Parrish NM, Hatfull GF, Cohen KA. Potent antibody-mediated neutralization limits bacteriophage treatment of a pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. *Nat Med*. 2021; 27 (8): 1357–1361. doi: 10.1038/s41591-021-01403-9.
 55. Dedrick RM, Jacobs-Sera D, Bustamante CAG, Garlena RA, Mavrich T, Pope WH, et al. Prophage-mediated defence against viral attack and viral counter-defence. *Nat Microbiol*. 2017; 2: 16251. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.251.
 56. Dunn M, Hupfeld M, Klumpp J, Lessner MJ. The molecular basis of bacterial-host interactions by gram-positive targeting of bacteriophages. *Viruses*. 2018; 10: 397. doi: 10.3390/v10080397.
 57. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*. 2016; 363: fnw002. doi: 10.1093/femsle/fnw002.
 58. Ko SS, Hatfull GF. Identification of toxic mycobacteriophage genes reveals new features of mycobacterium physiology and morphology. *Sci Rep*. 2020; 10: 14670. doi: 10.1038/s41598-020-71588-5.
 59. Stone E, Campbell K, Grant I, McAuliffe O. Understanding and exploiting phage-host interactions. *Viruses*. 2019; 11: 567. doi: 10.3390/v11060567.
 60. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: an updated approach to combating antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019; 25: 219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
 61. Hassan M, Ahn J. Evolutionary dynamics between phages and bacteria as a possible approach to the development of effective phage therapies against antibiotic-resistant bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11: 915. doi: 10.3390/antibiotics11070915.
 62. Mangalea MR, Duerkop BA. Fitness tradeoffs caused by bacteriophage resistance enhance synergistic antibacterial strategies. *Infect Immun*. 2020; 88: e00926–19. doi: 10.1128/IAI.00926-19.

63. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 197–211. doi: 10.1146/annurev-med-080219-122208.
64. Манабаева А.Н., Алексюк П.Г. Бактериофаги: век спустя, снова в центре внимания. *Микробиология және вирусология.* 2023; 2 (41): 40–64. [Manakbaeva AN, Aleksiuk PG. Bakteriofagi: vek spustia, snova v

tsentre vnimaniia. *Mikrobiologiya Zhane Virusologiya.* (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.53729/MV-AS.2023.02.03>.

Поступила / Received 07.04.2026
Принята в печать / Accepted 17.04.2026

Информация об авторах

Поройский Сергей Викторович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой экстремальной медицины и безопасности жизнедеятельности, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-6990-6482

Самотруева Марина Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

Цибизова Александра Александровна — к. фарм.н., доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

Ясенявская Анна Леонидовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, руководитель Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Генатулина Гузель Наилевна — к.б.н., доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

Баева Гюзель Ренатовна — научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

About the authors

Sergey V. Poroyskiy — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Extreme Medicine and Life Safety, Chief Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-6990-6482

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Chief Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Senior Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

Anna L. Ysenyavskaya — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

Guzel R. Baeva — researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

Верификация аллергии на пенициллины в акушерстве как инструмент рациональной антибиотикотерапии

✉ Д. А. ЕНИКЕЕВ¹, М. Г. БАЗАЛИЙ², А. Д. ПИЛЯСОВА³, А. И. ИГНАТЕНКО³,
М. А. ТОКОВА³, А. К. ПАЧЕВА³, С. К. НЕРСИСЯН³, Е. А. АЛЕКСАНДРОВ³,
И. Р. АНИСИМОВА³, Т. С. АЛИБЕКОВА³, А. А. ЗАЙКИН³,
Е. А. КУЗНЕЦОВА³, В. А. БУРНЫШЕВА⁴

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация

² ГБУЗ АО «Приморская центральная районная больница», Архангельск, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

⁴ Независимый исследователь, Российская Федерация

Аннотация

Аллергия на пенициллины является одной из наиболее часто регистрируемых лекарственных реакций у беременных, однако в большинстве случаев данный диагноз устанавливается на основании анамнеза без объективной верификации. В акушерской практике это имеет принципиальное значение, поскольку бета-лактамы антибиотиков остаются препаратами первой линии для профилактики и лечения инфекций, включая интранатальную профилактику стрептококка группы В, антибиотикопрофилактику при кесаревом сечении и терапию сифилиса во время беременности. Неподтвержденная аллергия ограничивает применение оптимальных схем лечения, способствует назначению альтернативных препаратов широкого спектра действия и может быть связана с повышением риска инфекционных осложнений. В настоящем обзоре проанализированы современные данные о диагностике аллергии на пенициллины у беременных, включая кожное тестирование, пероральные провокационные пробы и инструменты стратификации риска. Представлены результаты клинических исследований, демонстрирующие высокую частоту снятия диагноза аллергии и благоприятный профиль безопасности обследования при правильном отборе пациенток. Рассмотрено влияние верификации аллергического анамнеза на структуру антибактериальной терапии и акушерские исходы. Верификация аллергии на пенициллины в рамках дородового наблюдения рассматривается как важный элемент рациональной антибиотикотерапии и антимикробной стратегии в акушерстве. Расширение практики целенаправленной диагностики позволяет повысить частоту назначения препаратов первой линии без ухудшения материнских и неонатальных показателей.

Ключевые слова: аллергия на пенициллины; бета-лактамы антибиотиков; беременность; кожное тестирование; пероральная провокационная проба; стратификация риска; антибиотикопрофилактика; стрептококк группы В; рациональная антибиотикотерапия; антимикробная настороженность

Для цитирования: Еникеев Д. А., Базалий М. Г., Пиласова А. Д., Игнатенко А. И., Токowa М. А., Пачева А. К., Нерсисян С. К., Александров Е. А., Анисимова И. Р., Алибекова Т. С., Зайкин А. А., Кузнецова Е. А., Бурнышева В. А. Верификация аллергии на пенициллины в акушерстве как инструмент рациональной антибиотикотерапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (3–4): 70–83. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-70-83>. EDN: TKVLEU.

Verification of Penicillin Allergy in Obstetric Practice as a Tool for Rational Antibiotic Therapy

✉ DAMIR A. ENIKEEV¹, MARIA G. BAZALIY², ANNA D. PILYASOVA³,
ALEKSANDR I. IGNATENKO³, MEKKA A. TOKOVA³, ALINA K. PACHEVA³,
SUZANNA K. NERSISYAN³, EGOR A. ALEKSANDROV³, IRINA R. ANISIMOVA³,
TAMILA S. ALIBEKOVA³, ARTEM A. ZAIKIN³,
EVGENIA A. KUZNETSOVA³, VERONIKA A. BURNYSHEVA⁴

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Primorsky Central District Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Independent researcher, Russian Federation

Abstract

Penicillin allergy is one of the most frequently reported drug reactions among pregnant women; however, in most cases, the diagnosis is based solely on patient history without objective verification. In obstetric practice, this has substantial clinical implications, as β -lactam antibiotics remain first-line agents for the prevention and treatment of infections, in-

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: maria.gri2001@gmail.com



✉ Correspondence to:
E-mail: maria.gri2001@gmail.com



EDN: TKVLEU

cluding intrapartum prophylaxis for Group B Streptococcus, antibiotic prophylaxis during cesarean delivery, and treatment of syphilis in pregnancy. An unverified allergy label limits the use of optimal treatment regimens, promotes the prescription of broader-spectrum alternatives, and may be associated with an increased risk of infectious complications. This review analyzes current evidence on the evaluation of penicillin allergy in pregnant patients, including skin testing, direct oral challenges, and risk stratification tools. Clinical studies demonstrate a high rate of penicillin allergy de-labeling and a favorable safety profile of diagnostic procedures when appropriate patient selection is applied. The article also discusses the impact of allergy verification on antibiotic prescribing patterns and obstetric outcomes. Verification of penicillin allergy within routine prenatal care should be considered an essential component of rational antibiotic therapy and antimicrobial stewardship in obstetrics. Expanding targeted diagnostic strategies may increase the use of first-line β -lactam antibiotics without adversely affecting maternal or neonatal outcomes.

Keywords: penicillin allergy; beta-lactam antibiotics; pregnancy; skin testing; oral challenge; risk stratification; antibiotic prophylaxis; Group B Streptococcus; rational antibiotic therapy; antimicrobial stewardship.

For citation: Enikeev DA, Bazaliy MG, Pilyasova AD, Ignatenko AI, Tokova MA, Pacheva AK, Nersisyan SK, Alexandrov EA, Anisimova IR, Alibekova TS, Zaikin AA, Kuznetsova EA, Burnysheva VA. Verification of penicillin allergy in obstetric practice as a tool for rational antibiotic therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (3–4): 70–83. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-3-4-70-83>. EDN: TKVLEU.

Введение

Нежелательные реакции на лекарственные средства (НРЛС) представляют собой любые неблагоприятные и непреднамеренные эффекты, возникающие при применении препарата в терапевтических дозах. В клинической фармакологии принято подразделять НРЛС на реакции типа А — предсказуемые, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, его фармакокинетикой или межлекарственными взаимодействиями, и реакции типа В — непредсказуемые, не зависящие от дозы и часто имеющие иммунологическую природу [1].

Лекарственная гиперчувствительность относится к реакциям типа В и рассматривается как иммунно-опосредованное состояние. По данным эпидемиологических исследований, от 20 до 35% пациентов сообщают о наличии у них «аллергии» на лекарственные препараты [1–4]. Однако в большинстве случаев подобные сведения основаны исключительно на анамнестических данных и не подтверждаются специализированным обследованием. Наиболее показательной в этом отношении является аллергия на пенициллины (АП), которая регистрируется примерно у 10% пациентов, тогда как объективная диагностика значительно реже подтверждает истинную сенсibilизацию [1–4].

Наличие диагноза «аллергия на антибиотики» без надлежащей верификации имеет клинически значимые последствия. Оно ограничивает выбор антимикробной терапии, способствует более частому назначению альтернативных препаратов широкого спектра действия, ассоциируется с ухудшением клинических исходов и увеличением затрат системы здравоохранения. Особую актуальность проблема приобретает в акушерской практике. Беременные относятся к группе пациентов с высокой частотой назначения антибактериальных средств: по данным литературы, до 80% лекарственных препаратов, применяемых в пренатальном периоде, составляют антибиотики [5]. При этом примерно у половины беременных

имеются показания к назначению пенициллинов как препаратов первой линии [6–9].

Женщины чаще мужчин указывают в анамнезе лекарственную аллергию, причём значительная часть реакций относится к гиперчувствительности немедленного типа. Вопрос о половой предрасположенности к развитию таких реакций остаётся недостаточно изученным [10]. Хотя гиперчувствительность немедленного типа традиционно связывают с IgE-опосредованным механизмом, клиническая симптоматика может быть обусловлена и другими патофизиологическими процессами. В частности, описана прямая дегрануляция тучных клеток через Mas-связанный рецептор, сопряжённый с G-белком (MRGPRX2), а также реакции при системных мастоцитарных нарушениях; данные состояния чаще регистрируются у женщин [10–12].

Гормональные факторы также рассматриваются как возможный модифицирующий компонент иммунного ответа. На поверхности тучных клеток выявлены рецепторы к эстрадиолу и прогестерону, активация которых способна усиливать дегрануляцию. Предполагается, что данный механизм участвует в развитии гиперчувствительности к прогестерону — иммунной реакции на эндогенный гормон у женщин репродуктивного возраста, клинические проявления которой варьируют от кожных форм до анафилаксии [13, 14]. Известно также, что распространённость атопических заболеваний смещается от мужского преобладания в детском возрасте к женскому во взрослом, что связывают с гормональной перестройкой организма [15].

Беременность сопровождается сложной иммунной перестройкой, направленной на формирование толерантности к плоду, несущему отцовские антигены. Иммунологические изменения носят стадийный характер и зависят от срока гестации [16]. Прогестерон играет ключевую роль в имплантации эмбриона и поддержании беременности, способствуя снижению выраженности клеточно-опосредованных иммунных реакций [14].

В целом для первой половины беременности характерен сдвиг иммунного ответа в сторону Th2-профиля с относительным подавлением Th1-опосредованных реакций; к концу третьего триместра отмечается усиление Th1-ответа, что рассматривается как элемент подготовки к родам [14, 16, 17].

Среди лекарственных аллергий наибольшую распространённость имеет аллергия на пенициллины, за которой следуют реакции на сульфаниламидные антибиотики (2–8%) [2–4, 18, 19]. При проведении специализированного обследования установлено, что до 90% пациентов с ранее зарегистрированной АП переносят пенициллины без клинически значимых реакций, что позволяет исключить диагноз аллергии [1, 20]. Это может быть связано либо с первоначальной гипердиагностикой, либо с утратой сенситизации с течением времени.

У беременных частота зарегистрированной аллергии на пенициллины составляет 7–12,6%, что сопоставимо с данными общей популяции [8, 18, 19, 21–23]. Информация о частоте аллергии на цефалоспорины и сульфаниламиды в период гестации ограничена. В одном из одноцентровых исследований аллергия на цефалоспорины отмечена у 1,8% беременных, на сульфаниламидные антибиотики — у 4,2%, что соответствует обще-популяционным показателям [24]. Наличие аллергии на пенициллины ассоциируется с более частой регистрацией аллергических реакций на другие бета-лактамы препараты, включая цефалоспорины (5,4%), а также на сульфаниламиды (8,7%) [24].

В последние годы наблюдается рост числа исследований, посвящённых оценке и ведению аллергии на антибиотики у беременных, поскольку данная группа пациенток длительное время оставалась недостаточно представленной в клинических работах. Современные данные позволяют пересмотреть подходы к диагностике и тактике ведения таких пациенток. В настоящем обзоре основное внимание уделено аллергии на пенициллины и цефалоспорины как наиболее клинически значимым в акушерской практике.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена в формате нарративного аналитического обзора с элементами структурированного поиска литературы, посвящённой диагностике аллергии на пенициллины у беременных, оценке безопасности кожного тестирования и пероральных провокационных проб, а также влиянию верификации аллергического анамнеза на выбор антибактериальной терапии и клинические исходы.

Стратегия поиска

Поиск публикаций проводился в международных электронных базах данных PubMed/MEDLINE и PMC с охватом преимущественно периода 1997–2025 гг. Для выявления ключевых клинических рекомендаций дополнительно анализировались материалы профессиональных медицинских сообществ в области акушерства и аллергологии.

Использовались комбинации поисковых терминов, отражающих тему исследования: «penicillin allergy», «beta-lactam», «pregnancy», «skin testing», «oral challenge», «risk stratification», «Group B Streptococcus prophylaxis», «cesarean antibiotic prophylaxis». Поиск осуществлялся без языковых ограничений с приоритетом оригинальных клинических исследований, систематических обзоров и актуальных рекомендаций.

Критерии включения и исключения

В обзор включались:

- оригинальные клинические исследования, посвящённые оценке аллергии на пенициллины у беременных;
- ретроспективные и проспективные когортные исследования, анализирующие безопасность кожного тестирования и пероральных провокационных проб;
- рандомизированные исследования, сравнивающие диагностические стратегии;
- систематические обзоры и метаанализы по теме бета-лактамы гиперчувствительности в акушерской практике;
- клинические рекомендации по применению антибиотиков при беременности.

Исключались публикации, не содержащие данных о беременных пациентках, работы без описания диагностических алгоритмов или клинических исходов, а также сообщения, не относящиеся к бета-лактамам антибиотикам.

Аналитический подход

Отобранные публикации анализировались по следующим параметрам:

- дизайн исследования и численность выборки;
- критерии стратификации риска аллергии;
- протоколы кожного тестирования и пероральных провокационных проб;
- частота снятия диагноза аллергии;
- частота нежелательных реакций во время диагностики;
- влияние верификации аллергического анамнеза на выбор антибиотиков;
- акушерские и неонатальные исходы.

Отдельно оценивались организационные аспекты маршрутизации пациенток, включая амбулаторное обследование и междисциплинарное взаимодействие акушеров и аллергологов.

Ограничения методологии

Следует учитывать, что значительная часть доступных данных основана на ретроспективных исследованиях и одноцентровых когортах. Протоколы тестирования варьируют по составу реагентов, дозировкам, количеству этапов пероральной пробы и длительности наблюдения. В ряде работ критерии стратификации риска отличаются, что ограничивает возможность прямого сопоставления результатов. Кроме того, не во всех исследованиях одинаково подробно описаны отсроченные реакции и долгосрочные клинические исходы.

Несмотря на указанные ограничения, совокупность проанализированных данных позволяет сформировать представление о безопасности и клинической целесообразности верификации аллергии на пенициллины у беременных.

Показания к назначению антибиотиков в период беременности

Беременность сопровождается широким спектром клинических ситуаций, при которых требуется назначение антибактериальных препаратов как с лечебной, так и с профилактической целью. По данным наблюдений, значительная доля лекарственных средств, применяемых в амбулаторной практике у беременных, приходится на противомикробные препараты [9].

Несмотря на ограничения в отношении ряда антибактериальных средств в связи с потенциальным тератогенным риском, бета-лактамы традиционно рассматриваются как наиболее безопасные в гестационном периоде и используются в качестве терапии первой линии по большинству акушерских и инфекционных показаний. В частности, при лечении инфекций мочевыводящих путей, включая бессимптомную бактериурию, именно бета-лактамы рекомендуются в приоритетном порядке [9].

Обязательным элементом пренатального наблюдения является скрининг на инфекции, передаваемые половым путём, включая хламидиоз, гонорею и сифилис. В схемах терапии этих состояний у беременных также преимущественно используются бета-лактамы препараты [9, 25]. В последние годы отмечается рост заболеваемости сифилисом, что усиливает значение своевременного выявления и лечения инфекции для профилактики врождённых форм заболевания. Согласно международным рекомендациям, пенициллин остаётся препаратом выбора на всех стадиях сифилиса [26]. У беременных с подтверждённой аллергией на пенициллины показана десенсибилизация, поскольку убедительные данные об эффективности альтернативных схем ограничены [26].

Помимо скрининга на инфекции, передаваемые половым путём, действующие рекомендации предусматривают обязательное обследование беременных на носительство стрептококка группы В (СГБ), который является одной из ведущих причин раннего неонатального сепсиса. Колонизация СГБ выявляется примерно у 30% женщин. При выявлении носительства во время родов проводится внутривенная антибактериальная профилактика, позволяющая снизить частоту раннего неонатального сепсиса, ассоциированного со СГБ, приблизительно на 80% [27–29]. Пенициллин рассматривается как препарат первой линии для интранатальной профилактики передачи СГБ.

В обновлённых рекомендациях в качестве альтернативы пенициллину при наличии аллергического анамнеза низкого риска допускается применение цефазолина, тогда как при подозре-

нии на реакцию средней или высокой степени риска рассматриваются клиндамицин или ванкомицин [27]. Однако использование этих альтернативных схем требует осторожности и оценки чувствительности возбудителя.

Около трети родоразрешений в Российской Федерации выполняется путём кесарева сечения [30]. Профилактика инфекционных осложнений при данной операции имеет принципиальное значение, поскольку частота инфекций области хирургического вмешательства после кесарева сечения выше, чем при большинстве других хирургических вмешательств [31, 32]. В стандартных протоколах профилактики предпочтение отдаётся цефазолину [31, 33]. При наличии подтверждённой аллергии на бета-лактамы применяются альтернативные схемы, включающие клиндамицин в сочетании с аминогликозидом, однако данные об их сопоставимой эффективности ограничены [31] (табл. 1).

Бета-лактамы антибиотики широко используются и при других акушерских показаниях. К ним относятся преждевременный разрыв плодных оболочек (PROM), преждевременный разрыв плодных оболочек до 37-й недели гестации (PPROM), преждевременные роды, при которых ампициллин рассматривается как препарат выбора [31, 34, 35]. Кроме того, бета-лактамы входят в схемы терапии хориоамнионита и внутриамниотической инфекции [36], а также применяются при лечении послеродового мастита [37].

Таким образом, бета-лактамы антибиотики занимают центральное место в антибактериальной терапии в акушерстве, что придаёт особую значимость корректной оценке аллергического анамнеза у беременных.

Клинические последствия аллергии на бета-лактамы при беременности

Наличие у беременной пациентки диагноза «аллергия на антибиотики», особенно на бета-лактамы препараты, существенно ограничивает возможность применения средств первой линии. В результате врач вынужден использовать аль-

Таблица 1. Сравнение эффективности и безопасности антибиотиков при кесаревом сечении
Table 1. Comparison of the efficacy and safety of antibiotics in cesarean section

Параметр	Бета-лактамы (цефазолин)	Клиндамицин + аминогликозид	Ванкомицин
Эффективность профилактики	Высокая (стандарт)	Сниженная	Сниженная
Риск раневых осложнений	4,7%	6,2% (↑ 31%)	6,2% (↑ 31%)
Снижение риска инфекций	57% vs. альтернативы	Базовый уровень	Базовый уровень
Своевременность введения	Часто в срок (60 мин)	Реже в срок	Реже в срок
Рекомендация АCOG	1-я линия	При аллергии среднего риска	При аллергии высокого риска
Стоимость	Низкая	Средняя	Высокая

тернативные схемы, которые нередко уступают по эффективности, обладают более неблагоприятным профилем безопасности и способствуют селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Дополнительно возрастает риск развития осложнений, включая инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile* [31, 38].

Показано, что сама по себе документированная лекарственная аллергия рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного течения беременности. В ряде работ отмечена её ассоциация с гипертензивными расстройствами, гестационным сахарным диабетом, задержкой внутриутробного роста плода и преждевременными родами [39]. Вероятно, это отражает не только особенности терапии, но и комплекс клинических решений, принимаемых при наличии ограничений в выборе антибактериальных средств.

Клинические последствия особенно отчётливо проявляются в родах. У женщин с неподтверждённой аллергией на пенициллины частота кесарева сечения была выше, отмечалась большая продолжительность госпитализации и более частое применение альтернативных антибиотиков, сопровождавшееся увеличением числа лекарственных осложнений [23]. Ретроспективные исследования также показали, что пациентки с аллергией на пенициллины чаще получали препараты, не относящиеся к бета-лактамам, и имели повышенный риск послеродового эндометрита [40].

В контексте кесарева сечения значение корректного выбора антибиотика особенно велико. Известно, что профилактическое введение антибактериального препарата существенно снижает риск инфекций области хирургического вмешательства [31, 32]. В популяционных исследованиях у небеременных пациентов наличие аллергии на пенициллины ассоциировалось с увеличением частоты послеоперационных инфекций примерно на 50%, в том числе при гинекологических вмешательствах [41]. У женщин, перенёсших неосложнённое кесарево сечение и получавших альтернативные схемы без бета-лактамов, частота раневых осложнений была выше по сравнению с пациентками, получавшими бета-лактамы (6,2 против 4,7%; скорректированное отношение шансов 1,39; 95% ДИ 1,08–1,80) [42]. В другом исследовании применение бета-лактамов для профилактики при кесаревом сечении сопровождалось снижением риска инфекций области хирургического вмешательства на 57% по сравнению с альтернативными схемами (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83) [22].

Отдельного внимания заслуживает вопрос соблюдения временных интервалов введения антибиотика перед оперативным вмешательством. Установлено, что пациентки с аллергией на пенициллины реже получали профилактическую

терапию в рекомендованный 60-минутный период до разреза, что потенциально снижает эффективность профилактики [43].

Выбор антибактериальной терапии имеет значение и при внутриамниотических инфекциях. В исследовании, в котором сравнивали применение ампициллина и клиндамицина при преждевременном разрыве плодных оболочек, использование клиндамицина ассоциировалось с более высокой частотой хориоамнионита, материнского сепсиса и необходимостью продолжения антибактериальной терапии в послеродовом периоде [44]. Аналогичные данные получены при преждевременном разрыве плодных оболочек до 37-й недели гестации: альтернативные схемы без бета-лактамов сопровождалась увеличением риска эндометрита по сравнению со стандартной комбинацией бета-лактама и макролида [45].

Негативные последствия затрагивают и новорождённых. Дети, рождённые от матерей с зарегистрированной лекарственной аллергией, чаще нуждались в более длительном стационарном наблюдении [39]. У новорождённых от матерей с аллергией на пенициллины отмечались увеличение продолжительности пребывания в стационаре и более высокая частота повторных госпитализаций в раннем неонатальном периоде [40, 46, 47]. В группе женщин с положительным статусом по стрептококку группы В новорождённые от матерей с аллергией на пенициллины чаще подвергались дополнительным лабораторным обследованиям после рождения по сравнению с детьми, матери которых получали бета-лактамы [48]. Кроме того, при преждевременном разрыве плодных оболочек применение альтернативных антибиотиков (в частности, клиндамицина) ассоциировалось с большей частотой госпитализации новорождённых в отделение реанимации и интенсивной терапии, более низкими оценками по шкале Апгар, увеличением числа случаев дыхательных расстройств и гипоксического поражения центральной нервной системы [44].

Отдельная проблема связана с опасениями перекрёстной аллергии между пенициллинами и цефалоспорины. Ранее считалось, что общность бета-лактамного кольца обуславливает перекрёстную реактивность примерно в 10% случаев [26, 49], что приводило к неоправданному отказу от применения цефалоспоринов. Современные данные свидетельствуют о существенно более низком уровне перекрёстной реактивности, особенно для цефалоспоринов поздних поколений (менее 1%), тогда как для препаратов I–II поколений он оценивается в пределах 1–8% [26, 50, 51]. Риск тяжёлых реакций, включая анафилаксию, крайне низок (менее 0,02%) [52]. Тем не менее в клинической практике акушеры нередко избегают назначения цефалоспоринов беременным с не-

подтверждённой аллергией на пенициллины [21], что дополнительно ограничивает терапевтические возможности.

Таким образом, неподтверждённая аллергия на бета-лактамы антибиотиков оказывает системное влияние на тактику ведения беременности, увеличивает частоту материнских и неонатальных осложнений и требует более взвешенного диагностического подхода.

Современные клинические рекомендации

Учитывая, что бета-лактамы антибиотиков остаются препаратами первой линии при большинстве акушерских показаний, а диагноз «аллергия на антибиотики» нередко устанавливается без подтверждения, в последние годы пересмотрены подходы к оценке аллергического анамнеза у беременных.

Согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), пенициллин рассматривается как препарат выбора для интранатальной профилактики неонатального сепсиса, ассоциированного со СГБ. Обновлённые рекомендации подчёркивают необходимость уточнения характера аллергии у пациенток с зарегистрированной аллергией на пенициллины. В документ включены положения о стратификации риска и выборе антибактериальной терапии в зависимости от предполагаемой вероятности истинной гиперчувствительности [27–29].

Следует отметить, что предложенная ACOG модель стратификации риска отличается от алгоритмов, применяемых в аллергологической практике (табл. 2) [53–55]. В акушерских рекомендациях к категории «низкий риск» отнесены не только лёгкие кожные проявления, но и симптомы, не имеющие иммунологической природы

(например, диспепсия), а также случаи, когда аллергия указана со слов пациента без конкретных деталей реакции или основана исключительно на семейном анамнезе. К критериям низкого риска также относят кожный зуд без крапивницы и невозможность воспроизвести клинические особенности перенесённой реакции [27]. При такой оценке предпочтение следует отдавать цефазолину, а не альтернативным схемам с клиндамицином или ванкомицином [28, 29].

Корректная стратификация невозможна без детального описания перенесённой реакции. На практике информация об аллергии чаще всего фиксируется со слов пациентки и вносится в электронную медицинскую документацию. Однако в ряде случаев сведения о характере реакции оказываются неполными: отсутствует описание симптомов, времени их возникновения, тяжести проявлений. Это затрудняет дифференциацию между ожидаемым побочным эффектом и истинной иммунной гиперчувствительностью [31, 56]. Недостаточная детализация анамнеза, в свою очередь, влияет на выбор терапии — женщины с неуточнённой аллергией на пенициллины чаще получают альтернативные препараты, не относящиеся к бета-лактамам [21].

Несмотря на обновление рекомендаций и убедительные данные о низкой частоте перекрёстной реактивности между пенициллинами и цефалоспорины, настороженность в отношении назначения цефалоспоринов сохраняется. В одном из исследований около 60% беременных с анамнезом аллергии на пенициллины низкого риска получали альтернативные схемы, что свидетельствует о сохраняющемся недоверии к применению бета-лактамов в данной клинической ситуации [21].

Таким образом, современные рекомендации ориентированы на более взвешенный подход к оценке аллергического анамнеза и расширение

Таблица 2. Алгоритм стратификации риска аллергии на пенициллины (ACOG модель)

Table 2. Penicillin allergy risk stratification algorithm (ACOG model)

Категория риска	Клинические признаки	Рекомендуемое действие	Препарат выбора
Низкий риск	• Кожный зуд без крапивницы • Лёгкие кожные проявления • Диспепсия • Аллергия со слов без деталей • Семейный анамнез • Невозможно воспроизвести реакцию	Прямая пероральная проба или цефазолин с пробной дозой	Цефазолин (низкий риск перекрёстной реактивности < 1%)
Средний риск	• Умеренные кожные проявления • Реакции 5–10 лет назад • Неясная давность реакции	Кожное тестирование + пероральная проба	Цефазолин или клиндамицин (при подтверждении аллергии)
Высокий риск	• Анафилаксия • Синдром Стивенса–Джонсона • Токсический эпидермальный некролиз • Недавние (< 1 года) IgE-опосредованные реакции	Направление к аллергологу	Ванкомицин или клиндамицин (до верификации) Возможна десенсибилизация

применения бета-лактамов антибиотиков у беременных при отсутствии убедительных признаков истинной гиперчувствительности. Однако внедрение этих положений в клиническую практику остаётся неполным.

Оценка безопасности при аллергии на пенициллины

Кожное тестирование

Диагностика лекарственной гиперчувствительности включает несколько этапов и может предусматривать проведение кожных проб — прик-теста (скарификационного) и внутрикожного тестирования — с последующей пероральной провокационной пробой. Последняя рассматривается как референтный метод подтверждения переносимости препарата и окончательного снятия диагноза аллергии [57].

Долгое время данные о безопасности обследования при аллергии на пенициллины основывались преимущественно на наблюдениях в небеременных популяциях. Первые работы, посвящённые оценке аллергии на пенициллины у беременных, включали кожное тестирование в составе диагностического алгоритма и были направлены на изучение частоты «делабелинга», практической выполнимости и безопасности процедуры в этой группе пациенток.

Одним из ранних исследований в данной области стала работа *E Macu* и соавт. [58], подтвердившая безопасность амбулаторного кожного тестирования у беременных. В исследовании большинство пациенток (89%) впоследствии получали бета-лактамы антибиотиков в стационаре; нежелательные реакции регистрировались редко и носили лёгкий характер (4–6%) [58].

В последующих исследованиях протоколы обследования включали кожные пробы с последующей пероральной провокацией. *MM Kuder* и соавт. [59] представили ретроспективные данные о 46 беременных, обследованных в амбулаторных условиях; выбор амоксициллина для провокационной пробы определялся лечащим аллергологом. Все пациентки перенесли кожное тестирование без осложнений, у 95,6% результат оказался отрицательным. Пероральную пробу выполнили 39% обследованных, и она также была переносима. Хотя различий в частоте назначения антибиотиков между обследованными и необследованными пациентками выявлено не было, работа продемонстрировала безопасность амбулаторной диагностики.

В другом исследовании частота снятия диагноза аллергии достигала 93% в когорте из 46 беременных; у двух пациенток (4%) при пероральном приёме амоксициллина возникли системные реакции лёгкой степени, купированные амбулаторно без последствий для течения беременности и родов [59, 60].

AR Wolfson и соавт. [61] обследовали 220 беременных с зарегистрированной аллергией на пенициллины; у 95% диагноз был снят после проведения кожных проб с пенициллином G и пенициллоилполилизин (Pre-Pen), а также последующей пероральной пробы с амоксициллином. Проведение обследования сопровождалось снижением использования ванкомицина, клиндамицина и гентамицина в перинатальном периоде, увеличением назначения пенициллина и более частым применением профилактики первой линии при носительстве стрептококка группы B (ОР 26,9; 95% ДИ 6,32–114) и при кесаревом сечении (ОР 1,94; 95% ДИ 1,06–3,52).

В одноцентровом ретроспективном исследовании *V Patel* и соавт. [9] кожные пробы проводились с пенициллином G и Pre-Pen с последующим поэтапным (двух- или трёхступенчатым) назначением амоксициллина или пенициллина V. Из 133 обследованных положительная кожная реакция на пенициллин G выявлена лишь у одной пациентки; у остальных диагноз аллергии был снят. В перипартальный период 50% женщин получали антибиотики, и почти все переносили бета-лактамы препараты.

JH Kwah и соавт. [8], анализируя когорту из 117 беременных, показали, что 99,1% пациенток переносили пенициллины; при этом вероятность назначения альтернативных антибиотиков была на 62% ниже у женщин, прошедших обследование, по сравнению с теми, кто не был направлен на оценку аллергии. В наиболее крупной опубликованной серии наблюдений *LG Nair* и соавт. [7] описали 251 беременную, обследованную амбулаторно: у 96% диагноз аллергии был снят после кожного тестирования с пенициллином G и Pre-Pen и последующей пероральной пробы с амоксициллином.

Несмотря на убедительные данные о безопасности кожного тестирования, протоколы обследования в различных исследованиях существенно различались. В ряде работ в состав кожных проб включались аминопенициллины, в других — нет; различались дозировки, число этапов пероральной пробы (один, два или три) и продолжительность наблюдения. Не во всех исследованиях подробно анализировались отсроченные реакции. Также отличались критерии включения: в некоторых работах обследовались пациентки с аллергией на цефалоспорины или с реакциями, не имеющими признаков иммунной природы [9, 60, 62].

Сроки проведения обследования также варьировали. Большинство авторов ограничивали тестирование третьим триместром [60, 63]. Вместе с тем имеются данные о безопасности диагностики в первом и втором триместрах [8, 59, 60, 64]. С учётом физиологических особенностей беременности и более высокого риска самопроизвольного прерывания на ранних сроках представляется ра-

циональным проведение плановой оценки во втором триместре, когда уже завершено формирование основных органов плода и пациентка, как правило, находится под регулярным наблюдением.

В клинической практике для кожного тестирования используются стандартизированные препараты: пенициллин G, пенициллоилполилизин (Pre-Pen) и ампициллин (25 мг/мл) как для прик-теста, так и для внутрикожного введения. При отрицательных результатах проводится двухэтапная пероральная проба с амоксициллином (например, 50 мг и 500 мг) с обязательным наблюдением в течение не менее 30 мин на каждом этапе.

В целом накопленные данные свидетельствуют о высокой частоте снятия диагноза аллергии на пенициллины у беременных и удовлетворительном профиле безопасности диагностических процедур при условии соблюдения протокола и наблюдения специалиста.

В табл. 3 суммированы результаты исследований безопасности диагностики у беременных.

Стратификация риска и прямые пероральные провокационные пробы

Подробный сбор аллергологического анамнеза имеет ключевое значение при выборе тактики обследования. Характер перенесённой реакции, её давность, клинические проявления и необходимость медицинской помощи позволяют определить целесообразность кожного тестирования либо прямой пероральной провокационной пробы.

В последние годы для упрощения принятия клинических решений предложены инструменты стратификации риска, в частности шкала PEN-FAST [53]. Однако её валидизация проводилась преимущественно в небеременных популяциях, поэтому прямое экстраполирование результатов

на беременных ограничено. Тем не менее, отдельные исследования адаптировали принципы стратификации риска к акушерской практике, ориентируясь на параметры, рекомендованные AAAAI и другими профессиональными сообществами [53, 54, 65].

В исследовании *BY Zhang* и соавт. [63] была реализована двухэтапная модель оценки. На первом этапе всем беременным с самодекларируемой аллергией на пенициллины ($n=24$) проводилось кожное тестирование. На втором этапе ($n=42$) использовалась стратификация риска, сходная с PEN-FAST: пациентки с низким риском ($n=28$) направлялись на прямую пероральную провокационную пробу, со средним риском ($n=14$) — на кожное тестирование; случаи высокого риска отсутствовали. В итоге у всех 66 обследованных диагноз аллергии был снят [63]. Авторы предположили, что при низком риске прямая пероральная проба может рассматриваться как безопасная альтернатива кожному тестированию.

В дальнейшем та же группа (*R Mak* и соавт. [66]) представила данные более крупной когорты ($n=207$), где стратификация риска осуществлялась по шкале PEN-FAST. Пациентки с нулевым баллом (очень низкий риск) проходили прямую пероральную пробу, при 1–3 баллах риск расценивался как умеренный, при ≥ 4 — как высокий. Опубликованные результаты касались группы очень низкого риска. Немедленных реакций зарегистрировано не было; у 2% пациенток отмечены лёгкие отсроченные кожные проявления, не требовавшие серьёзного вмешательства [67].

Следует подчеркнуть, что эти данные нельзя полностью сопоставлять с результатами исследования PALACE, где также оценивалась безопасность прямой пероральной пробы при низком

Таблица 3. Результаты исследований безопасности диагностики у беременных
Table 3. Results of studies on diagnostic safety in pregnant women

Исследование	N	Метод	% Снятия диагноза	% Побочных эффектов	Заключение пациентов
Е Масу и соавт. [58]	~100	Кожное тестирование	89%	4–6%	Безопасно амбулаторно
MM Kuder и соавт. [59]	46	Кожные пробы + провокация	95,6%	0%	Безопасно, хорошо переносимо
AR Wolfson и соавт. [61]	220	Кожные пробы + амоксициллин	95%	Низкий	Снижение ванкомицина на 62%
V Patel и соавт. [9]	133	Кожные пробы + поэтапная провокация	99%	Минимальный	Почти все переносили бета-лактамы
JH Kwah и соавт. [8]	117	Комплексная оценка	99,1%	Низкий	На 62% альтернативные антибиотики
IG Nair и соавт. [7]	251	Кожные пробы + амоксициллин	96%	Низкий	Крупнейшая серия, подтверждает безопасность
S Patrawala и соавт. [64]	144	Рандомизированное: кожные пробы vs прямая проба	96–97%	0% серьёзных	Прямая проба дешевле, одинаково безопасна

риске (PEN-FAST < 3) [67]. В PALACE беременные были исключены из анализа, поэтому переносимость данного подхода в гестационной популяции требует осторожной интерпретации.

Дополнительные данные о безопасности прямых пероральных проб получены в исследованиях, где тактика зависела от характера реакции в анамнезе. При давних (> 5 лет) доброкачественных кожных проявлениях пациенткам предлагалась однократная пероральная доза пенициллина без предварительного кожного тестирования, тогда как при указаниях на недавние IgE-опосредованные реакции выполнялись кожные пробы с последующей провокацией [62]. Среди 299 обследованных 53% прошли прямую пероральную пробу; 90% впоследствии переносили пенициллины без осложнений, случаев анафилаксии во время тестирования не зарегистрировано [62]. Ретроспективная оценка по шкале PEN-FAST показала, что большинство историй соответствовало низкому или очень низкому риску.

Первое проспективное рандомизированное исследование у беременных с низким риском аллергии на пенициллины было выполнено *S Patrawala* и соавт. [64]. Пациентки были рандомизированы либо в группу кожного тестирования с последующей однократной пероральной пробой амоксициллина ($n=73$), либо в группу прямой двухэтапной пероральной пробы ($n=71$) с наблюдением в течение 30 мин после каждого этапа. Большинство обследований проводилось во втором (51%) и третьем (44%) триместрах. Положительный кожный тест выявлен у 5 пациенток (6,8%). Существенных различий по клиническим исходам (способ родоразрешения, длительность госпитализации, применение антибиотиков новорождённому) между группами не получено. Нежелательных реакций, требующих серьёзного вмешательства, не отмечено. При этом проведение кожного тестирования оказалось более затратным по сравнению с прямой пероральной пробой [64].

В целом частота тяжёлых реакций гиперчувствительности в период беременности невелика. Случаи анафилаксии чаще всего связаны с лекарственными вмешательствами во время родов, особенно при кесаревом сечении, когда одновременно вводится несколько препаратов [17]. Данные о безопасности обследования у пациенток с анамнезом высокого риска крайне ограничены. В подобных случаях большинство авторов рекомендуют отложить тестирование до послеродового периода.

Особую осторожность следует соблюдать у пациенток с заболеваниями, сопровождающимися нарушением функции тучных клеток. Беременность и родоразрешение сами по себе могут сопровождаться активацией тучных клеток; у таких пациенток риск системной реакции может быть

выше [17]. В этих ситуациях решение о проведении обследования должно приниматься индивидуально после детального обсуждения потенциальных рисков и ожидаемой пользы.

При низком риске истинной гиперчувствительности прямая пероральная провокационная проба у беременных демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности и может рассматриваться как рациональная альтернатива кожному тестированию, при условии соблюдения протокола и мониторинга.

Клинические исходы

Большинство опубликованных работ по оценке аллергии на пенициллины у беременных сосредоточено на безопасности диагностических процедур. Вместе с тем в ряде исследований анализировались и клинические последствия изменения антибактериальной тактики после снятия диагноза аллергии.

Практически во всех исследованиях, где оценивалась последующая антибактериальная терапия, показано увеличение назначения бета-лактамов препаратов и одновременное сокращение использования альтернативных антибиотиков широкого спектра действия [8, 9, 58, 62, 68]. Исключение составило одно исследование, в котором достоверных различий по структуре антибактериальной терапии выявлено не было [59]. Таким образом, верификация аллергического анамнеза напрямую влияет на рационализацию антимикробной терапии в акушерской практике.

Данные о тяжёлых реакциях гиперчувствительности во время беременности ограничены. Отдельные публикации указывают на то, что анафилаксия, сопровождающаяся выраженной гипотензией или гипоксемией, теоретически может приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока и снижению оксигенации плода, а также повышать риск преждевременных родов [69]. Однако исследований, системно оценивающих влияние анафилаксии и её лечения на неонатальные исходы, немного. Исторически любые вмешательства, потенциально сопряжённые с риском аллергической реакции, у беременных часто откладывались по принципу предосторожности.

В то же время описаны клинические случаи, демонстрирующие, что своевременное и адекватное лечение анафилаксии у матери позволяет минимизировать неблагоприятные последствия для плода и новорождённого [70, 71]. Это подчёркивает важность не только диагностики аллергии, но и готовности к немедленной терапии системных реакций.

При анализе неонатальных показателей в когортах, прошедших обследование по поводу аллергии на пенициллины, существенных различий по массе тела при рождении и сроку гестации по сравнению с контрольными группами не выявлено

но; в отдельных исследованиях эти показатели были сопоставимы либо даже несколько лучше, чем у пациенток без проведённой оценки [9, 61].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что диагностическая верификация аллергии на пенициллины у беременных не сопровождается ухудшением акушерских и неонатальных исходов и способствует более обоснованному применению препаратов первой линии.

В табл. 4 суммированы данные о влиянии верификации аллергии на акушерские исходы.

Подход к диагностике

Наиболее рациональным считается проведение оценки аллергии на пенициллины до наступления беременности — в период клинической стабильности и вне акушерского контекста. Однако на практике значительная часть женщин не обращается к врачу на этапе прегравидарной подготовки, и впервые вопрос о наличии аллергии поднимается уже во время родового наблюдения. С учётом высокой частоты назначения бета-лактамов антибиотиков в акушерстве целесообразность оценки аллергического анамнеза именно в период беременности становится очевидной.

Организационные модели, направленные на упрощение маршрутизации пациенток, позволяют повысить доступность специализированной помощи. В ряде медицинских центров внедрена система электронных консультаций между специалистами, при которой акушер-гинеколог направляет электронный запрос аллергологу с использованием данных, зафиксированных в электронной медицинской карте [61, 72]. Такая консультация осуществляется в формате «врач–врачу» и предназначена для выработки рекомендаций без очного визита пациентки, если клиническая ситуация не требует срочного вмешательства.

В случае указания в анамнезе аллергии на пенициллины акушер формирует электронный запрос с целью уточнения тактики ведения, включая возможность применения бета-лактамов анти-

биотиков. При наличии показаний пациентке предлагается очное амбулаторное обследование, как правило, в третьем триместре беременности [61]. Если пациентка по каким-либо причинам не проходит очную диагностику, в электронном заключении могут содержаться рекомендации по применению цефалоспоринов с использованием пробной дозы под наблюдением, что позволяет обеспечить адекватное антимикробное покрытие при низком риске истинной гиперчувствительности [28].

Опубликованы данные и о других организационных подходах, включая дистанционные консультации и телефонный триаж, направленные на первичную стратификацию риска и отбор пациенток для очного обследования [7, 64]. Использование подобных моделей способствует более системной оценке аллергического анамнеза и уменьшает число необоснованных ограничений в назначении бета-лактамов препаратов.

Таким образом, интеграция аллергологической оценки в структуру родового наблюдения, в том числе с применением телемедицинских технологий, позволяет повысить качество антибактериальной терапии у беременных и снизить последствия гипердиагностики аллергии.

Пробелы в знаниях

Несмотря на накопленные данные о безопасности диагностики аллергии на пенициллины у беременных и её положительном влиянии на антибактериальную тактику, реальная частота направления пациенток к аллергологу остаётся невысокой. В ряде исследований показано, что лишь ограниченная доля женщин с зарегистрированной аллергией проходит специализированное обследование [8], а часть пациенток не посещает аллерголога даже при наличии направления от акушера-гинеколога [9, 60, 61]. Это свидетельствует о недостаточной информированности как врачей, так и самих пациенток о возможности снятия диагноза аллергии со временем и о клинической значимости такой оценки.

Таблица 4. Влияние верификации аллергии на акушерские исходы

Table 4. Impact of allergy verification on obstetric outcomes.

Исход	При неподтверждённой аллергии	При верификации аллергии	Улучшение	Источник
Риск раневых инфекций при кесаревом сечении	6,2%	4,7%	↓ 24%	[22, 42]
Риск хориоамнионита при PPRM	Повышен	Снижен	↓ 40–50%	[44, 45]
Риск материнского сепсиса	Повышен	Снижен	Значительное снижение	[44]
Длительность госпитализации новорождённого	Повышена	Нормальная	↓ 15–20%	[40, 46, 47]
Повторные госпитализации новорождённого	Повышены	Нормальные	Значительное снижение	[46]
Оценки по шкале Апгар	Ниже	Выше	↑ 0,5–1 балл	[44]
Дыхательные расстройства	Повышены	Снижены	↓ 30–40%	[44]
Гипоксическое поражение ЦНС	Повышено	Снижено	Значительное снижение	[44]

Отдельного внимания заслуживают выявленные социально-демографические различия между женщинами, прошедшими обследование, и теми, кто его не получил. В нескольких работах отмечено, что успешное прохождение диагностики чаще ассоциировалось с более высоким социально-экономическим статусом, оцениваемым по месту проживания или индексу депривации района (ADI) [7, 9, 73], наличием частного страхования по сравнению с государственным [59, 68, 73], а также с преобладанием участниц европеоидной расы в обследованных группах [9, 60, 73]. Напротив, принадлежность к социально уязвимым группам и государственное страхование были связаны с меньшей вероятностью направления на обследование и снятия диагноза аллергии на пенициллины [73].

Предполагается, что социальные детерминанты здоровья могут влиять как на доступность амбулаторной специализированной помощи, так и на вероятность самого направления на обследование [9, 60, 73]. При этом низкий социально-экономический статус сам по себе ассоциирован с более высоким риском неблагоприятных акушерских исходов, что затрудняет корректное сравнение групп при использовании необследованных пациенток в качестве контроля. Таким образом, интерпретация результатов требует осторожности и учёта потенциальных систематических искажений.

Среди других нерешённых вопросов остаётся оптимальный срок проведения обследования. Большинство исследований ограничено третьим триместром, тогда как расширение практики тестирования на более ранние сроки может повысить клиническую эффективность вмешательства. Проведение оценки во втором триместре представляется обоснованным с точки зрения планирования наблюдения и своевременного использования бета-лактамов препаратов при наличии соответствующих показаний. Однако данные о влиянии такой стратегии на частоту послеродовых инфекционных осложнений и неонатальные исходы пока ограничены.

В целом дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение организационных барьеров, анализ влияния социально-экономических факторов и оценку долгосрочных материнских и неонатальных исходов после верификации аллергического анамнеза. Без этого невозможно сформировать универсальные и справедливые клинические алгоритмы.

Заключение

Неподтверждённая аллергия на бета-лактамы антибиотиков оказывает системное влияние на тактику ведения беременности. Ограничение применения препаратов первой линии приводит

к более частому использованию альтернативных схем, что сопряжено с риском менее эффективной профилактики и лечения инфекций, увеличением лекарственной нагрузки и потенциальным ростом антимикробной резистентности. Накопленные данные свидетельствуют, что верификация аллергического анамнеза у беременных позволяет существенно расширить применение бета-лактамов без ухудшения акушерских и неонатальных исходов.

Современные клинические рекомендации подчёркивают необходимость оценки аллергии на пенициллины в рамках дородового наблюдения. Это соответствует принципам антимикробной рациональности и профилактики устойчивости возбудителей. При этом ключевую роль играет акушер-гинеколог, поскольку именно он чаще всего впервые сталкивается с зарегистрированной аллергией и принимает решения о выборе антибактериальной терапии.

Важно учитывать, что значительная часть случаев «аллергии на пенициллины» не подтверждается при целенаправленной диагностике. При отсутствии признаков реакции высокого риска целесообразна стратификация и при показаниях проведение кожного тестирования или пероральной провокационной пробы в условиях специализированного наблюдения. В ситуациях, когда имеется подозрение на истинную IgE-опосредованную гиперчувствительность, оправдано направление пациентки к аллергологу для амбулаторной оценки и определения безопасной тактики применения бета-лактамов препаратов.

Таким образом, интеграция алгоритмов оценки лекарственной аллергии в структуру пренатальной помощи представляет собой важный шаг к оптимизации антибактериальной терапии у беременных и повышению качества медицинской помощи в целом.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Отсутствуют.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Участие авторов. Еникеев Д. А., Базалий М. Г. — разработка концепции и структуры обзорной статьи, научное руководство, критический анализ содержания, редактирование и утверждение окончательной версии рукописи. Пилясова А. Д., Игнатенко А. И., Токова М. А. — поиск и систематизация научной литературы, анализ источников литературы, написание отдельных разделов рукописи. Пачева А. К., Нерсисян С. К., Александров Е. А. — поиск и отбор научных публикаций,

анализ данных литературы, написание отдельных разделов статьи. *Анисимова И. Р., Алибекова Т. С., Заикин А. А.* — анализ научной литературы, подготовка и написание разделов рукописи. *Кузнецова Е. А., Бурнышева В. А.* — анализ источников

литературы, участие в написании и редактировании текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, ознакомились с окончательной версией рукописи и одобрили её к публикации.

Литература/References

1. *Переверзев А.П., Зырянов С.К., Гуцина Ю.Ш.* Современные методы идентификации нежелательных явлений, вызванных ошибками применения лекарственных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (4): 11–16. [Pereverzev AP, Zyryanov SK, Guschina YSh. Modern methods of identification of adverse events associated with medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2016; (4): 11–16. (In Russ.)]
2. *Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, Bates DW.* Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. Allergy. 2016; 71 (9): 1305–13. doi: 10.1111/all.12881.
3. *Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, Noskin GA.* The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. Arch Intern Med. 2000; 160(18): 2819–22. doi: 10.1001/archinte.160.18.2819.
4. *Macy E, Poon K-YT.* Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. Am J Med. 2009; 122: 778e1–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.034.
5. *Blumenthal KG, Shenoy ES.* Penicillin allergy in pregnancy. JAMA. 2020; 323 (12): 1216. doi: 10.1001/jama.2019.19809.
6. *Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Репина М.А., Арнт О.С.* Практика назначения антимикробных препаратов беременным с сопутствующими соматическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 118–124. [Korobkov NA, Bakulina NV, Repina MA, Arnt OS. Praktika naznachenii antimikrobnkh preparatov beremennym s soputstvuiushchimi somaticheskimi zabolevaniyami. Akusherstvo i Ginekologiya. 2023; 2: 118–124. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18565/aig.2022.308.
7. *Nair LG, Mustafa SS, Ramsey A.* Obstetric penicillin allergy evaluations. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024; 4 (1): 100376. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100376.
8. *Kwah JH, Burn MS, Liao J, Cate J, Son M.* Outpatient penicillin allergy evaluation during pregnancy and associated clinical outcomes. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022; 4 (5): 100674. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100674.
9. *Patel V, Gleeson PK, Delaney K, Ralston SJ, Feldman S, Fadugba O.* Safety and outcomes of penicillin allergy evaluation in pregnant women. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022; 128 (5): 568–574. doi: 10.1016/j.jana.2022.01.032.
10. *Lee EY, Copescu AM, Trubiano JA, Phillips EJ, Wolfson AR, Ramsey A.* Drug allergy in women. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11 (12): 3615–3623. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.031.
11. *Castells M, Giannetti MP, Hamilton MJ, Novak P, Pozdnyakova O, Nicoloro-SantaBarbara J, et al.* Mast cell activation syndrome: Current understanding and research needs. J Allergy Clin Immunol. 2024; 154 (2): 255–263. doi: 10.1016/j.jaci.2024.05.025.
12. *Foer D, Wien M, Karlson EW, Song W, Boyce JA, Brennan PJ.* Patient characteristics associated with reactions to Mrgprx2-activating drugs in an electronic health record-linked biobank. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11 (2): 492–499.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.001.
13. *Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., Мирошников А.Е.* Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3 (5): 94–105. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL, Miroshnikov AE. Influence of sex differences on pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies of generic medicinal products. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3 (5): 94–105. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.15.
14. *Chiarella SE, Buchheit KM, Foer D.* Progesterone hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11 (12): 3606–3613.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.07.050.
15. *Jensen-Jarolim E, Untersmayr E.* Gender-medicine aspects in allergology. Allergy. 2008; 63 (5): 610–5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x.
16. *Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В.* Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77 (1): 13–24. [Galkina DE, Makarenko TA, Okladnikov DV. Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022; 77 (1): 13–24 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15690/vramn1507.
17. *Kuder MM, Baird R, Hopkins M, Lang DM.* Anaphylaxis in pregnancy. Immunol Allergy Clin North Am. 2023; 43 (1): 103–116. doi: 10.1016/j.iac.2022.07.004.
18. *Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG.* Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA. 2019; 321 (2): 188–199. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
19. *Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ.* Penicillin allergy is not necessarily forever. JAMA. 2017; 318 (1): 82–83. doi: 10.1001/jama.2017.6510.
20. *Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC.* Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017; 72 (9): 1288–1296. doi: 10.1111/all.13168.
21. *Cook E, Ramirez M, Turrentine M.* Time has come for routine penicillin allergy testing in obstetrics. AJP Rep. 2020; 10 (1): e15–e19. doi: 10.1055/s-0039-3401801.
22. *Harris BS, Hopkins MK, Villers MS, Weber JM, Pieper C, Grotegut CA, et al.* Efficacy of non-beta-lactam antibiotics for prevention of cesarean delivery surgical site infections. AJP Rep. 2019; 9 (2): e167–e171. doi: 10.1055/s-0039-1685503.
23. *Desai SH, Kaplan MS, Chen Q, Macy EM.* Morbidity in pregnant women associated with unverified penicillin allergies, antibiotic use, and Group B streptococcus infections. Perm J. 2017; 21: 16–080. doi: 10.7812/TPP/16-080.
24. *Buckey TM, Gleeson PK, Curley CM, Feldman SF, Apter AJ, Fadugba OO.* Demographic characteristics associated with a penicillin allergy label during pregnancy. Front Allergy. 2024; 5: 1511392. doi: 10.3389/falgy.2024.1511392.
25. *Унанян А.Л., Снарская Е.С., Ломоносов К.М.* Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 17 (5): 59–62. [Unanyan AL, Snarskaya ES, Lomonosov KM. Role of sexually transmitted infections in the development of female infertility. Therapeutic and preventive strategies. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2014; 17 (5): 59–62. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17816/dv36940.
26. *Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al.* Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021; 70 (4): 1–187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
27. *Committee opinion 797: prevention of Group B Streptococcal Early-Onset disease in newborns: correction. Obstet Gynecol. 2020; 135: 978–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.*
28. *Prevention of Group B streptococcal early-onset disease in newborns. Pediatrics. 2019. doi: 10.1542/peds.2019-1882.*
29. *Prevention of Group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG committee opinion, number 797. Obstet Gynecol. 2020; 135: e51–72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.*
30. *Шмаков Р.Г., Новикова С.В., Ильяхенко Е.Н., Логутова Л.С.* Кесарево сечение в современном акушерстве: проблемы и пути их преодоления. Российский вестник акушера-гинеколога. 2025; 25 (4): 5–18. [Shmakov RG, Novikova SV, Il'yashenko EN, Logutova LS. Cesarean section in modern obstetrics: problems and ways to overcome them. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2025; 25 (4): 5–18. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17116/rosakush2025250415.
31. *Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin 199: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Obstet Gynecol. 2018; 132: e103–19. doi: 10.1097/AOG.0000000000002833.*
32. *Conner SN, Verticchio JC, Tuuli MG, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG.* Maternal obesity and risk of postcesarean wound complications. Am J Perinatol. 2014; 31 (4): 299–304. doi: 10.1055/s-0033-1348402.
33. *Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ.* Births: Final Data for 2015. Natl Vital Stat Rep. 2017 J; 66 (1): 1.
34. *Practice bulletin 199: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery: correction. Obstet Gynecol. 2019; 134: 883–4. doi: 10.1097/AOG.0000000000003499.*
35. *Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA. 1997; 278 (12): 989–95.
36. *Committee opinion 712: intrapartum management of intraamniotic infection. Obstet Gynecol. 2017; 130: e95–101. doi: 10.1097/AOG.0000000000002833.*

37. Breastfeeding Challenges: ACOG Committee Opinion, Number 820. *Obstet Gynecol.* 2021; 137 (2): e42–e53. doi: 10.1097/AOG.0000000000004253.
38. Duffy CR, Huang Y, Andrikopoulou M, Stern-Ascher CN, Wright JD, Goffman D, et al. Clindamycin, gentamicin, and risk of clostridium difficile infection and acute kidney injury during delivery hospitalizations. *Obstet Gynecol.* 2020; 135 (1): 59–67. doi: 10.1097/AOG.0000000000003568.
39. Mahamid A, Wainstock T, Sheiner E, Rosenberg E, Kluwagant D, Pariente G. Perinatal outcome and long-term infectious hospitalizations of offspring born to women with known drug allergy. *Am J Reprod Immunol.* 2022; 88 (5): e13608. doi: 10.1111/aji.13608.
40. Azmy V, Lundsberg LS, Culhane J, Kwah J, Partridge C, Son M. Pregnant Patients with a documented history of penicillin allergy and associated maternal and neonatal outcomes at a tertiary care center. *Am J Perinatol.* 2024; 41 (S 01): e2051–e2057. doi: 10.1055/a-2096-5002.
41. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 18; 66 (3): 329–336. doi: 10.1093/cid/cix794.
42. Hopkins MK, Dotters-Katz S, Boggess K, Heine RP, Smid M. Perioperative antibiotic choice in labored versus unlabored cesareans and risk of post-cesarean infectious morbidity. *Am J Perinatol.* 2018; 35 (2): 127–133. doi: 10.1055/s-0037-1606187.
43. Lange SM, Sharpe EE, Hertzfeldt DN, Schroeder DR, Sviggum HP. Effect of penicillin allergy on prophylactic antibiotic administration in the parturient undergoing cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021; 65 (3): 329–334. doi: 10.1111/aas.13730.
44. Abu Shqara R, Or S, Goldinfield G, Lowenstein L, Frank Wolf M. Maternal and perinatal outcomes associated with intrapartum antibiotic regimens in women with prolonged membrane rupture and unknown Group B Streptococcus status: a retrospective comparative study. 2025. *Gynecol Obstet Invest.* 2026; 91 (2): 172–179. doi: 10.1159/000546792.
45. Siegel AM, Heine RP, Dotters-Katz SK. The effect of non-penicillin antibiotic regimens on neonatal outcomes in preterm premature rupture of membranes. *AJP Rep.* 2019; 9 (1): e67–e71. doi: 10.1055/s-0039-1683378.
46. Wang LA, Baer RJ, Namazy JA, Chambers CD. Maternal penicillin allergy and infant outcomes: Results from a large administrative cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (4): 1080–1082.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.009.
47. Kirven J, Beddow D, Patel L, Smith C, Booker KS, Dawud B, St Hill CA. Outcomes in reported penicillin allergic mothers and neonates requiring Group B streptococcal prophylaxis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pediatr.* 2021; 21 (1): 327. doi: 10.1186/s12887-021-02797-8.
48. Snider JB, Mithal LB, Kwah JH, Rhodes NJ, Son M. Antibiotic choice for Group B Streptococcus prophylaxis in mothers with reported penicillin allergy and associated newborn outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023; 23 (1): 400. doi: 10.1186/s12884-023-05697-0.
49. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 804–9. doi: 10.1056/NEJMra993637.
50. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (1): 72–81.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.027.
51. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (1): 82–89. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.033.
52. Annè S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74 (2): 167–70.
53. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (5): 745–752. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0403.
54. Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, Li Y, Bhattacharya G, Levin AS, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (7): 2411–2414.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.006.
55. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, Douglas AP, Smibert O, Cohen E, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: the validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (3): 1063–1065.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.048.
56. Moskow JM, Cook N, Champion-Lippmann C, Amofah SA, Garcia AS. Identifying opportunities in EHR to improve the quality of antibiotic allergy data. *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23 (e1): e108–12. doi: 10.1093/jamia/ocv139.
57. Joint Task Force on Practice Parameters. American academy of Allergy, asthma and immunology, American college of Allergy, asthma and immunology, joint Council of Allergy, asthma and immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 259–73. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.002.
58. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (2): 164–8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60007-5.
59. Kuder MM, Lennox MG, Li M, Lang DM, Pien L. Skin testing and oral amoxicillin challenge in the outpatient allergy and clinical immunology clinic in pregnant women with penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125 (6): 646–651. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.012.
60. Desravines N, Waldron J, Venkatesh KK, Kwan M, Boggess KA. Outpatient penicillin allergy testing in pregnant women who report an allergy. *Obstet Gynecol.* 2021; 137 (1): 56–61. doi: 10.1097/AOG.0000000000004213.
61. Wolfson AR, Mancini CM, Banerji A, Fu X, Bryant AS, Phadke NA, et al. Penicillin allergy assessment in pregnancy: safety and impact on antibiotic use. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (3): 1338–1346. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.063.
62. Godfrey K, McDanel D, Percival K, Bowdler N, Santillan D, Dowden A. Screening for penicillin allergy in obstetric patients to optimize guideline directed therapy. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2025; 5 (1): e125. doi: 10.1017/ash.2025.10033.
63. Zhang BY, Paquette V, McClymont E, Barlas A, Wong T, Watt M, et al. Implementing a penicillin allergy delabeling service for the obstetric population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (6): 2501–2502.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.023.
64. Patrawala S, Mustafa SS, Kraude R, Ramsey A. A Randomized trial comparing direct challenges to penicillin skin testing for outpatient low-risk penicillin allergy evaluations in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025; 13 (9): 2405–2410.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2025.07.003.
65. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150 (6): 1333–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
66. Mak R, Yuan Zhang B, Paquette V, Erdle SC, Van Schalkwyk JE, Wong T, Watt M, Elwood C. Safety of direct oral challenge to amoxicillin in pregnant patients at a Canadian tertiary hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (7): 1919–1921.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.025.
67. Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023; 183 (9): 944–952. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.2986.
68. Shanahan M, Gerjevic KA, Emeny RT, Considine E, Considine E, Trevino E, et al. Improving antibiotic use during delivery hospitalization with the use of penicillin allergy testing in prenatal care. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5: 100765. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100765.
69. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (3): 597–606. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
70. Jeon HJ, Ryu A, Min J, Kim NS. Maternal anaphylactic shock in pregnancy: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (37): e12351. doi: 10.1097/MD.00000000000012351.
71. Tsuzuki Y, Narita M, Nawa M, Nakagawa U, Wakai T. Management of maternal anaphylaxis in pregnancy: a case report. *Acute Med Surg.* 2016; 4 (2): 202–204. doi: 10.1002/ams2.238.
72. Phadke NA, Wolfson AR, Mancini C, Fu X, Goldstein SA, Ngo J, et al. Electronic consultations in allergy/immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (8): 2594–2602. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.039.
73. Gleeson PK, Rizwan M, Apter AJ, Katsnelson M, Curley CM, Fadugba OO. Demographic factors associated with penicillin allergy evaluation in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (2): 526–527. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.025.

Поступила / Received 14.03.2026

Принята в печать / Accepted 27.03.2026

Информация об авторах

Еникеев Дамир Ахметович — д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-6270-583X. eLIBRARY SPIN-код: 4894-0744

Базалий Мария Григорьевна — врач-терапевт участковый; ГБУЗ АО «Приморская центральная районная больница», Архангельск, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-8520-7391

Пиласова Анна Дмитриевна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-4436-6201

Игнатенко Александр Иванович — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-5427-6499

Токова Мекка Абдуллаховна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-3111-6927

Пачева Алина Касбулатовна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-9916-2853

Нерсисян Сюзанна Кареновна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-4969-6254

Александров Егор Александрович — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-2085-9283

Анисимова Ирина Руслановна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-7498-3622

Алибекова Тамила Сабировна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-8580-3014

Заикин Артём Александрович — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-8904-9379

Кузнецова Евгения Александровна — студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-0577-0917

Бурнышева Вероника Андреевна — независимый исследователь. ORCID ID: 0009-0008-1022-360X

About the authors

Damir A. Enikeev — D.Sc. in Medicine, Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-6270-583X. eLIBRARY SPIN: 4894-0744

Maria G. Bazaliy — Therapist; Primorsky Central District Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-8520-7391

Anna D. Pilyasova — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-4436-6201

Alexandr I. Ignatenko — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-5427-6499

Mekka A. Tokova — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-3111-6927

Alina K. Pacheva — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-9916-2853

Suzanna K. Nersisyan — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-4969-6254

Egor A. Alexandrov — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-2085-9283

Irina R. Anisimova — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-7498-3622

Tamila S. Alibekova — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-8580-3014

Artem A. Zaikin — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-8904-9379

Evgeniya A. Kuznetsova — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-0577-0917

Veronika A. Burnysheva — Independent researcher. ORCID ID: 0009-0008-1022-360X

Инновационная терапия ревматических заболеваний и инфекции: современные аспекты.

Часть 1. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

✉ Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА, М. М. БАРАНОВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Аннотация

В современной ревматологии несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), актуальность которой обусловлена как нарушениями иммунитета в рамках фонового иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. Применение инновационных генно-инженерных биологических препаратов и таргетных базисных противовоспалительных препаратов позволило достичь больших успехов в лечении ИВРЗ. Однако с накоплением мирового клинического опыта стало понятно, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений (включая тяжёлые) различной этиологии и локализации. Представление современных данных о частоте и локализации основных КИ у больных ИВРЗ при лечении указанными препаратами является целью настоящего нарративного (описательного) обзора, первая часть которого посвящена вопросам инфекционных осложнений терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; ингибиторы фактора некроза опухоли- α ; коморбидные инфекции; туберкулёз; пневмония; вирусные гепатиты В и С; микозы; профилактика

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Баранова М. М. Инновационная терапия ревматических заболеваний и инфекции: современные аспекты. Часть 1. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 84–97. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-84-97>. EDN: OTMPWF

Innovative Therapy of Rheumatic Diseases and Infections: Modern Aspects.

Part 1. Inhibitors of Tumor Necrosis Factor-Alpha

✉ BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA, MARINA M. BARANOVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Abstract

In modern rheumatology, the problem of comorbid infections (CI) deserves special attention; their relevance is associated with both immune disorders in the context of background immuno-inflammatory rheumatic disease (IIRD) and the need to use drugs with immunosuppressive effects. The use of innovative biological agents and targeted basic anti-inflammatory drugs has made it possible to achieve great success in the treatment of IIRD. However, with the accumulation of global clinical experience, it has become clear that the use of these drugs is accompanied by an increased risk of developing infectious complications (including severe ones) of various etiologies and localizations. The presentation of up-to-date data on the frequency and localization of major CI in patients with IIRD treated with these drugs is the purpose of this narrative (descriptive) review. The first part of the review describes the issues of infectious complications of therapy with tumor necrosis factor-alpha inhibitors.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases; inhibitors of tumor necrosis factor- α ; comorbid infections; tuberculosis; pneumonia; viral hepatitis B and C; mycoses; prevention

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Baranova MM. Innovative therapy of rheumatic diseases and infections: modern aspects. Part 1. Inhibitors of tumor necrosis factor-alpha. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 84–97. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-84-97>. EDN: OTMPWF

Введение

В современной ревматологии несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных

инфекций (КИ), которые оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических за-

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: belovbor@yandex.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: OTMPWF

болеваниях (ИВРЗ). Актуальность проблемы КИ обусловлена как нарушениями иммунитета в рамках ИВРЗ, так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием.

Последние два с половиной десятилетия ознаменовались существенным прорывом в лечении ИВРЗ, связанным в первую очередь с разработкой и внедрением в практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Позднее на рынке появились низкомолекулярные, полученные путём химического синтеза, лекарственные средства, ингибирующие внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (JAK) и получившие название таргетных (*англ.* target — мишень) базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП). Применение ГИБП/тБПВП позволило достичь больших успехов, в первую очередь, в лечении ревматоидного артрита (РА), а также ряда других ИВРЗ. Однако с накоплением мирового клинического опыта стало понятно, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений (включая тяжёлые) различной этиологии и локализации. В частности, по данным Датского национального регистра, включающего более 11300 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, применение ГИБП влекло за собой 3,7-кратное нарастание риска развития серьёзных КИ (СКИ), т. е. случаев, при которых требовалась госпитализация или парентеральное введение антибиотиков [1].

На сегодняшний день полностью не известны механизмы, лежащие в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП/тБПВП. Однако повышенная восприимчивость больных к инфекциям, возможно, объясняется тем, что «мишенями» для указанных препаратов служат компоненты, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, -17, -23, В- и Т-лимфоциты и др.

Цель нарративного (несистематического) обзора — представить современные данные о частоте и локализации основных инфекций у больных ревматологического профиля при лечении различными ГИБП/тБПВП. При подготовке первой части обзора, посвящённой проблеме КИ при лечении ингибиторами (и-) ФНО- α , авторами проведён исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в библиографических базах MEDLINE (через PubMed) по следующим ключевым словам: «biologics/rheumatic diseases AND infection», «tumor necrosis factor- α antagonists / rheumatic diseases AND infection», с акцентом на данные национальных и международных регистров, систематических обзоров и метаанализов. Также были рассмотрены материалы двух крупных

ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). После исключения дублирующих материалов для дальнейшего анализа было отобрано 168 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Ингибиторы фактора некроза опухоли- α

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) — это провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в иммунном ответе. ФНО- α модулирует дифференцировку моноцитов, индуцирует выработку различных хемокинов и молекул адгезии. Он может стимулировать пролиферацию Т-клеток, а также способствовать апоптозу Т-клеток и прекращению иммунного ответа. В низких концентрациях ФНО- α оказывает благоприятное воздействие, в частности, усиливает механизмы защиты организма от инфекций; напротив, высокие концентрации могут привести к выраженному воспалению и повреждению органов. Предполагается, что снижение апоптоза в местах воспаления является причиной хронического воспаления, подтверждённого при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА) и болезнь Крона (БК).

В клинической практике используются пять ингибиторов ФНО- α : инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, голимумаб — ГЛМ, цертолизумаба пэгол — ЦЗП. Несмотря на различия в структуре, фармакокинетике, механизме(ах) действия и показаниях к применению, все они блокируют биологические эффекты ФНО- α , а их эффективность и профиль безопасности рассматриваются как общие характеристики всего класса препаратов.

Ревматоидный артрит (РА)

Применение ингибиторов иФНО- α прежде всего при РА было весьма успешным. В то же время в клинических исследованиях всё чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических (пневмоцистная пневмония — Пн, инвазивные микозы и др.), а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом туберкулёза (ТБ). Кроме того, отмечались случаи тяжёлых инфекций (сепсис, Пн, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе заканчивавшиеся летально. Данные относительно риска развития инфекций представлялись весьма неоднозначными. В частности, в большинстве рандомизированных клинических

исследований (РКИ) отмечалась низкая частота развития тяжёлых инфекций, которая была аналогична таковой при других базисных противовоспалительных препаратах (БПВП), в частности, при лечении метотрексатом (МТ) или для больных РА в целом (таблица).

Однако применение иФНО- α у больных РА и другими РЗ в условиях реальной клинической практики сопровождалось явным нарастанием частоты инфекций, в том числе серьёзных (т. е. требовавших госпитализации и назначения парентерального введения антибиотиков). Британские

Частота инфекций в основных РКИ иФНО- α при РА
Infection rates in the main randomized controlled clinical trial of TNF- α in RA

Исследование	Длительность, нед.	Лечение	Число больных	КИ в целом, абс. (%)	СКИ, абс. (%)
Инфликсимаб					
ASPIRE [2]	54	МТ	291	Нд	6 (2)
		ИНФ 3 мг/кг/8 нед. + МТ	372	Нд	21 (6) ¹
		ИНФ 6 мг/кг/8 нед. + МТ	377	Нд	19 (5) ¹
ATTRACT [3]	54	МТ	86	Нд	7 (8)
		ИНФ 3 мг/кг/8 нед. + МТ	88	Нд	2 (2)
		ИНФ 3 мг/кг/4 нед. + МТ	86	Нд	6 (7)
		ИНФ 10 мг/кг/8 нед. + МТ	87	Нд	7 (8)
		ИНФ 10 мг/кг/4 нед. + МТ	81	Нд	6 (7)
ATTRACT [4]	104	МТ	86	Нд	11 (13)
		ИНФ 3 мг/кг/8 нед. + МТ	88	Нд	10 (11)
		ИНФ 3 мг/кг/4 нед. + МТ	86	Нд	11 (13)
		ИНФ 10 мг/кг/8 нед. + МТ	87	Нд	11 (13)
		ИНФ 10 мг/кг/4 нед. + МТ	81	Нд	8 (10)
Адалимуаб					
ARMADA [5]	24	МТ	62	Нд	0
		АДМ 20–80 мг/2 нед. + МТ	209	Нд	2 (1)
STAR [6]	24	Стандартная терапия	318	166 (52)	4 (1)
		АДМ 40 мг/2 нед. + ст тер.	318	157 (49)	6 (2)
Фаза III [7]	26	Плацебо	110	Нд	0
		АДА 20 мг/2 нед. — 40 мг/нед.	434	Нд	10 (2)
Фаза IV [8]	52	МТ	200	Нд	1 (1)
		АДА 20 мг/2 нед. + МТ	212	Нд	5 (2)
		АДА 40 мг/2 нед. + МТ	207	Нд	11 (5) ¹
PREMIER [9]	104	МТ	257	Нд	7 (3)
		АДА 40 мг/2 нед.	274	Нд	3 (1) ²
		АДА 40 мг/2 нед. + МТ	268	Нд	9 (3)
Этанерцепт					
ADOPE [10]	16	ЭТЦ 25 мг 2 р/нед.	160	39 (25)	н/д
		ЭТЦ + МТ	155	50 (32)	н/д
TEMPO [11]	52	МТ	228	147 (64)	10 (4)
		ЭТЦ 25 мг 2 р/нед.	223	131 (59)	10 (4)
		ЭТЦ + МТ	231	154 (67)	10 (4)
Enbrel ERA [12]	104	МТ	217	Нд	9 (4)
		ЭТЦ 10 мг 2 р/нед.	208	Нд	5 (2)
		ЭТЦ 25 мг 2 р/нед.	207	Нд	7 (3)
Голимумаб					
GO FORWARD [13]	24	Плацебо + МТ	133	32 (24,1)	1 (0,8)
		Плацебо + ГЛМ 100 мг/4 нед.	133	40 (30,1)	1 (0,8)
		МТ + ГЛМ 50 мг/4 нед.	89	25 (28,1)	2 (2,2)
		МТ + ГЛМ 100 мг/4 нед.	89	25 (28,1)	5 (5,6)
		МТ + ГЛМ 50 мг/4 нед. + МТ + ГЛМ 100 мг/4 нед.	178	50 (28,1)	7 (3,9)
РПКИ, фаза IIb [14]	52	Плацебо + МТ	34	н/д	1 (2,9)
		ИНФ + МТ	25	9 (36)	1 (4)
		МТ + ГЛМ 50 мг/4 нед.	37	23 (62,2)	1 (2,7)
		МТ + ГЛМ 50 мг/2 или 4 нед.	32	18 (56,3)	1 (3,1)
		МТ + ГЛМ 100 мг/4 нед.	33	16 (48,5)	1 (3,0)
		МТ + ГЛМ 100 мг/2 или 4 нед.	35	18 (51,4)	0
		МТ + ГЛМ в целом	137	75 (54,7)	3 (2,2)

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Исследование [библ. источник]	Длительность, нед.	Лечение	Число больных	КИ в целом, абс. (%)	СКИ, абс. (%)
GO BEFORE [15]	24	Плацебо + МТ	160	52 (32,5)	3 (1,9)
		Плацебо + ГЛМ 100 мг/4 нед	157	55 (35)	2 (1,3)
		МТ + ГЛМ 50 мг/4 нед.	158	54 (34,2)	2 (1,3)
		МТ + ГЛМ 100 мг/4 нед.	159	50 (31,4)	7 (4,4)
GO BEFORE [16]	52	Плацебо + МТ	159	83 (52,2)	6 (3,8)
		МТ + ГЛМ	368	195 (53,0)	18 (4,9)
	104	Плацебо + МТ	160	Н/д	4 (2,5)
		Плацебо + ГЛМ 100 мг/4 нед.	157	89 (56,7)	5 (3,2)
		МТ + ГЛМ 50 мг/4 нед.	293	161 (54,9)	16 (5,5)
		МТ + ГЛМ 100 мг/4 нед.	312	164 (52,6)	24 (7,7)
		МТ + ГЛМ в целом	537	310 (57,7)	40 (7,5)
		ГЛМ в целом	610	386 (63,3)	45 (7,4)
		Цертолизумаба пэгол			
RAPID 1 [17]	52	Плацебо + МТ	199	56,9 ³	2,2 ³
		МТ + ЦЗП 200 мг/2 нед. ⁴	392	56,4	5,3
		МТ + ЦЗП 400 мг/2 нед.	389	58,4	7,3
RAPID 2 [18]	24	Плацебо + МТ	125	26 (20,8)	0
		МТ + ЦЗП 200 мг/2 нед. ⁴	248	69 (27,8)	8 (3,2)
		МТ + ЦЗП 400 мг/2 нед.	246	53 (21,5)	6 (2,4)
FAST4WARD [19]	24	Плацебо	109	Н/д	0
		ЦЗП 400 мг/4 нед.	111	Н/д	2 (1,8)
REALISTIC [20]	12	Плацебо	212	48 (23)	4 (1,9)
		ЦЗП 200 мг/2 нед. ⁴	851	24 (29)	22 (2,6)
РПКИ [21]	24	Плацебо + МТ	121	17 (14,3)	2 (1,7)
		ЦЗП 400 мг/4 нед.	126	33 (26,6)	3 (2,4)
HIKARI [22]	24	Плацебо	114	16 (14)	1 (0,9)
		ЦЗП 200 мг/2 нед. ⁴	116	20 (17,2)	4 (3,4)
CERTAIN [23]	52	Плацебо + БПВП ⁵	98	37 (37,8)	
		БПВПд + ЦЗП 200 мг/2 нед. ⁴	96	35 (36,5)	

Примечание. МТ — метотрексат; ИНФ — инфликсимаб; АДА — адалимумаб; ЭТЦ — этанерцепт; ГЛМ — голимумаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; Н/д — нет данных.

¹ — $p < 0,05$ по сравнению с метотрексатом в отдельности; ² — $p < 0,05$ по сравнению с комбинированной терапией;

³ — данные представлены только в %; ⁴ — стартовая схема ЦЗП 400 мг на 0, 2 и 4 нед.; ⁵ — преимущественно МТ.

Note. MT — methotrexate; ИНФ — infliximab; АДА — adalimumab; ЭТЦ — etanercept; ГЛМ — golimumab; ЦЗП — certolizumab pegol; БПВП — disease-modifying antirheumatic drugs; Н/д — no data. ¹ — $p < 0.05$ compared with methotrexate alone; ² — $p < 0.05$ compared with combination therapy; ³ — data are presented only in %; ⁴ — starting regimen of certolizumab pegol 400 mg at 0, 2 and 4 weeks. ⁵ — predominantly MT.

авторы в ходе ретроспективного исследования констатировали, что активное применение иФНО- α у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 гг. привело к нарастанию частоты развития СКИ с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [24]. Более впечатляющими являются данные швейцарских исследователей, которые показали, что при лечении ИНФ и ЭТЦ развитие СКИ наблюдалось в 18,3% случаев. Отмечено, что при лечении больных РА указанными ГИБП ежегодная частота СКИ возросла с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 раза [25].

В ходе крупного когортного исследования, которое включало более пяти тысяч пациентов с РА, верифицированные бактериальные инфекции у больных, получавших иФНО- α , по сравнению с таковыми, принимавшими МТ, встречались

в два раза чаще в целом и в четыре раза чаще в течение первых шести месяцев терапии [26].

Нарастающая частота развития СКИ при лечении как иФНО- α , так и другими ГИБП подтверждается данными крупных наблюдательных исследований, метаанализов и национальных регистров. В когорте больных Британского регистра биологических препаратов частота СКИ в течение первых 90 дней терапии иФНО- α была выше, чем при лечении БПВП как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6, 4,1, 5,6 и 3,9 раза соответственно) [27]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СКИ при лечении иФНО- α составила 12,8% или 4,2 на 100 пациенто-лет и была максимальной в течение первых 6 мес. лечения [28]. По данным специалистов, которые анализировали

материалы Германского регистра RABBIT, частота развития бактериальных СКИ при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ — 6,2, БПВП — 2,3 на 100 пациенто-лет ($p=0,016$) [29]. Впоследствии этими же авторами предложена специальная шкала (RABBIT risc score), позволяющая оценивать риск развития СКИ у больных РА, получающих иФНО- α . В частности, показано, что применение иФНО- α повышает риск развития СКИ в 1,5–2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона ≥ 15 мг, риск инфекции повышается до 4,7 [30, 31]. Анализ Шведского регистра показал, что частота развития СКИ на фоне стартовой терапии иФНО- α составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО- α на другой — 10 на 100 пациенто-лет [32]. По данным Итальянского регистра GISEA, среди больных РА, получавших терапию иФНО- α , СКИ встречались в 8,16% случаев [33]. У пациентов с РА, включённых в Голландский регистр DREAM, частота СКИ на фоне терапии иФНО- α составила в целом 6,3%, достигая максимума в течение первого года и снижаясь в дальнейшем (4,57–2,91 на 100 пациенто-лет соответственно). Показатели частот СКИ в зависимости от препаратов были следующими: АДА — 2,61, ИНФ — 3,86, ЭТЦ — 1,66 на 100 пациенто-лет соответственно. По данным мультивариантного анализа, к значимым предикторам развития СКИ отнесены возраст старше 65 лет (относительный риск — ОР 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,22; $p=0,001$), значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0; $p=0,017$), показатель НАQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22; $p=0,011$), лечение глюкокортикоидами — ГК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20; $p=0,017$). В структуре СКИ ведущую позицию занимали инфекции нижних дыхательных путей (38,8%), за ними следовали инфекционные поражения кожи и мягких тканей (17%), а также костно-мышечной системы (11%) [34].

После 160 нед. лечения частота СКИ среди больных РА, получавших ГЛМ по 50 мг или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45, 8,9 и 2,5% соответственно) [35]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СКИ при лечении ГЛМ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [36]. При интегральном анализе отдалённой переносимости, частота СКИ, развившихся в рамках РКИ, при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых трёх месяцев терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79 на 100 пациенто-лет соответственно) [37].

По данным регистра ARTIS (Anti-Rheumatic Therapies in Sweden), частота СКИ при лечении пациентов с РА различными иФНО- α на протя-

жении 10-летнего периода наблюдения составила для ЭТЦ — 9,2%, АДА — 8,7%, ИНФ — 8,5%, ЦЗП — 9,3%, ГЛМ — 9,1%. По сравнению с ЭТЦ, отношения рисков (Hazard ratio-HR) развития СКИ, полученные в результате мультивариантного анализа для других представителей группы иФНО- α , были следующими: АДА — 1,21 (95% ДИ 1,06–1,39), ИНФ — 1,37 (95% ДИ 1,18–1,59), ЦЗП — 1,22 (95% ДИ 1,02–1,46), ГЛМ — 1,09 (95% ДИ 0,90–1,32) [38].

X Liu и соавт. [39] выполнили метаанализ с целью оценки влияния иФНО- α на частоту инфекций в области хирургического вмешательства у пациентов с РА, перенёсших плановые ортопедические операции. Показано, что применение иФНО- α приводило к значимо более высокой частоте инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (ОР 1,65; 95% ДИ 1,21–2,25, $p=0,001$) у этих пациентов.

В 2025 г. китайские исследователи опубликовали так называемый «зонтичный» обзор, включающий результаты 12 метаанализов, посвящённых изучению безопасности иФНО- α при РА, в котором также продемонстрирован значимый риск нарастания СКИ у этих больных (ОР 1,63, 95% ДИ 1,31, 2,04, $p<0,001$) [40].

Анкилозирующий спондилит

В наблюдательном исследовании канадских авторов частота СКИ среди больных анкилозирующим спондилитом (АС) составила 5,2% или 1,3/100 пациенто-лет. Применение иФНО- α не имело значимой взаимосвязи с нарастанием риска развития СКИ [41].

По данным Итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента с АС, которые получали иФНО- α , в течение 12-летнего периода наблюдения, как минимум, одна СКИ зафиксирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4/100 пациенто-лет. Частота СКИ в зависимости от препаратов была следующей: АДА — 3, ЭТЦ — 3,6, ИНФ — 6,1 на 100 пациенто-лет соответственно. Среди случаев СКИ, верифицированных микробиологическими методами, бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые — 10,2%, вирусные (включая *Herpes zoster*) — 5,6%. В 32% случаев СКИ наблюдали в течение первых 12 мес. лечения. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (пневмонии, бронхиты) и кожа. По данным мультивариантного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p<0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО- α ($p=0,03$), лечение ГК ($p=0,012$) и мужской пол ($p=0,012$). СКИ развивались значимо чаще при лечении ИНФ по сравнению с ЭТЦ (ОР 0,52, 95% ДИ 0,4–0,7; $p<0,001$) или АДА (ОР 0,59, 95% ДИ 0,4–0,8; $p=0,002$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарас-

тании риска развития СКИ при лечении иФНО- α больных АС [42].

Псориаз и псориатический артрит

По данным Датского регистра DANBIO, среди больных псориатическим артритом (ПсА) при лечении иФНО- α (АДА, ИНФ, ЭТЦ) СКИ развивались в 4,3% случаев [43]. У пациентов с ПсА, включённых в Британский регистр, частота СКИ на фоне терапии теми же препаратами составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные серонегативной формой РА, получавшие с-БПВП [44]. В ходе исследования RAPID-PsA, целью которого была оценка эффективности и безопасности ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдали у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [45]. По данным РКИ GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 нед., частота СКИ составила 3,8% или 1,16/100 пациенто-лет [46].

По данным метаанализа, включавшего 71 РКИ и 7 открытых расширенных исследований с вовлечением около 25 тыс. пациентов с РА, ПсА и АС, применение иФНО- α приводило к значимому нарастанию частоты любой КИ на 20%, СКИ на 40% и ТБС на 250% [47].

В ходе ретроспективного исследования, изучавшего безопасность иФНО- α у пожилых пациентов с использованием базы данных Системы отчётности о нежелательных явлениях FDA (FAERS), было установлено, что риск нежелательных явлений (НЯ), обусловленных инфекциями и инвазиями, увеличивается при применении ГЛМ (ОР=1,78, $p<0,001$) и ЦЗП (ОР=1,85, $p<0,001$) по сравнению с ЭТЦ соответственно. Риск инфекций и инвазий, связанных с применением препарата, у пожилых мужчин был значимо ниже, чем у пожилых женщин (ОР=0,81, $p<0,001$). В то же время авторы отмечают ряд ограничений. Во-первых, в указанной базе данные представлены спонтанно пациентами, врачами и другими лицами, что обуславливает различное качество, корректность и полноту сведений. Во-вторых, поскольку исследование основано на наблюдательных отчётах (что является распространённым недостатком всех исследований в области фармаконадзора) сложно сделать однозначные причинно-следственные выводы. В-третьих, указанные данные получены преимущественно из США (55,23%) и Канады (11,18%), при этом сравнительно мало сведений из других регионов [48].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНО- α . Наличие его в целом не зависит от

конкретного механизма блокады ФНО- α , технологии производства, способа введения и других характеристик препарата. Частота бактериальных СКИ при лечении иФНО- α значимо возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с МТ.

Туберкулёзная инфекция

Туберкулёз — инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ). После попадания в макроорганизм МБТ находятся в макрофагах. Отличительной морфологической чертой туберкулёза является туберкулёзная гранулёма, клеточный состав которой представлен МБТ-содержащими макрофагами (часто эпителиоидными), многоядерными гигантскими клетками (образованными слиянием макрофагов), лимфоцитами (CD4+ и CD8+ Т-клетками и В-клетками), нейтрофилами и иногда фибробластами. Антимикобактериальный иммунный ответ зависит от взаимодействия между этими клетками-хозяевами, а также сложного рецепторного, ферментативного и цитокинового контроля. С позиции макроорганизма гранулёма функционирует как иммунная микросреда, содержащая *M. tuberculosis*, локализуя воспалительную реакцию за счёт иммунологического и физического контроля в месте внедрения патогена и препятствующая диссеминации процесса [49]. Поскольку ФНО- α играет важную роль в противоинфекционном иммунитете и рассматривается как ключевой медиатор гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль ТБ-инфекции в организме человека, блокирование указанного цитокина ведёт к значимому повышению частоты данной инфекции, что и проявилось на начальных этапах внедрения иФНО- α в клиническую практику.

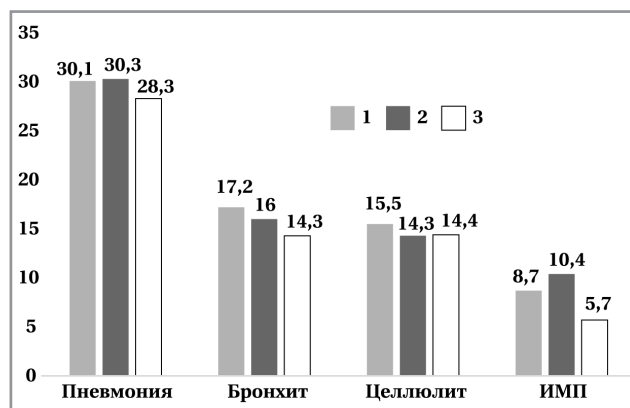
В этом отношении достаточно показательны результаты исследования J Keane и соавт. [50], основанного на анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food&Drug Administration — FDA), куда стекаются все спонтанные сообщения о нежелательных реакциях как от врачей, так и от производителей препаратов. Оказалось, что на фоне активного внедрения ИНФ в лечение больных РА частота активной ТБ-инфекции увеличилась в 4 раза. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активной ТБ у больных РА на фоне лечения иФНО- α возросла в 6,2 раза [51]. В Швеции за период 1999–2001 гг. констатировано 4-кратное увеличение риска развития ТБ [52]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО- α .

Из них 36 больных получали ИНФ, 28 — АДА и 5 — ЭТЦ. При анализе методом «случай–контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции по сравнению с ЭТЦ, в 13,3 и 17,1 раза соответственно. По мнению исследователей, данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО- α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО- α и проживание в эндемичном регионе [53]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция диагностирована у 29 больных, получавших иФНО- α . По сравнению с этанерцептом риск развития ТБ возрастал в 2,84 раза для инфликсимаба ИНФ и в 3,53 — для адалимумаба [54]. Предполагается, что на ранних этапах лечения иФНО- α происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки — развитие ТБ-инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

Следует отметить, что на современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП и тБПВП (в большей или меньшей степени). Опасность развития ТБ на фоне указанной терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России сохраняет свою актуальность. В связи с этим в Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП/тБПВП у больных ИВРЗ. Авторы подчёркивают, что с учётом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции [55, 56].

Пневмония

Не менее важной частью рассматриваемой проблемы являются Пн, которые занимают лидирующее место в структуре СКИ среди пациентов с РЗ. По данным Германского регистра RABBIT, Пн значимо чаще встречались среди больных РА, получавших



Частота инфекций, требующих госпитализации у больных РА [57].

Примечание. Исследуемые группы: 1 — гидроксихлорохин, сульфасалазин, Д-пеницилламин; 2 — МТ, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин; 3 — иФНО- α (ИНФ, ЭТЦ, АДА).

Frequency of infections requiring hospitalization in patients with RA [57].

Note. Study groups: 1 — hydroxychloroquine, sulfasalazine, D-penicillamine; 2 — MT, leflunomide, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine; 3 — TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab).

ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших сБПВП [29]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20814 больных РА, *MLane* и соавт. [57] продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО- α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Как показано на рисунке, Пн развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии [57].

При лечении иФНО- α необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной Пн, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатного пневмонита». Исследования из Японии и Испании показали, что риск пневмонии, вызванной *P. jirovecii*, повышается у лиц, принимающих ингибиторы иФНО [58–61]. Госпитальная летальность от пневмоцистной Пн у больных РА составляет 30,8%. Подчёркивается, что в целом летальность от пневмоцистной Пн среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной Пн при РЗ с чётким определением показаний и лекарственных схем [62].

Гепатит В

Ведение больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной

клинической проблемой. По данным литературы, частота хронической HBV-инфекции у больных воспалительными заболеваниями суставов варьирует от 0,4 до 10,7% в Европе и от 0,4 до 37,8% — в странах Азии. Маркеры перенесённой (past) или разрешившейся (resolved) HBV-инфекции встречаются чаще — в 7,3–26,3% случаев в Европе и в 8,5–68,8% случаев в Азии. Среди больных РА распространённость HBV составляет, по данным итальянских авторов, 4,7%, а среди больных с воспалительными заболеваниями кишечника 3% [63]. Своеобразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «австралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрессивную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации (HBV-p), которая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием АлТ, отражающим острое печёночно-клеточное повреждение. По данным систематического обзора и метаанализа, включавших данные 15 исследований с участием 916 пациентов с РА, терапия иФНО- α в целом ассоциировалась с низким (2%), но клинически значимым риском развития HBV-p, с более высокими показателями у пациентов, инфицированных HBsAg (ОШ 12,60, 95% ДИ 3,73–42,53), и незначительными различиями в зависимости от региона и типа препарата (4% — АДА, 3% — ЭТЦ, 2% — ИНФ). По мнению авторов, будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке более детальной стратификации риска HBV-p с оценкой исходов в зависимости от наличия HBsAg, анти-HBc и анти-HBs, исходного уровня ДНК HBV, класса противовирусных препаратов и сопутствующей дозы ГК. Такой уровень разрешения позволил бы более точно оценить риск и разработать стратегии персонализированной профилактики и мониторинга у пациентов с РА, получающих терапию иФНО- α [64].

Гепатит С

ИФНО- α применяются для лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов и HCV-инфекцией с 1999 года. Хотя большинство исследований показывают, что данное лечение хорошо переносится HCV-инфицированными пациентами с РА или другими ревматическими заболеваниями, отсутствие долгосрочных контролируемых клинических испытаний затрудняет получение окончательного заключения о безопасности терапии иФНО- α при РА на фоне хронического гепатита С.

В ходе проспективного клинического исследования, включавшего 29 HCV-инфицированных пациентов с РА, 13 больных получали только ЭТЦ,

9 — только МТХ и 7 — комбинированную терапию ЭТЦ + МТХ. В течение 1-летнего последующего наблюдения 5 пациентов прекратили лечение из-за неэффективности или побочных эффектов, не связанных с гепатотоксичностью. Уровни трансаминаз и вирусной нагрузки во всех исследуемых группах значимо не изменялись [65]. В настоящее время у всех HCV-инфицированных пациентов с ИВРЗ следует рассмотреть вопрос об эрадикации HCV с помощью препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). По возможности HCV-эрадикацию следует проводить до начала лечения БПВП и ГИБП. Лечение ПППД не является несовместимым с сопутствующим лечением биологическими препаратами. Однако окончательные данные об отдалённой безопасности иФНО- α (равно и других ГИБП) отсутствуют. Поэтому необходимо рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или по различным причинам должно быть отложено [66].

Герпес-вирусные инфекции

Имеются данные о том, что частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- α , более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случаев на 100 пациенто-лет соответственно [67]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость *Herpes zoster* (HZ) у больных РА составила 9,96 эпизодов на 1000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО- α , наличие онкопатологии, хронические заболевания лёгких, недостаточность функции печени и почек [68]. В рамках Германского регистра биологических препаратов, HZ-инфекция у больных РА, получавших иФНО- α , развивалась достоверно чаще чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случаев на 1000 пациенто-лет соответственно, $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [69]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития инфекции HZ у больных РА, получавших иФНО- α , составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжёлых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9% и 2,0–5,5% соответственно) [70]. *H Yun* и соавт. [71] сопоставили частоту выявления HZ среди больных РА-«свитчеров» в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения получены следующие значения скор-

ректированных рисков развития НЗ-инфекции: АБЦ — 0,88, АДА — 0,96, ЦЗП — 1,04, ЭТЦ — 1,01, ГЛМ — 0,97, РТМ — 0,94, ТЦЗ — 0,92.

Тем не менее, терапия иФНО- α может быть возобновлена и успешно продолжена после проведения курса противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром и купирования клинических признаков НЗ-инфекции.

Микозы

Большинство работ, посвящённых распространённости гранулематозных эндемических и оппортунистических микозов у больных ИВРЗ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, свидетельствуют о достаточно высокой частоте развития этих инфекций, в том числе серьёзных [72–74]. Применение иФНО- α связано с повышенным риском таких тяжёлых грибковых инфекций (ГИ), как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, кандидоз и бластомикоз [75, 76]. К основным причинам указанной повышенной восприимчивости к ГИ относят подавление Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), снижение уровня интерлейкина-12 (IL-12), ингибирование продукции IFN- γ , снижение экспрессии рецепторов распознавания образов (т. е. белков, которые распознают молекулярные структуры, специфичные для больших групп патогенов) и апоптоз лейкоцитов. В систематическом обзоре, включавшем данные о 697 пациентах, получавших иФНО- α , наибольшая распространённость случаев ГИ была выявлена в США (84,25%), далее следовали Кувейт (10,7%) и Франция (7,87%). С помощью метода логистической регрессии были выявлены независимые значимые ассоциации применения АДА с кандидозом (ОР 15,63, 95% ДИ 7,39–33,06, $p < 0,001$), опихомикозом (ОР 6,02, 95% ДИ 2,12–17,12, $p = 0,001$), разноцветным лишайём (ОР 7,58, 95% ДИ 2,13–26,99, $p = 0,002$), гистоплазмозом (ОР 3,55, 95% ДИ 1,99–6,33, $p < 0,001$), и кокцидиоидомикозом (ОР 3,06, 95% ДИ 1,20–7,79, $p = 0,019$). Для ЭТЦ установлены значимые ассоциации с аспергиллёзом (ОР 4,28, 95% ДИ 1,99–9,15, $p = 0,035$), кокцидиоидомикозом (ОР 2,60, 95% ДИ 1,04–6,51, $p = 0,041$), криптококкозом (ОР 5,01, 95% ДИ 2,08–12,05, $p = 0,001$), дерматофитозом (ОР 2,69, 95% ДИ 1,28–5,63, $p = 0,009$), инвазивным кандидозом (ОР 3,07, 95% ДИ 1,56–6,01, $p = 0,001$), разноцветным лишайём (ОР 4,34, 95% ДИ 1,1–16,99, $p = 0,035$) и опихомикозом (ОР 4,02, 95% ДИ 1,36–11,90, $p = 0,012$). Для ИНФ констатированы значимые ассоциации с кокцидиоидомикозом (ОР 6,81, 95% ДИ 3,37–13,75, $p < 0,001$), опихомикозом (ОР 3,60, 95% ДИ 1,48–8,71, $p = 0,005$), аспергиллёзом (ОР 5,65, 95% ДИ 2,99–10,66, $p < 0,001$), криптококкозом (ОР 4,39, 95% ДИ 2,08–9,30, $p < 0,001$), гистоплазмозом (ОР 3,70, 95% ДИ 2,43–5,63, $p < 0,001$) и инвазивным кандидозом

(ОР 12,13, 95% ДИ 6,80–21,66, $p < 0,001$). Как подчёркивают авторы, полученные результаты подтверждают необходимость сохранять настороженность в отношении этих инфекций и рассматривать их в процессе дифференциальной диагностики при появлении соответствующих симптомов у пациентов, принимающих иФНО- α [77].

Инфекции кровотока

В ходе датского исследования «случай–контроль», основанного на данных 4 общенациональных регистров, оценивали взаимосвязь применения иФНО- α с развитием инфекций кровотока у больных иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, включая ИВРЗ. Показано значимое нарастание вероятности развития инфекций кровотока как при использовании иФНО- α в целом (скорректированное отношение шансов — сОШ 1,41; 95% ДИ 1,30–1,52), так и АДА (сОШ 1,51; 95% ДИ 1,33–1,72) или ИНФ (сОШ 2,01; 95% ДИ 1,76–2,29) в отдельности. Сопутствующая терапия ГК повышала вероятность указанных инфекций (сОШ, 2,63; 95% ДИ 2,06–3,36). Кроме того, повышенная вероятность инфекций кровотока среди пациентов, применявших иФНО- α , наблюдалась в случаях, вызванных *E. coli* (сОШ, 1,33; 95% ДИ, 1,16–2,53), *S. aureus* (сОШ, 1,69; 95% ДИ, 1,40–2,06), *S. pneumoniae* (сОШ, 1,46; 95% ДИ 1,05–2,04) и *E. faecium* (сОШ, 1,62; 95% ДИ 1,04–2,53). Как отмечают авторы, полученные результаты подчёркивают важность индивидуальной оценки риска инфекций и тщательного клинического ведения пациентов, получающих лечение иФНО- α , особенно в контексте одновременного применения ГК [78].

Профилактика инфекций при лечении иФНО- α

Перед назначением иФНО- α у всех пациентов с ИВРЗ необходимо проведение ряда исследований для выявления маркеров хронических инфекций (в первую очередь, ТБ, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ и др.), выявление которых потребует отсрочки противоревматической терапии и назначения антиинфекционных препаратов.

В соответствии с обновлёнными рекомендациями АСР и Американской ассоциации хирургов по лечению заболеваний тазобедренного и коленного суставов (American Association of Hip & Knee Surgeons), пациентам с РА, АС, ПсА или ювенильным идиопатическим артритом перед выполнением эндопротезирования суставов с целью снижения риска инфекционных осложнений условно рекомендуется отказаться от всех ГИБП, включая иФНО- α и ритуксимаб, и планировать хирургическое вмешательство после того, как на-

ступит срок приёма следующей дозы. Однако пациенты и врачи могут планировать эндопротезирование суставов и в течение цикла дозирования, если симптомы, связанные с оперированным суставом, носят тяжёлый характер, а ожидаемое облегчение боли, обеспечиваемое хирургическим вмешательством, перевешивает возможный риск инфекции [79].

Огромный арсенал антибактериальных и противовирусных препаратов, к сожалению, не позволяет радикально решить проблему инфекционной патологии в ревматологии из-за хронического течения ИВРЗ и необходимости длительного непрерывного применения иФНО- α , а также иной иммуносупрессивной терапии. Реальной альтернативой в этой ситуации становится вакцинация — наиболее эффективный метод профилактики ряда инфекционных заболеваний. В настоящее время наиболее полно изучены эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации больных ИВРЗ против гриппа и пневмококковой инфекции, в меньшей степени — против некоторых других вакциноуправляемых инфекций. Основные положения по вакцинации больных ИВРЗ отражены в рекомендациях EULAR, ACR и МЗ РФ [80–82].

В заключение следует отметить, что обнаружение инфекций, связанных с применением иФНО- α , вовсе не означает, что препарат представляет собой определённую угрозу для здоровья пациента. Сложность иммуномодулирующей терапии многогранна, и множество факторов затрудняет выбор препарата для минимизации рисков инфекции и максимизации пользы. Среди этих факторов — сопутствующие заболевания пациента, одновременно применяемые методы лечения, эпидемиологические характеристики и продолжительность терапии иФНО- α . На самом деле,

выявление проблемы — это первый шаг к её предотвращению посредством адекватной профилактики или вакцинации. Необходимо также помнить, что диагностика и раннее лечение возникающих инфекций, а также временное прекращение применения иФНО- α имеют основополагающее значение и во многих случаях позволяют возобновить лечение после устранения осложнения.

Дополнительная информация

Финансирование. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Additional information

Funding. This article was prepared as part of the research project of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, State Assignment No. RK125020301268-4. The study did not receive any sponsorship.

Conflict of Interest. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Author Contributions. All authors participated in developing the article concept and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Литература/References

- Krabbe S, Grøn KL, Glinthorg B, Nørgaard M, Mehnert F, Jarbøl DE, et al. Risk of serious infections in arthritis patients treated with biological drugs: a matched cohort study and development of prediction model. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (8): 3834–3844. doi: 10.1093/rheumatology/keaa876
- Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (11): 3432–3443. doi: 10.1002/art.20568.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med*. 2000; 343 (22): 1594–1602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (4): 1051–1065. doi: 10.1002/art.20159.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (1): 35–45. doi: 10.1002/art.10697.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003; 30 (12): 2563–2571.
- van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (5): 508–516. doi: 10.1136/ard.2003.013052.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (5): 1400–1411. doi: 10.1002/art.20217.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone

- in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (1): 26–37. doi: 10.1002/art.21519.
10. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (11): 1478–1483. doi: 10.1136/ard.2005.043299.
 11. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363 (9410): 675–681. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7.
 12. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (6): 1443–1450. doi: 10.1002/art.10308.
 13. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FOPWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68 (6): 789–96. doi: 10.1136/ard.2008.099010.
 14. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (4): 964–75. doi: 10.1002/art.23383.
 15. Emery P, Fleischmann RM, MOPeland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug; 60 (8): 2272–83. doi: 10.1002/art.24638.
 16. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (11): 1732–42. doi: 10.1002/acr.22072.
 17. Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (11): 3319–29. doi: 10.1002/art.23964.
 18. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luitjens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 797–804. doi: 10.1136/ard.2008.101659.
 19. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 805–11. doi: 10.1136/ard.2008.099291.
 20. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (12): 2204–14. doi: 10.1093/rheumatology/kes150.
 21. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul; 51 (7): 1226–34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519.
 22. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul; 24 (4): 552–60. doi: 10.3109/14397595.2013.843764.
 23. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OP, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (5): 843–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204632.
 24. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007; 46 (2): 327–334. doi: 10.1093/rheumatology/kel236.
 25. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 (5): 617–621. doi: 10.1093/rheumatology/keg263.
 26. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (4): 1125–1133. doi: 10.1002/art.22504.
 27. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (9): 2896–2904. doi: 10.1002/art.22808.
 28. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2011; 50 (1): 124–131. doi: 10.1093/rheumatology/keq242.
 29. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (11): 3403–3412. doi: 10.1002/art.21386.
 30. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013; 52 (1): 53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
 31. RABBIT — Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie: Risk of Infections. URL <https://biologika-register.de/en/rabbit/results/risk-of-infections>. Accessed 11th March 2026.
 32. Askling J, Forde CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (10): 1339–1344. doi:10.1136/ard.2006.062760.
 33. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012; 12 (2): 225–9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
 34. van Dael SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (6): 1052–1057. doi: 10.1093/rheumatology/kes413.
 35. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (3): 538–46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195.
 36. Keystone E, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Han C, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 867–868. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular2589.
 37. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (1): 96–103. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660.
 38. Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis.* 2023 May; 82 (5): 601–610. doi: 10.1136/ard-2022-223762.
 39. Liu X, Wei C, Wang J, Li M. Effect of tumour necrosis factor- α inhibitors exposure on surgical site infections in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2024; 21 (1): e14538. doi: 10.1111/iwj.14538.

40. Xiao R, Tang P, Zhou J, Zheng W, Cao Y, Zhu Y, et al. Safety of TNF- α inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: an umbrella review. *EclinicalMedicine*. 2025 Sep 10; 88: 103488. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103488.
41. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, Ayearst R, Inman RD. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54 (1): 152–6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
42. Atzeni F, Sebastiani M, Panetta V, Salaffi F, Marchesoni A, Ramonda R, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increase in serious infections in patients with spondyloarthritis (SpA), especially during the first 12 months of treatment: results from the GISEA registry. *Arthritis Rheum*. 2015; 67 (Suppl 10): 3432–3. <http://acrabstracts.org/abstract/anti-tnf-therapy-is-associated-with-an-increase-in-serious-infections-in-patients-with-spondyloarthritis-spa-especially-during-the-first-12-months-of-treatment-results-from-the-gisea-registry>
43. Glinthorg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (2): 382–90. doi: 10.1002/art.30117.
44. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL. BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (4): 697–705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423.
45. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczynski P, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumor necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015; 1 (1): e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
46. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (9): 1689–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
47. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15 (Suppl 1): 11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
48. Yu X, Zhong J, Zhuang X, Lin Z, Fu H, Zhang Y. Drug-associated infections and infestations in older adults with tumor necrosis factor- α inhibitors: a real-world retrospective and pharmacovigilance study. *Front. Pharmacol*. 2025; 16: 1533902. doi: 10.3389/fphar.2025.1533902.
49. Макарова Н.В. Туберкулёзная инфекция у ревматологических больных, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли — альфа. Туберкулёз и социально значимые заболевания. 2025; 13 (1): 59–73. [Makarova NV. Tuberculosis infection in rheumatological patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitors. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2025; 13(1): 59–73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-1-59-73>.
50. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345 (15): 1098–1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.
51. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (8): 2122–2127. doi: 10.1002/art.11137.
52. Askling J, Forde CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (7): 1986–1992. doi: 10.1002/art.21137.
53. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (7): 1884–94. doi: 10.1002/art.24632.
54. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (3): 522–8. doi: 10.1136/ard.2009.118935.
55. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 396–412. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological preparations. In: *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. EL Nasonov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 396–412. (In Russ.)].
56. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: методические рекомендации: Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом: составители: С. Е. Борисов и др. М.: 2019; 33. [Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving immunosuppressive genetically engineered biological drugs: methodological recommendations: Moscow Scientific and Practical Center FOP Tuberculosis Control]: compiled by: SE Borisov et al. Moscow: 2019; 33. (In Russ.)].
57. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, Eisen SA. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90 (2): 139–145. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
58. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, et al. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*. 2013; 23 (6): 1085–93. doi: 10.1007/s10165-012-0796-5.
59. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol*. 2014; 24 (3): 390–8. doi: 10.3109/14397595.2013.843760.
60. Wissmann G, Morilla R, Martín-Garrido I, Friaiza V, Respaldiza N, Povedano J, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest*. 2011 Mar; 41 (3): 343–8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02415.x.
61. Ha R, Keyman Y, Rueda ZV. Increased susceptibility to pneumonia due to tumor necrosis factor inhibition and prospective immune system rescue via immunotherapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Sep 7; 12: 980868. doi: 10.3389/fcimb.2022.980868.
62. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for *P. jirovecii* pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010; 37 (4): 686–688. doi: 10.3899/jrheum.091426.
63. Ridola L, Zullo A, Laganà B, Lorenzetti R, Migliore A, Pica R, et al. Hepatitis B (HBV) reactivation in patients receiving biologic therapy for chronic inflammatory diseases in clinical practice. *Ann Ist Super Sanita*. 2021; 57 (3): 244–248. doi: 10.4415/ANN_21_03_08.
64. Salajegheh P, Yazdi F, Salajegheh A. Hepatitis B reactivation linked to tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2025; 71 (11): 74–85. doi: 10.14715/cmb/2025.71.11.10.
65. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2014; 41 (2): 286–92. doi: 10.3899/jrheum.130658.
66. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, Vacchi C, Manfredi A, Quartuccio L, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov; 29 (6): 895–902. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918.
67. Inanc N., Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF- α antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006; 27 (1): 67–71. doi: 10.1007/s00296-006-0165-9.
68. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (10): 1364–1371. doi: 10.1086/598331.69.
69. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA*. 2009; 301 (7): 737–744. doi: 10.1001/jama.2009.146.
70. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014; 81 (3): 215–221. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
71. Yun H., Xie F, Delzell E.S., Chen L., Levitan E., Lewis J, et al. Comparative risk of *Herpes zoster* among RA patients switching biologics in the U.S.

- care medical program. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (10 Suppl): 1179. <https://acrabstracts.org/abstract/comparative-risks-of-herpes-zoster-among-ra-patients-switching-biologics-in-the-u-s-medicare-program/>
72. Davis M.R., Thompson G.R., Patterson T.F. Fungal infections potentiated by biologics. *Infect Dis Clin North Am.* 2020; 34 (2): 389–411. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.010.
 73. Hsu CY, Ko CH, Wang JL, Hsu TC, Lin CY. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21 (1): 211. doi: 10.1186/s13075-019-1997-5.
 74. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M., Panetta V, Salaffi F, Iannone F et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with antitumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 (4): 649–55.
 75. Hennessee I, Benedict K, Bahr NC, Lipner SR, Gold JAW. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in patients initiating tumor necrosis factor- α antagonists for inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis.* 2025; 80 (2): 364–366. doi: 10.1093/cid/ciae444.
 76. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84 (5): 291–302. doi: 10.1097/01.md.0000180044.19285.9a.
 77. Barbosa LSP, Ely MM, Salomé TM, de Almeida de Souza GH, Santos DA, Bastos RW, Rossato L. Fungal infections associated with TNF-Inhibitors: a 20-year of a systematic review fungal infections and TNF-inhibitors. *Mycoses.* 2025; 68 (3): e70040. doi: 10.1111/myc.70040.
 78. Leding C, Meddis A, Holler JG, Burisch J, Kragstrup TW, Skov L, Benfield T. Tumour necrosis factor- inhibitors, immune-mediated inflammatory diseases, and bloodstream infections: results from a nationwide case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2026; 32 (6): 951–958. doi: 10.1016/j.cmi.2026.02.005.
 79. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2022; 74 (9): 1464–1473. doi: 10.1002/art.42140.
 80. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 81. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (3): 333–348. doi: 10.1002/art.42386.
 82. Минздрав Российской Федерации. Иммунизация иммунокомпрометированных пациентов. Методические рекомендации. 2025; 220. Дата обращения: 12 марта 2026 г. [Ministry of Health of the Russian Federation. Immunization of immunocompromised patients. Methodological recommendations. 2025; 220. (In Russ.)]. URL: https://edu.nasci.ru/libs/files/mr_immunizaciya_immunokomprometirovannyh_pacientov.pdf. Accessed: 12th March 2026.

Поступила / Received 16.03.2026

Принята в печать / Accepted 30.03.2026

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией ревматоидного артрита и коморбидных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. Elibrary SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории ревматоидного артрита и коморбидных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Баранова Марина Михайловна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории ревматоидного артрита и коморбидных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Marina M. Baranova — Ph. D. in Medicine, Research Associate at the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929

Диагностика и лечение стабильной стенокардии: современная персонализированная парадигма

✉ З. А. КАМБАЧОКОВА А. М. АХМАДОВА, Д. Р. ДЖЕМАКУЛОВА, А. З. КАШИРОКОВ, Т. И. МИЗИЕВ, А. Р. МАМИЕВА, М. М. МАМИКОВА, К. И. СОЗАЕВА, А. М. СИБИЛОВА, А. -А. ЧОТЧАЕВА, С. Х. ЭТТЕЕВА, К. Л. ЧЕЧЕНОВА, А. А. ТЕНГИЗОВА, А. Р. ЕДГУЛОВА

ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Резюме

Стабильная стенокардия в современной клинической практике рассматривается как часть спектра хронических коронарных синдромов, при которых симптомы ишемии могут быть обусловлены не только эпикардиальной атеросклеротической обструкцией, но и микрососудистой дисфункцией либо вазоспастическим механизмом. Цель обзора — систематизация современных данных о диагностике и лечении стабильной стенокардии с акцентом на механизмы ишемии, выбор инструментальных методов и обоснование лечебной стратегии. Анализ представленных источников показывает, что у значимой части пациентов ангинозные симптомы сохраняются при отсутствии гемодинамически значимого стеноза, а наиболее информативными инструментами для уточнения механизма ишемии являются FFR/iFR, стресс-ПЭТ и коронарная КТ-ангиография. Оптимальная медикаментозная терапия остаётся базой лечения, тогда как реваскуляризация показана только при доказанной функциональной значимости поражения. При рефрактерной стенокардии может рассматриваться спинальная стимуляция в специализированных центрах.

Ключевые слова: стабильная стенокардия; хронические коронарные синдромы; микрососудистая дисфункция; вазоспастическая стенокардия

Для цитирования: Камбачокова З. А. Ахмадова А. М., Джеммакулова Д. Р., Каширов А. З., Мизиев Т. И., Мамиева А. Р., Мамикова М. М., Созаева К. И., Сибиллова А. М., Чотчаева А. -А., Эттеева С. Х., Чеченова К. Л., Тенгизова А. А., Едгулова А. Р. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: современная персонализированная парадигма. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 97–100. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-97-100>. EDN: PAWIRV.

Diagnosis and Treatment of Stable Angina: A Modern Personalized Paradigm

✉ ZARETA A. KAMBACHOKOVA, AMIRA M. AKHMADOVA, DIANA R. DZHEMAKULOVA, ADAM Z. KASHIROKOV, TEMIRLAN I. MIZIEV, MARYAT M. MAMIKOVA, AMINA R. MAMIEVA, KARINA I. SOZAEVA, ALINA M. SIBILOVA, ANISAT A. -A. CHOTCHAEVA, SALIMA KH. ETTEEVA, KARINA L. CHECHENOVA, ALINA A. TENGIZOVA, AMINA R. EDGULOVA

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Abstract

In modern clinical practice, stable angina is considered as part of the spectrum of chronic coronary syndromes, in which ischemic symptoms can be caused not only by epicardial atherosclerotic obstruction, but also by microvascular dysfunction or a vasospastic mechanism. The aim of this review was to systematize current data on the diagnosis and treatment of stable angina, focusing on ischemic mechanisms, the choice of instrumental methods, as well as the rationale for treatment strategies. Analysis of the available sources shows that a significant proportion of patients experience persistent anginal symptoms in the absence of hemodynamically significant stenosis, and the most informative tools for clarifying the ischemic mechanism are FFR/iFR, PET stress test, and coronary CT angiography. Optimal drug therapy remains the basis of treatment, while revascularization is indicated only when the functional significance of the lesion is proven. For refractory angina, spinal stimulation may be considered in specialized centres.

Keywords: stable angina; chronic coronary syndromes; microvascular dysfunction; vasospastic angina

For citation: Kambachokova Z. A., Akhmadova A. M., Dzhemakulova D. R., Kashirokov A. Z., Miziev T. I., Mamikova M. M., Mamieva A. R., Sozaeva K. I., Sibilova A. M., Chotchaeva A. A. -A., Etteeva S. Kh., Chechenova K. L., Tengizova A. A., Edgulova A. R. Diagnosis and treatment of stable angina: a modern personalized paradigm. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 97–100. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-97-100>. EDN: PAWIRV.

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: PAWIRV

✉ Correspondence to:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



Введение

Стабильная стенокардия традиционно рассматривалась преимущественно как следствие фиксированного атеросклеротического стеноза, однако современные данные показали, что этот синдром значительно более гетерогенен. У части пациентов ишемия возникает при отсутствии выраженной эпикардиальной обструкции, что указывает на участие микрососудистой дисфункции, эндотелиальной дисрегуляции и вазоспазма. Экспертные документы и обзоры последних лет подчёркивают необходимость перехода от чисто анатомической модели к физиологической и эндотипической парадигме [1–4]. Такой подход имеет не только диагностическое, но и терапевтическое значение, поскольку позволяет избежать как недооценки ишемии, так и неоправданной реваскуляризации. Современная стратегия ведения пациента со стенокардией включает поэтапную стратификацию вероятности заболевания, использование неинвазивной визуализации, при необходимости — инвазивную оценку FFR/iFR, а также распознавание микрососудистых и вазоспастических фенотипов [1, 3–5].

Цель обзора — на основе предоставленных публикаций представить научно обоснованный алгоритм диагностики и лечения стабильной стенокардии в рамках персонализированной кардиологии [1, 5–7].

Материал и методы

Работа представляет собой обзор литературы, включающий клинические обзоры, экспертные панели, метаанализы и оригинальные работы, посвящённые стабильной стенокардии, хроническим коронарным синдромам, микрососудистой дисфункции, вазоспастической стенокардии, ССТА, FFR/iFR, PET-визуализации и спинальной стимуляции [1–3, 5, 6, 8]. Материал был структурирован по нескольким тематическим направлениям:

1. Патофизиология стабильной стенокардии.
2. Клиническая и инструментальная диагностика.
3. Определение функциональной значимости поражения.
4. Медикаментозная терапия.
5. Показания к реваскуляризации.
6. Лечение рефрактерной стенокардии [1–8].

Результат

Патофизиологические субстраты стенокардии. Стабильная стенокардия может быть обусловлена несколькими механизмами: эпикардиальной обструкцией, микрососудистой дисфункцией, вазоспазмом и их сочетаниями [4, 6, 8]. Это означает, что одинаковая клиническая симптоматика не всегда соответствует одному и тому же анатомическому субстрату [1, 4–6]. У пациентов с INOCA и у части больных со стабильной стенокардией симптомы могут сохраняться несмотря на отсутствие значимого стеноза по данным ангиографии, что отражает ограниченность

анатомического подхода [1, 2, 6, 8]. Поэтому в современной практике важно не только выявить стеноз, но и определить его функциональную значимость [1, 2, 5].

Диагностический алгоритм. Первичный этап включает оценку симптомов, физикальное обследование, ЭКГ и эхокардиографию, а также определение предстеновой вероятности заболевания [1, 5]. У пациентов со средней вероятностью ишемической болезни сердца приоритетным неинвазивным методом становится коронарная КТ-ангиография [1, 3]. Коронарная КТ-ангиография позволяет выявить атеросклеротические изменения, оценить морфологию коронарного русла и направить пациента на дальнейшее функциональное обследование при необходимости [1, 3]. Однако положительный результат ССТА сам по себе не определяет необходимость реваскуляризации без учёта симптомов и функциональной значимости поражения [1–3, 5].

Функциональные методы — FFR и iFR — имеют ключевое значение при промежуточных стенозах, поскольку позволяют определить, вызывает ли поражение ишемию [1, 2, 5]. Именно эта информация определяет показания к чрескожной коронарной интервенции в современной персонализированной модели ведения пациента [1, 5].

Стресс-ПЭТ с определением миокардиального резерва кровотока является одним из наиболее информативных методов выявления микрососудистой дисфункции [2, 6]. Снижение миокардиального резерва кровотока трактуется как важный диагностический маркер, однако его интерпретация должна быть клинически контекстуализирована [4, 6].

Лечение. Оптимальная медикаментозная терапия остаётся основой лечения стабильной стенокардии [1, 5]. Она включает коррекцию факторов риска, липидснижающую терапию, антиагреганты при соответствующих показаниях и антиангинальные препараты [1, 5]. При вазоспастической стенокардии наиболее обоснованным выбором являются блокаторы кальциевых каналов, нередко в сочетании с нитратами [5, 8]. При микрососудистой дисфункции терапия должна быть индивидуализированной и направленной на уменьшение ишемии, симптомов и сопутствующих кардиометаболических нарушений. Реваскуляризация показана только при гемодинамически значимом поражении и сохраняющихся симптомах на фоне медикаментозной терапии [1, 2, 5]. FFR-ориентированная стратегия позволяет точнее отбирать пациентов, которым действительно может помочь инвазивное вмешательство [1, 2, 5]. У больных с рефрактерной стенокардией, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение и возможность реваскуляризации, может рассматриваться спинальная стимуляция. Этот подход следует при-

менять в специализированных центрах и только после тщательного отбора пациентов [7].

Обсуждение

Современные данные убедительно показывают, что стабильная стенокардия является не единым заболеванием, а синдромом с несколькими патофизиологическими вариантами [1, 2, 5, 6]. Именно поэтому универсальная тактика лечения без учёта механизма ишемии больше не соответствует современному уровню доказательной медицины [1, 5, 8]. Анатомическая оценка коронарных артерий важна, но недостаточна [1, 3]. У части пациентов симптомы обусловлены не столько крупным стенозом, сколько микрососудистой дисфункцией или вазоспазмом, что требует иной терапевтической логики [4, 8]. Функциональная визуализация и коронарная физиология позволяют сократить число неоправданных инвазивных вмешательств и выбрать более точную лечебную стратегию [1–3, 5]. Это особенно важно у пациентов с промежуточными стенозами, у женщин, у пожилых больных и у лиц с подозрением

на INOCA [4, 6]. Лечение должно быть ступенчатым и фенотип-ориентированным: базовая медикаментозная терапия, затем — реваскуляризация при доказанной ишемии, а при рефрактерной симптоматике — методы третьей линии, включая спинальную стимуляцию [5, 7].

Заключение

Современная парадигма диагностики и лечения стабильной стенокардии основана на переходе от анатомического к функциональному и персонализированному подходу [1–4, 5, 6, 8].

Ключевое значение имеют определение механизма ишемии, использование ССТА, FFR/iFR и PET-оценки миокардиального кровотока, а также выбор терапии с учётом клинического фенотипа заболевания [1–3, 5].

Реваскуляризация должна проводиться по функциональным показаниям, а не только по факту наличия стеноза [1, 2, 5]. У пациентов с рефрактерной стенокардией спинальная стимуляция может рассматриваться как специализированный вариант лечения [7].

Литература/References

1. Rinaldi R, Kunadian V, Crea F, Montone RA. Management of angina pectoris. *Trend Cardiovasc.* 2025; 35 (6): 341–350. doi: 10.1016/j.tcm.2025.03.001.
2. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Wilhelm A, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart.* 2018; 39 (35): 3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
3. Doris M, Newby DE. Coronary CT angiography as a diagnostic and prognostic tool: perspectives from the SCOT-HEART Trial. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18 (2): 18. doi: 10.1007/s11886-015-0695-4.
4. Berry C, Morrow AJ, Marzilli M, Pepine CJ. What is the role of assessing ischemia to optimize therapy and outcomes for patients with stable angina and non-obstructed coronary arteries? *Cardiol Drugs Ther.* 2022; 36 (5): 1027–1038. doi: 10.1007/s10557-021-07179-x.
5. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management.

Ther Adv Cardiovasc Dis. 2024; 18: 17539447241230400. doi: 10.1177/17539447241230400.

6. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, Ambrosio G, Sechtem U, Ruddy TD, et al. Myocardial perfusion PET for the detection and reporting of coronary microvascular dysfunction: a JACC: cardiovascular imaging expert panel statement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023; 16 (4): 536–548. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.015.
7. Gazzeri R, Mosca J, Occhigrossi F, Mercieri M, Galarza M, Leoni MLG. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: current status and future perspectives, a narrative review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025; 12 (1): 33. doi: 10.3390/jcdd12010033.
8. Boden WE, Mario Marzilli M, Crea F, Mancini JBJ, Weintraub WS, et al. Evolving management paradigm for stable ischemic heart disease patients: J Am Coll Cardiol. 2023; 81 (5): 505–514. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.814.

Поступила / Received 20.02.2026

Принята в печать / Accepted 10.03.2026

Информация об авторах

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Ахмадова Амира Мухабовна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-6178-014X

Джемакулова Диана Руслановна — выпускник Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-6664-4326

Кашироков Адам Залимович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело», Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-1965-2160

About the authors

Zareta A. Kambachokova — D.Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Amira M. Akhmadova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-6178-014X

Diana R. Dzhemakulova — graduate of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-6664-4326

Adam Z. Kashirokov — 6th-year student majoring in General Medicine at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-1965-2160

Мизиев Темирлан Ибрагимович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-3551-6492

Мамиева Амина Резуановна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-1075-290X

Мамикова Марьят Мухамедовна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-8966-1260

Созаева Карина Исмаиловна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-1629-8988

Сибиллова Алина Муратовна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-0236-579X

Чотчаева Анисат Азрет-Алиевна — выпускник Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-3914-7089

Эттеева Салима Хаджимуратовна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-7982-3389

Чеченова Карина Леонидовна — выпускник Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-9672-9600

Тенгизова Алина Аскарловна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-4918-1959

Едгулова Амина Робертовна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-6861-9915

Temirlan I. Miziev — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-3551-6492

Amina R. Mamieva — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-1075-290X

Maryat M. Mamikova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-8966-1260

Karina I. Sozaeva — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-1629-8988

Alina M. Sibilova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-0236-579X

Anisat A.-A. Chotchaeva — graduate of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-3914-7089

Salima Kh. Etteeva — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-7982-3389

Karina L. Chechenova — graduate of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-9672-9600

Alina A. Tengizova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-4918-1959

Amina R. Edgulova — 6th-year student majoring in Pediatrics at the Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-6861-9915

**Собственные разработки
и продукты для
импортозамещения**

**Масштабное
биотехнологическое
производство**

**Партнерство с ведущими
научными центрами**

**Представительства
в России и за рубежом**

10 000+ **2001**
единиц продукции год основания
Р-Фарм

5 000+ **11**
высококвалифицированных сотрудников производственных
площадок

**Группа компаний «Р-Фарм» —
один из лидеров инновационных
технологий здоровья**

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

Регастим ГАСТРО

Альфа-глутамил-триптофан натрия, порошок для приготовления геля

Эффективный и безопасный препарат для восстановления
слизистой оболочки желудка при атрофических процессах



оказывает репаративное, противовоспалительное и обволакивающее действие при воспалительно-дистрофических заболеваниях

нормализует pH желудочного сока

снижает степень лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка

стимулирует процессы регенерации в очагах атрофии слизистой оболочки желудка

восстанавливает пепсинообразующую функцию желудка

способствует снижению титра антител к *H. Pylori*, уменьшая активность аутоиммунного компонента воспаления

ослабляет проонкогенные процессы



regastim-gastro.ru

 **ЦИТОМЕД**