МЕДИЦИНА

ISSN 1728-452X (print) & ISSN 2518-1009 (online)
DOI журнала 10.31082/1728-452X
DOI выпуска 10.31082/1728-452X-2026-246-2

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ЖУРНАЛ

№ 2/246 2026

MEDICINE



«Да Винчи» – новая технология дистанционной хирургии

МЕДИЦИНА

ISSN 1728-452X (print) & ISSN 2518-1009 (online)
DOI журнала 10.31082/1728-452X
DOI выпуска 10.31082/1728-452X-2026-246-2

2/246 2026

Международный профессиональный журнал

Издается с 2000 года
Информационный орган Академии клинической и фундаментальной медицины

Главный редактор: ***Кумар А.Б.*** – PhD, Алматы, Казахстан

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абикулова А.К. – PhD, профессор, Алматы, Казахстан
Ахтаева Н.С. – PhD, доцент, Алматы, Казахстан
Гаспарян А.Ю. – MD, PhD, профессор, Великобритания
Егембердиева Р.А. – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Ешманова А.К. – к.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Есиркепов М.М. – д.м.н., профессор, Шымкент, Казахстан
Игисинов Н.С. – д.м.н., профессор, Нур-Султан, Казахстан
Иванов Ю.В. – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Идрисова Ж.Р. – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Изекенова А.К. – PhD, доцент, Алматы, Казахстан
Кошербаева Л.К. – PhD, профессор, Алматы, Казахстан
Лифшиц Г. – MD, PhD, профессор, Тель-Авив, Израиль
Маншарипова А.Т. – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Муминов Т.А. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Алматы, Казахстан
Нургожин Т.С. – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Сугралиев А.Б. – к.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Тупицин Н. – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Туруспекова С.Т. – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Плинио Чирилло – MD, PhD, профессор, Неаполь, Италия
Тацуо Шимасава – MD, PhD, Нарита, Япония

Выпускающий редактор: *Сейсенбаева Н.Ш.*

Chief editor: ***Kumar A.B.*** – PhD, Almaty, Kazakhstan

EDITORIAL COUNCIL

Abikulova A.K. – PhD, Professor, Almaty, Kazakhstan
Akhtaeva N.S. – PhD, Associate Professor, Almaty, Kazakhstan
Gasparyan A.Yu. – MD, PhD, Professor, UK
Egemberdieva R.A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almaty, Kazakhstan
Eshmanova A.K. – PhD, Professor, Almaty, Kazakhstan
Yessirkepov M.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Shymkent, Kazakhstan
Igissinov N.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Nur-Sultan, Kazakhstan
Ivanov Yu.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow, Russia
Idrissova Zh.R. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almaty, Kazakhstan
Izekenova A.K. – PhD, Associate Professor, Almaty, Kazakhstan
Kosherbaeva L.K. – PhD, Professor, Almaty, Kazakhstan
Lifshitz G. – MD, PhD, Professor, Tel Aviv, Israel
Mansharipova A.T. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almaty, Kazakhstan
Muminov T.A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan
Nurgozhin T.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almaty, Kazakhstan
Sugraliev A.B. – Ph.D., professor, Almaty, Kazakhstan
Tupitsin N.N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow, Russia
Turuspekova S.T. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almaty, Kazakhstan
Plinio Cirillo – MD, PhD, Professor, Naples, Italy
Tatsuo Shimosawa – MD, PhD, Narita, Japan

Publishing editor: *Seissenbayeva NSh*

Журнал является международным научно-практическим рецензируемым изданием открытого доступа
Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

©ТОО «Издательство «Здравоохранение Казахстана»

050009, г. Алматы, проспект Абая, 150, офис 12.
Тел./факс: +7 701 366 60 78
E-mail: mcn@medzdrav.kz

Свидетельство о постановке на переучет периодического печатного издания в Министерстве информации и общественного развития РК №KZ33VPY00031057 от 12.01.2021 г.

Архив журнала «Медицина (Алматы)» в сети интернет: http://medjournal.kz, http://www.medzdrav.kz

При перепечатке статей ссылка на журнал обязательна

Журнал «Медицина» (Алматы)
№2 (242) 2025 г.

Реквизиты: ИИК KZ538560000000010776,
АО «Банк ЦентрКредит», код 719,
БИК KCJBKZKX, БИН 060440013521

Журнал отпечатан в типографии ТОО «Print House Gerona», 050040, г. Алматы, ул. Сатпаева, 30А/3, уг. Набережная Хамита Ергалиева, офис 124.
Тел.: +7 (727) 250-47-40, +7 (727) 398-94-59

Периодичность: 4 раза в год. Тираж 1500 экз.
Подписано в печать 30.06.2026 г. Заказ №1323
Подписной индекс 75702

DOI: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-2-12
УДК: 616.379-008.64:616.36-003.826

KNOWLEDGE, DIAGNOSTIC PRACTICES, AND MANAGEMENT STRATEGIES OF METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) AMONG ENDOCRINOLOGISTS IN KAZAKHSTAN: A MULTICENTER CROSS-SECTIONAL STUDY

BP SULTANOVA[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1974-4248,
ZhA ALDAN[3], https://orcid.org/0009-0005-0934-8921,
AA ZINULLINA[4], https://orcid.org/0009-0006-8424-0491,
GA SADYROVA[5], https://orcid.org/0009-0003-7336-2934,
TA CHIPOSHINA[6], https://orcid.org/0009-0003-5327-5972,
AZh BATYRBAYEVA[1], https://orcid.org/0000-0001-9987-4741,
ME ZHEKEYEVA[1], https://orcid.org/0009-0005-3646-0409,
MM MURATBEKOVA[1], https://orcid.org/0000-0002-2802-2258

[1]JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, Republic of Kazakhstan,
[2]University of California, Davis, California, USA,
[3]Aktobe Regional City Polyclinic No. 1, Aktobe, Republic of Kazakhstan,
[4]Zhambyl Regional Multidisciplinary Hospital, Taraz, Republic of Kazakhstan,,
[5]Enbekshikazakh Interdistrict Multidisciplinary Hospital, Enbekshikazakh District, Issyk, Republic of Kazakhstan,
[6]Multidisciplinary Regional Hospital" KSU "Healthcare Department of the Akimat of the North Kazakhstan Region", North Kazakhstan Region, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan

SUMMARY

Background. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is highly prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Assessing endocrinologists' clinical awareness, screening practices, and therapeutic strategies is essential to address gaps in multispecialty care.

Objective. This study evaluated endocrinologists' knowledge, diagnostic preferences, and management approaches to MASLD across Almaty, Almaty region, Zhambyl region, North Kazakhstan region, and Aktobe region.

Materials and methods. We conducted a multicenter, cross-sectional survey of 172 practicing endocrinologists from November 2025 to February 2026. A structured questionnaire assessed professional profiles, screening protocols, diagnostic modalities (ultrasonography, elastography with controlled attenuation parameter [CAP], liver biopsy), therapeutic interventions (lifestyle modifications, ursodeoxycholic acid [UDCA], e.g., Ursosan Forte, 500 mg), and clinical barriers. Data were analyzed in RStudio using descriptive statistics, Chi-squared, Fisher's exact, and Kruskal-Wallis tests.

Results and discussion. The cohort of 172 physicians was predominantly female (90.7%) and held MD degrees (81.4%). Most respondents prioritized targeted screening for T2DM (91.9%) and obesity (88.4%), underscoring continued reliance on conventional risk-based approaches. Liver ultrasonography (94.2%) and liver enzymes (ALT: 73.3%, AST: 70.9%) were the primary diagnostic modalities, while advanced tools such as elastography with CAP (27.9%) and liver biopsy (19.8%) were used less frequently, highlighting a clear implementation gap in advanced non-invasive diagnostics. Lifestyle interventions remained central, with 89.5% recommending dietary modifications and 58.1% targeting 10% weight reduction. UDCA was prescribed by 74.4% of respondents primarily to improve liver enzymes (46.6%) and mitigate fibrosis (20.3%), though risk perceptions varied significantly across qualifications ($p = 0.0222$). Low patient adherence was the main clinical barrier (41.9%), further limiting implementation.

Conclusion: Endocrinologists actively prioritize metabolic risk screening and lifestyle management across the surveyed regions, but substantial gaps persist in advanced non-invasive diagnostics and pharmacological standardization, requiring unified guidelines and enhanced multidisciplinary collaboration.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, type 2 diabetes mellitus, endocrinologists, survey.

For citation: Sultanova BP, Aldan ZhA, Zinullina AA, Sadyrova GA, Chiposhina TA, Batyrbayeva AZh, Zhekeyeva ME, Muratbekova MM. Knowledge, diagnostic practices, and management strategies of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) among endocrinologists in Kazakhstan: a multicenter cross-sectional study. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2026;2(246):2-12. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-2-12

Contacts: Sultanova Balnur Perdekozhaevna, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, mobile phone: +77074377784, e-mail: balnur4ik@gmail.com

Контакты: Султанова Балнур Пердекожаевна, PhD, доцент кафедра внутренних болезней АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы, мобильный телефон: +77074377784, e-mail: balnur4ik@gmail.com

Получена: 19.06.2026
Принята: 26.06.2026

ТҰЖЫРЫМ

ҚАЗАҚСТАН ЭНДОКРИНОЛОГТАРЫ АРАСЫНДАҒЫ МЕТАБОЛИЗМДІК ДИСФУНКЦИЯМЕН БАЙЛАНЫСТЫ СТЕАТОЗДЫ БАУЫР АУРУЫ (МДБСБА) БОЙЫНША БІЛІМ, ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕ ЖӘНЕ БАСҚАРУ СТРАТЕГИЯЛАРЫ: КӨПСАЛАЛЫ КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

Б.П. СУЛТАНОВА[1,2], https://orcid.0000-0003-1974-4248,

Ж.А. АЛДАН[3], https://orcid.0009-0005-0934-8921,
А.А. ЗИНУЛЛИНА[4], https://orcid.org/0009-0006-8424-0491,
Г.А. САДЫРОВА[5], https://orcid.org/0009-0003-7336-2934,
Т.А. ЧИПОШИНА[6], https://orcid.org/0009-0003-5327-5972,
А.Ж. БАТЫРБАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0001-9987-4741,
М.Е. ЖЕКЕЕВА[1], https://orcid.org/0009-0005-3646-0409,
М.М. МУРАТБЕКОВА[1], https://orcid.org/0000-0002-2802-2258

[1]«Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы,
[2]Дэвис қаласындағы Калифорния университеті (University of California, Davis), Дэвис, Калифорния, АҚШ,
[3]№ 1 Ақтөбе облыстық қалалық емханасы, Ақтөбе қаласы, Қазақстан Республикасы,
[4]"Жамбыл облысы әкімдігінің денсаулық сақтау басқармасы Жамбыл облыстық көп бейінді ауруханасы" ШЖҚ МКК, Тараз қаласы, Қазақстан Республикасы,
[5]ШЖҚ «Еңбекшіқазақ көпсалалы ауданаралық ауруханасы», Еңбекшіқазақ ауданы, Есік қаласы, Қазақстан Республикасы,
[6]«СҚО әкімдігінің ДСБ» КММ «Көп бейінді облыстық аурухана» ШЖҚ КМК, Солтүстік Қазақстан облысы, Петропавл қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Метаболизмдік дисфункциямен байланысты стеатозды бауыр ауруы (МДБСБА) 2-типті қант диабетімен (2ТҚД) және семіздікпен ауыратын науқастар арасында өте кең таралған. Эндокринологтардың клиникалық хабардарлығын, скринингтік тәжірибесін және терапиялық стратегияларын бағалау мультидисциплинарлық көмектегі олқылықтарды жою үшін маңызды болып табылады.

Мақсаты. Бұл зерттеу Алматы қаласында, Алматы облысында, Жамбыл облысында, Солтүстік Қазақстан облысында және Ақтөбе облысында эндокринологтардың МДБСБА бойынша білімін, диагностикалық артықшылықтарын және емдеу тәсілдерін бағалады.

Материал және әдістері. Біз 2025 жылдың қарашасы мен 2026 жылдың ақпаны аралығында 172 тәжірибелік эндокринологтың қатысуымен көпсалалы көлденең сауалнама жүргіздік. Құрылымдық сауалнама кәсіби профильдерді, скрининг хаттамаларын, диагностикалық әдістерді (бауырдың ультрадыбыстық зерттеуі, өшу параметрін бақылайтын эластометрия [CAP], бауыр биопсиясы), терапевтік шараларды (өмір салтын өзгерту, урсодезоксихол қышқылы (УДХҚ, мысалы, Урсосан Форте, 500 мг)) және байқалатын клиникалық кедергілерді бағаланды. Деректер RStudio көмегімен сипаттамалық статистика, хи-квадрат критерийі, Фишердің дәл критерийі және Краскел-Уоллис критерийі арқылы талданды.

Нәтижелері және талқылау. 172 дәрігерден тұратын когортаның негізгі бөлігін әйелдер (90,7%) және жоғары медициналық білімі барлар (81,4%) құрады. Респонденттердің көпшілігі 2ТҚД (91,9%) және семіздікке (88,4%) мақсатты скрининг жасауға басымдық берді. Бауырдың УДЗ (94,2%) және бауыр ферменттері (АЛТ: 73,3%, АСТ: 70,9%) негізгі диагностикалық әдістер болды, ал CAP көмегімен эластометрия (27,9%) және бауыр биопсиясы (19,8%) сияқты озық әдістер сирек қолданылды. Өмір салтын өзгерту негізгі шара болып қала берді: 89,5% диеталық өзгерістерді ұсынса, 58,1% дене салмағын 10%-ға азайтуды мақсат етіп қойды. УДХҚ респонденттердің 74,4% пайызымен негізінен бауыр ферменттерінің көрсеткіштерін жақсарту (46,6%) және фиброзды азайту (20.3%) үшін тағайындалды, дегенмен қауіп-қатерлерді қабылдау кәсіби біліктілікке байланысты айтарлықтай ерекшеленді (p = 0.0222). Науқастардың емге төмен деңгейде бағынуы басты клиникалық кедергі ретінде атап өтілді (41,9%). Бұл нәтижелер дәстүрлі скринингтің жақсы жүзеге асырылғанын көрсетеді, бірақ озық инвазивті емес диагностикалық әдістерді енгізудегі олқылықтардың бар екенін айқындайды.

Қорытынды. Зерттелген аймақтарда эндокринологтар метаболикалық қауіптерге скрининг пен өмір салтын басқаруға белсенді түрде басымдық бергенімен, озық инвазивті емес диагностика және фармакотерапияны стандарттауда елеулі олқылықтар сақталуда, бұл бірыңғай клиникалық нұсқаулықтарды әзірлеуді және пациенттердің нәтижелерін жақсарту үшін мультидисциплинарлық ынтымақтастықты күшейтуді талап етеді.

Негізгі сөздер: метаболизмдік бұзылулармен байланысты стеатозды бауыр ауруы, 2-типті қант диабеті, эндокринологтар, сауалнама.

Дәйексөз үшін: Султанова Б.П., Алдан Ж.А., Зинуллина А.А., Садырова Г.А., Чипошина Т.А., Батырбаева А.Ж., Жекеева М.Е., Муратбекова М.М. Қазақстан эндокринологтары арасындағы метаболизмдік дисфункциямен байланысты стеатозды бауыр ауруы (МДБСБА) бойынша білім, диагностикалық тәжірибе және басқару стратегиялары: көпсалалы көлденең зерттеу // Медицина (Алматы). 2026;2(246):2-12. doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-2-12

РЕЗЮМЕ

ЗНАНИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ (МАЖБП), СРЕДИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ КАЗАХСТАНА: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Б.П. СУЛТАНОВА[1,2], https://orcid.0000-0003-1974-4248,

Ж.А. АЛДАН[3], https://orcid.0009-0005-0934-8921,
А.А. ЗИНУЛЛИНА[4], https://orcid.org/0009-0006-8424-0491,
Г.А. САДЫРОВА[5], https://orcid.org/0009-0003-7336-2934,
Т.А. ЧИПОШИНА[6], https://orcid.org/0009-0003-5327-5972,
А.Ж. БАТЫРБАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0001-9987-4741,
М.Е. ЖЕКЕЕВА[1], https://orcid.org/0009-0005-3646-0409,
М.М. МУРАТБЕКОВА[1], https://orcid.org/0000-0002-2802-2258

[1]АО "Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней", г. Алматы, Республика Казахстан,
[2]Калифорнийский университет в Дэвисе (University of California, Davis), Дэвис, Калифорния, США,
[3]Актюбинская областная городская поликлиника #1, г. Актобе, Республика Казахстан,
[4]ГКП на ПХВ «Жамбылская областная многопрофильная больница» управления здравоохранения акимата Жамбылской области, г. Тараз, Республика Казахстан,
[5]ГКП на ПХВ «Енбекшиказахская многопрофильная центральная районная больница», г. Есик, Республика Казахстан,
[6]«КГП на ПХВ «Многопрофильная областная больница» КГУ «УЗ акимата СКО», г. Петропавловск, Республика Казахстан

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) широко распространена среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением. Оценка клинической осведомленности эндокринологов, их практики скрининга и терапевтических стратегий имеет важное значение для устранения пробелов в многопрофильной медицинской помощи.

Цель. В данном исследовании оценивались знания эндокринологов, диагностические предпочтения и подходы к ведению пациентов с МАЖБП в городе Алматы, Алматинской области, Жамбылской области, Северо-Казахстанской области и Актюбинской области.

Материал и методы. Мы провели многоцентровое поперечное анкетирование 172 практикующих эндокринологов в период с ноября 2025 года по февраль 2026 года. Структурированная анкета оценивала профессиональные профили, протоколы скрининга, методы диагностики (ультразвуковое исследование печени, эластометрию с контролем параметра затухания [CAP], биопсию печени), терапевтические вмешательства (модификацию образа жизни, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК, например, Урсосан Форте, 500 мг)) и воспринимаемые клинические барьеры. Данные анализировались с помощью RStudio с использованием описательной статистики, критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Когорта из 172 врачей состояла преимущественно из женщин (90,7%) со степенью кандидата наук / доктора медицины (81,4%). Большинство респондентов уделяли первоочередное внимание целевому скринингу на СД2 (91,9%) и ожирение (88,4%). Ультразвуковое исследование печени (94,2%) и показатели ферментов печени (АЛТ: 73,3%, АСТ: 70,9%) были основными методами диагностики, в то время как передовые методы, такие как эластометрия с CAP (27,9%) и биопсия печени (19,8%), использовались реже. Вмешательства в образ жизни оставались центральными: 89,5% рекомендовали диетические изменения, а 58,1% ставили целью снижение массы тела на 10%. УДХК назначалась 74,4% респондентов в основном для улучшения профиля печеночных ферментов (46,6%) и уменьшения фиброза (20,3%), хотя восприятие рисков существенно различалось в зависимости от профессиональной квалификации ($p = 0,0222$). Низкая приверженность пациентов к лечению была названа главным клиническим препятствием (41,9%). Эти результаты отражают надежный традиционный скрининг, но подчеркивают явный пробел в внедрении передовых неинвазивных методов диагностики.

Выводы. Хотя эндокринологи активно уделяют приоритетное внимание скринингу метаболических рисков и управлению образом жизни в исследуемых регионах, сохраняются существенные пробелы в передовых неинвазивных методах диагностики и стандартизации фармакотерапии, что требует разработки единых клинических рекомендаций и усиления междисциплинарного сотрудничества.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, эндокринологи, анкетирование.

Для цитирования: Султанова Б.П., Алдан Ж.А., Зинуллина А.А., Садырова Г.А., Чипошина Т.А., Батырбаева А.Ж., Жекеева М.Е., Муратбекова М.М. Знания, диагностическая практика и стратегии ведения метаболической дисфункции, ассоциированной со стеатозом печени (МАЖБП), среди эндокринологов Казахстана: многоцентровое поперечное исследование // Медицина (Алматы). 2026;2(246):2-12. doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-2-12

Introduction

Liver health has historically received insufficient attention within metabolic care, despite the global rise in type 2 diabetes (T2DM) and obesity [1]. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), previously termed nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [2], is now the most common chronic liver disorder, affecting an estimated 32.4% (95% CI 29.9–34.9) of the global population [3]. In individuals with T2DM, MASLD prevalence exceeds 70%, with approximately half developing metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and nearly one in five progressing to advanced liver fibrosis [4]. These overlapping conditions substantially increase the risk of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality [5].

The increasing prevalence of MASLD and its potential progression to severe complications underscore the critical role of endocrinologists in the early identification and intervention among patients with T2DM. Despite this importance, research on endocrinologists' knowledge, screening behaviors, and treatment approaches for MASLD in this high-risk population remains limited. Communication gaps, such as low disease awareness, inconsistent risk discussions with patients, and variable use of patient-reported outcomes, may undermine early detection efforts and adversely affect clinical management [6]. Assessing these domains clarifies where specialist-patient interactions are insufficient in addressing MASLD. Determining the extent to which endocrinologists recognize MASLD risk factors in patients with T2DM, integrate liver disease assessments into routine care, and apply evidence-based management strategies is essential for enhancing early detection and improving patient outcomes.

Objective - this study evaluates endocrinologists' awareness, risk assessment practices, and management strategies for patients with T2DM across key regions of Kazakhstan, including Almaty, the Almaty Region, the Zhambyl Region, the North Kazakhstan Region, and Aktobe. The objective is to identify gaps in clinical practice and inform targeted interventions to enhance MASLD treatment and care.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

We conducted a cross-sectional, multicenter study to evaluate how endocrinologists across Kazakhstan approach the screening and management of MASLD. The study was carried out from November 2025 to February 2026. Our study comprised 172 practicing endocrinologists recruited from five diverse regions: Almaty city, Almaty region, Zhambyl region, North Kazakhstan region, and Aktobe region. Our recruitment strategy encompassed outpatient, inpatient, and academic medical settings, allowing us to capture a comprehensive spectrum of clinical practice across the country.

Survey instrument

To ensure the study's validity and clinical relevance, we adapted existing validated survey instruments, tailoring them to reflect both current international standards (European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and American Diabetes Association (ADA) guidelines) and local clinical protocols in Kazakhstan. The questionnaire was translated into Kazakh by a panel of endocrinology specialists to ensure linguistic accuracy and correct use of medical terminology. Prior to full-scale dissemination, we conducted a pilot test with a select group of specialists to confirm the clarity, accuracy, and clinical relevance of the questions in the local context. Participants from this pilot phase were subsequently excluded from the final study group. The finalized questionnaire was comprised of two distinct sections:

Section 1: Professional Profile: We collected essential demographic and professional data, including gender, age, primary professional position, academic qualifications, clinical category, and total years of clinical experience.

Section 2: Clinical Practice and MASLD Management: We designed 23 closed-ended questions to probe deeper into MASLD screening protocols, diagnostic modalities (e.g., ultrasound and elastography with controlled attenuation parameter (CAP), and therapeutic decision-making—specifically regarding the use of ursodeoxycholic acid (UDCA e.g., Ursosan Forte, 500 mg), lifestyle interventions, and pharmacological treatments. We also included questions to identify the specific barriers clinicians face in managing these patients.

Data collection. We administered the survey electronically via Google Forms between November 2025 and February 2026. We disseminated the survey through professional networks and regional medical associations to reach as many specialists as possible. Participation was strictly voluntary, and by completing and submitting the questionnaire, participants provided implied consent to participate in this research.

Ethical considerations: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The survey involved endocrinologists and focused exclusively on their professional practice patterns. As the study was non-interventional, collected no personal health information or sensitive patient data, and all responses were fully anonymized, formal institutional review board oversight was not required according to the institutional guidelines for educational and professional surveys.

Statistical analysis: We processed and analyzed all data using RStudio (version 4.x). We present categorical variables as frequencies and percentages, supplemented by 95% confidence intervals (CI) to illustrate the precision of our estimates. To assess potential variations in clinical approach across professional subgroups (stratified by years of experience and qualification status), we used the Chi-squared or Fisher's exact tests. Furthermore, we employed the Kruskal-Wallis test to evaluate differences in annual patient volume across categories. We set the threshold for statistical significance at $p < 0.05$.

RESULTS

Sample characteristics

The study included 172 physicians, with a focus on endocrinologists. The median age of the group was 34.0 years (range 25.0–54.0 years) (Table 1). The majority of the participants were female (n=156, 90.7%), while male participants accounted for 9.3% (n=16). Regarding professional qualifications, the majority held an MD degree (81.4%), followed by MSc (10.5%) and PhD (8.1%). Clinical experience was distributed as follows: 46.5% of participants had <5 years of experience, 8.1% had 5–10 years, 12.8% had 11–15 years, 11.6% had 15–20 years, and 20.9% had >20 years of experience. The distribution of professional categories was: no category (46.5%), second category (7.0%), first category (14.0%), and highest

category (32.6%). Outpatient physicians constituted the largest professional group (69.8%), followed by medical residents (15.1%), inpatient physicians (10.5%), academic staff (2.3%), and consultant physicians (2.3%).

Patient volume analysis

The annual patient volume exhibited substantial variability across the sample. Analysis of experience levels indicated that mean annual patient volume was highest among physicians with >20 years of experience (804 ұ 1364 patients/year) and lowest among those with 11–15 years of experience (190 ұ 194 patients/year).

Given the significant dispersion indicated by the standard deviations, we further analyzed the data using medians and interquartile ranges (IQR). The median annual patient volume was also highest in the >20 years of experience group [150 (IQR: 55–1000) patients/year], compared to the 15–20 years of experience group [60 (IQR: 35–200) patients/year].

The distribution across categories was as follows: "No category" [130 (IQR: 37.5–500)], "First category" [106 (IQR: 48.8–400)], "Second category" [70 (IQR: 30–120)] and "Highest category" [120 (IQR: 31.2–1000)]. Patient volume did not vary significantly across professional qualification categories (Kruskal-Wallis $\chi^2(3) = 2.74$, $p = 0.433$).

Prevalence of MASLD

The estimated prevalence of MASLD within the patient populations managed by the study participants varied significantly across the specified intervals ($\chi^2 = 82.70$, df = 3, $p < 0.001$) (Figure 1).

Table 1. Demographic and professional characteristics of participating endocrinologists (*n* = 172)

Characteristic	n	%
Age, years		
Median (Min – Max)	34.0 (25.0 – 54.0)	—
Gender		
Male	16	9.3
Female	156	90.7
Clinical Experience		
< 5 years	80	46.5
5–10 years	14	8.1
11–15 years	22	12.8
15–20 years	20	11.6
> 20 years	36	20.9
Academic/Scientific Degree		
MD	140	81.4
MSc	18	10.5
PhD	14	8.1
Professional Qualification Category		
Highest category	56	32.6
First category	24	14.0
Second category	12	7.0
No category / Other	80	46.5
Primary Current Position		
Outpatient physician	120	69.8
Medical resident	26	15.1
Inpatient physician	18	10.5
Academic staff	4	2.3

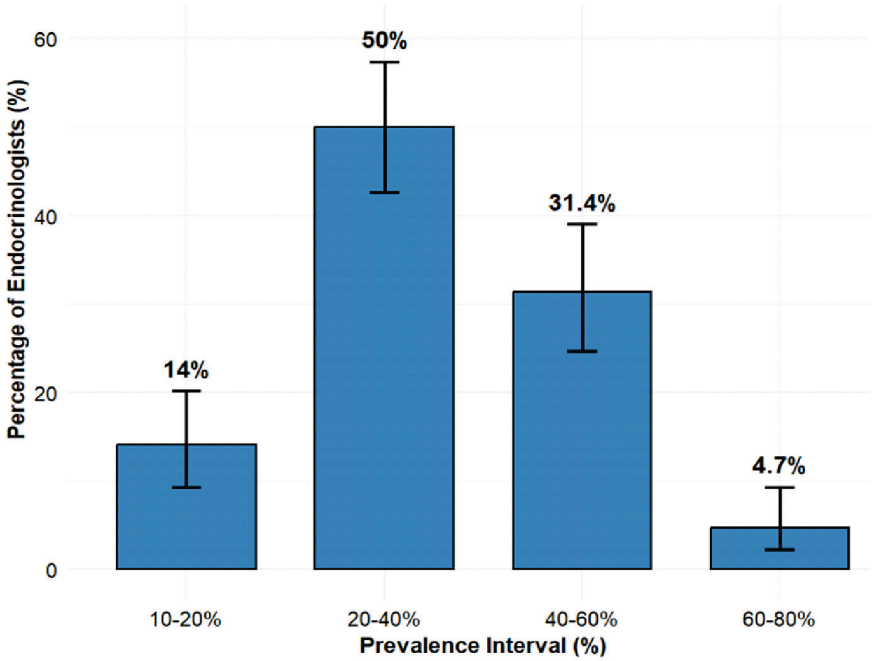


Figure 1. Distribution of endocrinologists according to the estimated prevalence of MASLD in their clinical practice.

The majority of physicians reported managing patient groups with an MASLD prevalence between 20% and 40% (n = 86, 50.0%; 95% CI: 42.6–57.4%). This was followed by the 40–60% prevalence interval (n = 54, 31.4%; 95% CI: 24.7–39.0%). Prevalence rates of 10–20% were observed by 14.0% of the group (n = 24; 95% CI: 9.3–20.2%), while the 60–80% interval was the least frequently reported (n = 8, 4.7%; 95% CI: 2.2–9.3%).

Screening protocols and clinical profile of patients

Screening practices among participating endocrinologists indicated that T2DM and obesity were the most frequently prioritized clinical conditions, reported by 91.9% (n = 158, 95% CI: 86.5–95.3%) and 88.4% (n = 152, 95% CI: 82.4–92.6%) of respondents, respectively. Alanine Aminotransferase (AST)/ Aspartate Aminotransferase (ALT) screening was reported by 69.8% (n = 120, 95% CI: 62.2–76.4%), dyslipidemia by 65.1% (n = 112, 95% CI: 57.4–72.1%), and arterial hypertension by 43.0% (n = 74, 95% CI: 35.6–50.8%). Less frequently reported conditions included hypothyroidism (31.4%, n = 54, 95% CI: 24.7–39.0%), polycystic ovary syndrome (PCOS) (27.9%, n = 48, 95% CI: 21.5–35.3%), and sleep apnea (20.9%, n = 36, 95% CI: 15.3–27.9%).

A total of 75.6% (n = 130, 95% CI: 68.3–81.7%) of endocrinologists routinely conducted targeted screening for obesity and T2DM. Additionally, 79.1% (n = 136, 95% CI: 73.0–85.1%) incorporated family history assessments into their diagnostic workflow.

Analysis of factors associated with targeted screening for obesity and T2DM demonstrated statistically significant variation based on physicians' clinical experience (x2(4) = 12.17, p = 0.016). Adherence was highest among endocrinologists with less than five years of experience (87.5%, 95% CI: 77.8–93.5%) compared to other experience groups. Significant differences were also identified across primary current positions (p = 0.012), with medical residents and academic staff reporting screening rates of 100% (95% CI: 84.0–100% and 39.6–100%, respectively), outpatient physicians at 71.7% (95% CI: 62.6–79.3%), and inpatient staff at 66.7% (95% CI: 41.2–85.6%). In contrast, physician qualification categories did not significantly influence screening practices ($\chi^2(3) = 4.15$, p = 0.246).

Screening and Diagnostic Practices

Participants reported employing a variety of diagnostic modalities for the assessment of metabolic liver disease. Liver ultrasonography (US) was the most frequently utilized tool, reported by 94.2% (n=162; 95% CI: 90.7–97.7%) of endocrinologists. Biochemical markers were also widely used, with ALT and AST assessment utilized by 73.3% (n=126) and 70.9% (n=122) of the group, respectively. Advanced imaging and invasive diagnostics were less frequent: elastography with CAP (27.9%; 95% CI: 21.2–34.6%), MRI (20.9%; 95% CI: 14.9–27.0%), and liver biopsy (19.8%; 95% CI: 13.8–25.7%). Computed tomography (17.4%) and thromboelastometry (8.1%) were the least reported methods.

Regarding the utilization of elastography with CAP across professional qualification categories, the highest adoption rates were observed among physicians in the "Highest category" (32.1%) and those with "No category" (30.0%), while "First" and "Second" categories reported lower utilization rates (16.7% each).

In clinical practice, healthcare providers focus on certain diagnostic criteria when deciding to perform a liver biopsy. Among the endocrinologists surveyed, 60.5% (n = 104, 95% CI: 53.2–67.8%) identified the risk of steatohepatitis or cirrhosis as the main reason. Metabolic syndrome was the next most common indication at 12.8% (n = 22, 95% CI: 7.8-17.8%), followed by other causes of steatohepatitis at 9.3% (n = 16, 95% CI: 5.0–13.6%). Other reasons included a high NAFLD fibrosis score (4.7%, n = 8, 95% CI: 1.5–7.8%), pediatric patients before starting medication (3.5%, n = 6, 95% CI: 0.7-6.2%), and cases where other causes of steatohepatitis could not be excluded (1.2%, n = 2, 95% CI: 0.0–2.8%).

In the context of multidisciplinary care integration, 98.8% of participating endocrinologists (n = 170; 95% CI: 97.2–100.0%) reported regularly referring patients to specialists, such as gastroenterologists or hepatologists, for advanced management. In contrast, only 1.2% (n = 2; 95% CI: 0.0–2.8%) reported not routinely making such referrals.

Therapeutic Management Strategies and Pharmacotherapy Approaches

Participating endocrinologists prioritized foundational lifestyle interventions as the primary management strategy for MASLD. Dietary recommendations were the most commonly implemented, reported by 89.5% (n = 154, 95% CI: 85.0–94.1%) of respondents, followed by physical exercise (65.1%, n = 112, 95% CI: 58.0–72.2%) and avoidance of hepatotoxic drugs (65.1%, n = 112, 95% CI: 58.0–72.2%). For weight loss targets, 58.1% (n = 100, 95% CI: 50.8–65.5%) recommended a 10% body weight reduction, while 27.9% (n = 48, 95% CI: 21.2–34.6%) and 9.3% (n = 16, 95% CI: 5.0–13.6%) recommended 3–5% and 2% reductions, respectively.

Statistically significant variation was observed in dietary prescription patterns among practitioners (p = 0.0046). Hypocaloric diets were most frequently preferred (45.3%, n = 78, 95% CI: 37.9–52.7%), followed by low-fat diets (30.2%, n = 52, 95% CI: 23.3–37.1%), low-carbohydrate diets (19.8%, n = 34, 95% CI: 13.8–25.8%), and high-protein diets (4.7%, n = 8, 95% CI: 1.5–7.9%).

Statins and UDCA were the most frequently utilized pharmacological agents, reported by 52.3% (n = 90, 95% CI: 44.8–59.8%) and 50.0% (n = 86, 95% CI: 42.5–57.5%) of endocrinologists, respectively. Additional therapies included metformin (37.2%, n = 64, 95% CI: 30.0–44.4%), vitamin E (37.2%, n = 64, 95% CI: 30.0–44.4%), pioglitazone (17.4%, n = 30, 95% CI: 11.8–23.1%), antioxidants (15.1%, n = 26, 95% CI: 9.8–20.5%), bariatric surgery for patients without cirrhosis (11.6%, n = 20, 95% CI: 6.8–16.4%), and obeticholic acid (7.0%, n = 12, 95% CI: 3.2–10.8%).

A majority of respondents (84.9%, n = 146, 95% CI: 79.5–90.3%) indicated that patients with elevated AST/ALT levels require pharmacotherapy, whereas 15.1% (n = 26, 95% CI: 9.7–20.5%) prioritized patients post-biopsy.

Clinical Perspectives, Practice Patterns, and Perceptions Regarding UDCA

In evaluating the clinical role of UDCA in MASLD, 80.2% (n = 138, 95% CI: 74.3–86.2%) of participating endocrinologists reported that its use is supported by clinical guidelines, while 19.8% (n = 34, 95% CI: 13.8–25.7%) disagreed.

The frequency of UDCA prescription varied significantly among practitioners (p = 0.0004): 44.2% (n = 76, 95% CI: 36.8–51.6%) prescribed it often, 30.2% (n = 52, 95% CI: 23.4–37.1%) sometimes, 15.1% (n = 26, 95% CI: 9.8–20.5%) rarely, and 10.5% (n = 18, 95% CI: 5.9–15.0%) never (Figure 2). Prescription frequency also differed significantly across physician qualification categories (Fisher's exact test p = 0.0142).

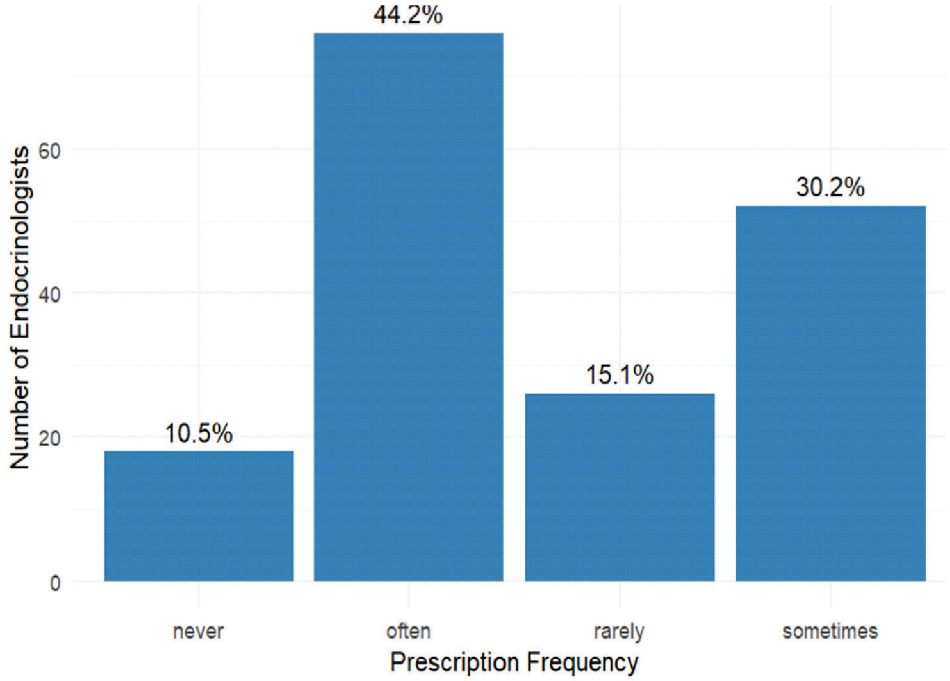


Figure 2. Reported frequency of ursodeoxycholic acid (UDCA) prescription in clinical practice.

Respondents most frequently cited improvement in liver enzyme profiles (46.6%, n = 124, 95% CI: 40.6–52.6%) and amelioration of liver fibrosis (20.3%, n = 54, 95% CI: 15.5–25.1%) as the primary therapeutic effects of UDCA. Additional perceived benefits included enhanced insulin sensitivity (16.5%, n = 44, 95% CI: 12.0–21.0%), uncertainty regarding the mechanism (9.0%, n = 24, 95% CI: 5.6–12.4%), and a belief in no proven efficacy (6.0%, n = 16, 95% CI: 3.1–8.9%). Perceptions of mechanisms did not differ significantly across qualification categories (Fisher's exact test p = 0.1206).

Regarding risks associated with non-evidence-based or inappropriate use of UDCA, 32.6% (n = 56, 95% CI: 25.6–39.6%)

of respondents perceived no risks. Other concerns included delayed initiation of evidence-based therapy (27.9%, n = 48, 95% CI: 21.2–34.6%), side effects (19.8%, n = 34, 95% CI: 13.8–25.8%), a false sense of improvement (12.8%, n = 22, 95% CI: 7.8–17.8%), and unnecessary expenses (4.7%, n = 8, 95% CI: 1.5–7.9%). The distribution of these perceived risks varied significantly across physician qualification categories (Fisher's exact test p = 0.0222).

Clinical Utilization and Safety Awareness of Vitamin E

Vitamin E was used by 37.2% (n = 64; 95% CI: 30.0–44.4%) of endocrinologists to manage metabolic liver disease. Regarding safety awareness, 50.0% (n = 86, 95% CI: 42.5–57.5%) of surveyed endocrinologists reported a complete lack of awareness of potential risks. Among those who identified specific hazards, the most frequently cited concerns were bleeding and stroke (21.5%, n = 37, 95% CI: 15.4–27.6%), gastrointestinal disorders (10.5%, n = 18, 95% CI: 5.9–15.1%), overdose and toxicity (5.8%, n = 10, 95% CI: 2.3–9.3%), metabolic disturbances (2.3%, n = 4, 95% CI: 0.1–4.5%), and allergic reactions (1.2%, n = 2, 95% CI: 0.0–2.8%). Awareness and perception of these safety profiles varied significantly across professional subgroups (Fisher's exact test p = 0.0020).

Endocrinologists' Perceptions of Medications That Exacerbate MASLD

When evaluating endocrinologists' awareness of medications that may exacerbate MASLD, paracetamol and corticosteroids were most frequently identified, each reported by 53.5% (n = 92, 95% CI: 46.0–61.0%) of respondents. These were followed by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at 48.8% (n = 84, 95% CI: 41.3–56.3) and methotrexate at 45.3% (n = 78, 95% CI: 37.9–52.7%).

Other potentially hepatotoxic agents recognized by participating endocrinologists included statins (31.4%, n = 54, 95% CI: 24.5–38.3%), amiodarone (25.6%, n = 44, 95% CI: 19.1–32.1%), tamoxifen (25.6%, n = 44, 95% CI: 19.1–32.1%), valproate (23.3%, n = 40, 95% CI: 17.0–29.6%), quinine (23.3%, n = 40, 95% CI: 17.0–29.6%), and azathioprine (22.1%, n = 38, 95% CI: 15.9–28.3%).

The distribution of responses regarding medications worsening MASLD did not show statistically significant variation across physician qualification categories (Fisher's exact test p = 0.6401).

Socio-economic Impact, Clinical Management Barriers, and Professional Information Sources

Within the broader public health context, 91.9% of participating endocrinologists (n = 158, 95% CI: 87.8–96.0%) identified MASLD as a significant socio-economic and medical issue. In contrast, 8.1% (n = 14, 95% CI: 4.0–12.2%) did not share this perspective.

Endocrinologists identified several primary barriers in clinical management, with statistically significant differences observed ($\chi 2 = 56.37$, df = 4, $p < 0.001$) (Figure 3). Low patient adherence was the most frequently reported barrier (41.9%, n = 72, 95% CI: 34.5–49.3%), followed by insufficient physician confidence (20.9%, n = 36, 95% CI: 14.8–27.0%), cost of diagnostic evaluation and treatment (14.0%, n = 24, 95% CI: 8.8–19.2%), lack of time (11.6%, n = 20, 95% CI: 6.8–16.4%), and challenges in discussing obesity with patients (11.6%, n = 20, 95% CI: 6.8–16.4%). The distribution of these barriers was significantly associated with physician qualification categories (Fisher's exact test p = 0.0002).

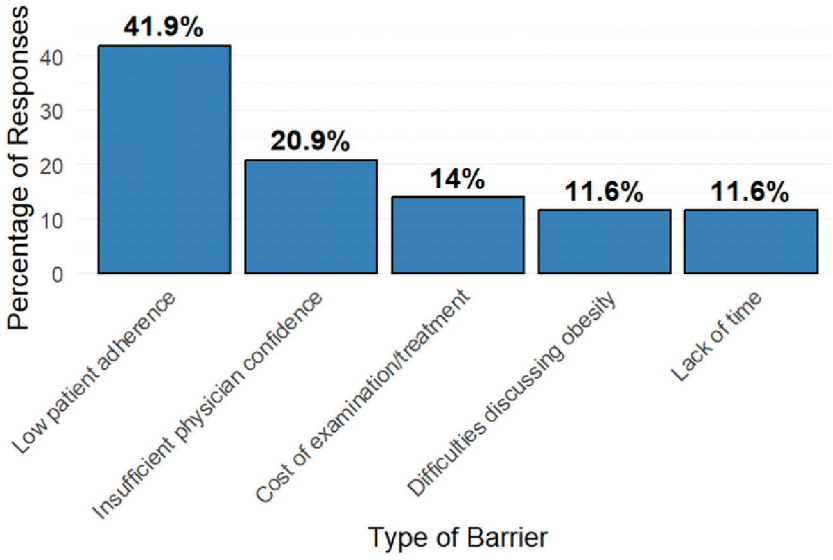


Figure 3. Distribution of clinical barriers encountered by endocrinologists during MASLD management.

Regarding educational resources used to maintain professional knowledge of MASLD, the distribution differed significantly across sources ($\chi 2 = 17.35$, df = 2, p = 0.0002). Reading clinical guidelines was the most common source, utilized by 43.0% (n = 74, 95% CI: 35.6–50.4%) of endocrinologists, while 18.6% (n = 32, 95% CI: 12.8–24.4%) reported attending educational lectures, and 38.4% (n = 66, 95% CI: 31.1–45.7%) indicated using neither. The choice of educational resources also varied significantly across professional qualification subgroups (Fisher's exact test p = 0.0316).

DISCUSSION

This study assessed current clinical practice patterns, screening preferences, diagnostic modalities, and therapeutic approaches for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) among endocrinologists. A comparison with existing international literature reveals key similarities and differences in the management of metabolic liver disease across various clinical settings.

While patient volume and referral patterns typically indicate specialty care utilization, they also reveal a broader clinical context in which individuals with major metabolic risk factors, including diabetes, hypertension, and visceral obesity, require proactive identification [7]. These findings further support conclusions from previous international studies that advocate for targeted education of healthcare providers to enhance early detection and facilitate timely referral of at-risk patients to specialized care [8].

The results indicate a substantial reliance on conventional diagnostic tools among endocrinologists, with liver ultrasonography being the most frequently utilized modality (94.2%), followed by biochemical marker assessments such as ALT (73.3%) and AST (70.9%). This distribution closely parallels prior literature, which suggests that hepatic ultrasound is widely favored in routine clinical practice due to its high availability, convenience, and cost-effectiveness.

Comparison with broader international surveys reveals notable nuances regarding advanced diagnostics. Although other studies have reported that specialists frequently utilize specialized methods when available, advanced imaging and invasive procedures in this endocrinology cohort, such as elastography with CAP (27.9%), MRI (20.9%), and liver biopsy (19.8%), remain considerably less frequent. These findings indicate an ongoing implementation gap in the adoption of advanced non-invasive fibrosis risk stratification tools within non-hepatology specialty settings [9].

With respect to invasive diagnostics, respondents primarily identified the risk of steatohepatitis or cirrhosis (60.5%) as the principal justification for performing a liver biopsy. This selective approach aligns with general clinical practice, where histological evaluation is typically reserved for high-risk profiles or delayed until non-invasive pathways or lifestyle interventions prove insufficient. Additionally, the exceptionally high rate of multidisciplinary integration observed in this study, with 98.8% of endocrinologists routinely referring complex cases to gastroenterologists or hepatologists, underscores a strong collaborative framework that mitigates the limitations of managing advanced metabolic liver disease within a single specialty [10,11].

In accordance with international guidelines that identify foundational lifestyle modifications as the primary therapy for metabolic liver disease, most participating endocrinologists prioritized non-pharmacological interventions [12]. Dietary recommendations were adopted by 89.5% of respondents, followed by physical exercise (65.1%) and avoidance of hepatotoxic drugs (65.1%). For weight loss targets, 58.1% of practitioners recommended a 10% reduction in body weight, while 27.9% and 9.3% recommended reductions of 3-5% and 2%, respectively.

Nevertheless, significant variation existed in specific dietary prescription patterns among practitioners ($p = 0.0046$). Hypocaloric diets were most frequently recommended (45.3%), followed by low-fat diets (30.2%), low-carbohydrate diets (19.8%), and high-protein diets (4.7%). These results are consistent with existing literature, which indicates that although dietary and lifestyle modifications are universally recognized as first-line interventions for MASLD, their implementation in clinical practice is often hindered by factors such as low patient adherence and varying dietary preferences among specialty subgroups [13].

The clinical use and perception of UDCA among endocrinologists reflect a strong reliance on its hepatoprotective properties, despite variability in prescribing frequency. Within this study, 80.2% of participating endocrinologists indicated that UDCA use in MASLD is supported by clinical guidelines, and nearly half prescribe it frequently (44.2% often and 30.2% sometimes). This prescribing pattern aligns with scientific evidence showing that UDCA significantly improves markers of hepatocellular injury and intrahepatic cholestasis. UDCA is also widely recognized for stabilizing hepatocyte membranes, reducing oxidative stress, and attenuating inflammation [14].

The most frequently cited rationale for prescribing UDCA was improvement in liver enzyme profiles (46.6%), followed by amelioration of liver fibrosis (20.3%), as primary therapeutic benefits. These perceptions are supported by comprehensive meta-analyses demonstrating that UDCA reduces levels of hepatocellular enzymes, such as ALT and AST, and contributes to long-term management strategies [15]. Furthermore, 16.5% of respondents identified enhanced insulin sensitivity as a therapeutic benefit, which is corroborated by recent evidence indicating that UDCA favorably modulates cardiometabolic parameters, fasting glucose, and lipid metabolism [16,17].

The findings also reveal notable gaps and divergent views regarding the safety profile and potential risks associated with UDCA. While 32.6% of endocrinologists perceived no risks related to non-evidence-based or inappropriate use, others expressed concerns including delayed initiation of evidence-based therapy (27.9%), potential side effects (19.8%), and a false sense of clinical improvement (12.8%). These varied perceptions, which differed significantly across physician qualification categories ($p = 0.0222$), underscore the need for ongoing education to harmonize clinical understanding, ensure adherence to evidence-based pathways, and optimize the targeted application of UDCA in comprehensive MASLD care.

Although there is strong consensus on the foundational importance of lifestyle interventions and targeted management strategies, real-world clinical practice faces significant practical barriers. In this cohort, endocrinologists identified several key impediments to optimal metabolic liver disease care, with low patient adherence reported as the most prevalent challenge (41.9%). This persistent issue highlights a widespread clinical reality: implementing evidence-based lifestyle recommendations and therapeutic regimens into sustained behavioral change remains exceptionally difficult for patients.

CONCLUSION

This study identifies prevailing clinical practices, diagnostic strategies, and therapeutic approaches for MASLD among

endocrinologists. Although metabolic screening and lifestyle modifications are prioritized, significant gaps persist in the adoption of advanced non-invasive diagnostics and the standardization of treatments such as ursodeoxycholic acid. In addition to challenges like low patient adherence, these findings underscore the necessity for unified guidelines, improved educational initiatives, and strengthened multidisciplinary collaboration to enhance real-world outcomes.

Transparency of the Study

The study had no financial support. The author bears full responsibility for submitting the final version of the manuscript for publication.

Declaration of Financial and Other Relationships

The author received no honorarium for the study.

Conflict of Interests

The author declares no conflict of interests.

REFERENCES

1. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2025;48(7):1057–1082. https://doi.org/10.2337/dci24-0094

2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol 2024;29(1):101133. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133.

3. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(9):851–61. https://doi.org/10.1016/S24681253(22)00165-0.

4. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol 2021; 75:284–291

5. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol 2021; 75:284–291

6. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, Dalkin S, Wright J, Valderas J, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. J Patient Rep Outcomes 2018;2(1):42. https://doi.org/10.1186/s41687-018-0061-6.

7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and pre-vention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11–20.

8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guid-ance from the American Association for the Study of Liver Dis-eases. Hepatology 2018;67:328–357.

9. Selvaraj EA, Mozes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2021;75:770-785.

10. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. (2022) 16:537–45. doi: 10.1080/17474124.2022.2083605

12. Matthias AT, Fernandopulle AN, Seneviratne SL. Survey on knowledge of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among doctors in Sri Lanka: a multicenter study. BMC Res Notes 2018;11:556.

13. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689.

14. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet 2021;397:2212-2224.

15. Stan SI, Biciuşcă V, Clenciu D, Mitrea A, Boldeanu MV, Durand P, et al. Te thera-peutic mechanisms and beneficial effects of ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic revi ew. Med Pharm Rep. (2023) 97:12–25. doi: 10.15386/mpr-2629

16. Li B, Zhong P, Zhang X, Li C, Luan M, Chen Y, et al. CYP4A14-PPARα axis serves as a therapeutic target for ursodeoxycholic acid in ameliorating high-fat diet-induced MASLD. J Nutr Biochem. (2026) 147:110138. doi: 10.1016/j.jnutbio.2025.110138

17. Wang X, Liang G, Zhou Y, Ni B, Zhou X. Ameliorative effect and mechanism of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide-induced hepatocyte injury. Sci Rep. (2024)14:4446. doi: 10.1038/s41598-024-55043-3

18. Hwang JS, Lai TH, Kim DR. Targeting lipophagy in liver diseases: impact on oxidative stress and steatohepatitis. Antioxidants. (2025) 14:908. doi: 10.3390/antiox14080908

Information about the authors:

Sultanova Balnur Perdekozhaevna, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, Kazakhstan, mobile phone: +77074377784, e-mail: balnur4ik@gmail.com;

Aldan Zhanat Aldanovna, Chief Consultant Endocrinologist of the Aktobe Region, Head of the Specialized Care Department, Aktobe Regional Polyclinic No. 1, Aktobe, Kazakhstan, mobile phone: +77784438738, e-mail: zhanat.aldan@icloud.com;

Zinullina Assel Asanovna, Chief Consultant Endocrinologist of the Zhambyl Region, Head of the Endocrinology Department, Zhambyl Regional Multidisciplinary Hospital, Taraz, Kazakhstan, mobile phone: +7 7051171949, e-mail: zinullina_asel@mail.ru;
Sadyrova Gulnaz Akhmedzhanovna, Chief Consultant Endocrinologist of the Almaty Region, Head of the Quality Management Service, Enbekshikazakh Interdistrict Multidisciplinary Hospital, Enbekshikazakh District, Issyk, Kazakhstan mobile phone: 87023400777, e-mail: gulnaz_sadyrova@mail.ru;
Chiposhina Tatyana Alexandrovna, Chief Consultant Endocrinologist of the North Kazakhstan Region, Head of the Endocrinology Department Multidisciplinary Regional Hospital" KSU "Healthcare Department of the Akimat of the North Kazakhstan Region", North Kazakhstan Region, mobile phone: +77027274511, e-mail: chiposhinatatyana@mail.ru
Batyrbayeva Aray Zhanatovna, Head of the Republican Allergy Center, JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, Kazakhstan, Almaty, mobile phone: +77078147453, e-mail: aygosh3@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9987-4741;
Zhekeyeva Moldir Elzhasovna, Endocrinologist, JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, mobile phone: 87089270377, e-mail: moldirzhekeeva@gmail.com;
Muratbekova Malika Marlenovna, Endocrinologist, JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty, mobile phone: +77775293092, e-mail: malikammuratbekova@gmail.com.

DOI: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-13-23
УДК: 617.57-001-089.844

РЕПЛАНТАЦИЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

О.Н. НИЗОВ, https://orcid.org/0000-0002-5159-4326,
Ш.М. МУМИНОВ, https://orcid.org/0000-0001-5845-0432,
Б.П. ХАМИДОВ, https://orcid.org/0009-0009-2489-0101,
А.Б. ХАКИМОВ, https://orcid.org/0009-0002-1304-6967,
Д.А. ХУДАЙНАЗАРОВ, https://orcid.org/0000-0001-5675-5830,
А.А. ИСЛОМОВ, https://orcid.org/0009-0007-3604-9323,
А.А. ТАШХОДЖАЕВ, https://orcid.org/0009-0002-3511-8562,
Д.Х. ДАВЛАТОВ, https://orcid.org/0009-0009-6613-606X,
Д.Д. АЛИМУХАМЕДОВ, https://orcid.org/0009-0009-1202-8135

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Р Е З Ю М Е

Введение. В структуре открытых повреждений конечностей костно-сосудистые травмы относятся к наиболее тяжёлым и сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, ампутаций и летальных исходов. Полные травматические ампутации крупных сегментов, особенно тракционного характера с элементами раздавления, представляют особую сложность при определении показаний к реплантации, что усугубляется наличием сочетанных повреждений.

Цель. Продемонстрировать возможность и обосновать хирургическую тактику успешной реплантации верхней конечности у пациента с тяжёлой сочетанной травмой в условиях травматического шока.

Краткая история болезни. Пациент А., 16 лет, доставлен в течение первого часа после дорожно-транспортного происшествия с полной травматической тракционной ампутацией левой верхней конечности на уровне нижней трети плеча в сочетании с закрытой травмой груди и пневмотораксом, черепно-мозговой травмой, множественными переломами лицевого скелета, переломами правой верхней конечности и травматическим шоком II степени. После проведения противошоковых мероприятий и стабилизации гемодинамики первым этапом выполнена реплантация левой верхней конечности (продолжительность 5 ч 35 мин), в последующем – серия этапных реконструктивных операций.

Обсуждение. Первоочередное выполнение реплантации как наиболее сложного и травматичного вмешательства с переносом остальных операций на последующие этапы позволило сохранить конечность как орган. Через 6 месяцев после травмы достигнуто частичное восстановление функции левой верхней конечности, а также практически полное восстановление функции правой верхней конечности и лицевого скелета.

Выводы. Реплантация конечности при тяжёлой сочетанной травме возможна и оправдана при относительно стабильном состоянии пациента и отсутствии жизнеугрожающих повреждений. Определяющими факторами успеха являются строго индивидуальный подход, надёжный остеосинтез и адекватная реваскуляризация. Высокий регенераторный потенциал у детей и подростков повышает вероятность благоприятного исхода.

Ключевые слова: реплантация, верхняя конечность, сочетанная травма, травматическая ампутация, микрохирургия, остеосинтез.

Для цитирования: Низов О.Н., Муминов Ш.М., Хамидов Б.П., Хакимов А.Б., Худайназаров Д.А., Исломов А.А., Ташходжаев А.А., Давлатов Д.Х., Алимухамедов Д.Д. Реплантация верхней конечности при тяжёлой сочетанной травме в условиях травматического шока (клиническое наблюдение) // Медицина (Алматы). 2026;2(246):13-23. doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-13-23

Контакты: Алимухамедов Джахангир Джамалович, врач-ординатор отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан;
e-mail: Djahongir999999@mail.ru

Contacts: Alimukhamedov Dzhakhangir Dzhamalovich, resident physician of the Department of Vascular Surgery with Microsurgery of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Republic of Uzbekistan;
e-mail: Djahongir999999@mail.ru

Получена: 15.06.2026
Принята: 26.06.2026

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ТРАВМАТИКАЛЫҚ ШОК ЖАҒДАЙЫНДА АУЫР ҚАБАТТАСҚАН ЖАРАҚАТ КЕЗІНДЕ ҚОЛДЫ РЕПЛАНТАЦИЯЛАУ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

О.Н. НИЗОВ, https://orcid.org/0000-0002-5159-4326,
Ш.М. МУМИНОВ, https://orcid.org/0000-0001-5845-0432,
Б.П. ХАМИДОВ, https://orcid.org/0009-0009-2489-0101,
А.Б. ХАКИМОВ, https://orcid.org/0009-0002-1304-6967,
Д.А. ХУДАЙНАЗАРОВ, https://orcid.org/0000-0001-5675-5830,
А.А. ИСЛОМОВ, https://orcid.org/0009-0007-3604-9323,
А.А. ТАШХОДЖАЕВ, https://orcid.org/0009-0002-3511-8562,

Д.Х. ДАВЛАТОВ, https://orcid.org/0009-0009-6613-606X,
Д.Д. АЛИМУХАМЕДОВ, https://orcid.org/0009-0009-1202-8135

Республикалық шұғыл медициналық көмек ғылыми орталығы, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы

Кіріспе. Аяқ-қолдың ашық жарақаттары құрылымында сүйек-тамыр зақымданулары ең ауыр жарақаттардың қатарына жатады және операциядан кейінгі асқынулардың, ампутациялардың әрі өлім-жітім жағдайларының жоғары жиілігімен сипатталады. Ірі анатомиялық сегменттердің толық жарақаттық ампутациясы, әсіресе жаншылу белгілерімен қатар жүретін тартылу (тракциялық) сипаттағы жарақаттар, реплантация жасау көрсетілімдерін анықтауда ерекше қиындық туғызады. Бұл мәселе қатар жүретін басқа да жарақаттардың болуымен күрделене түседі.

Мақсаты. Ауыр қосарланған жарақат алған, травмалық шок жағдайындағы науқасқа қолын сәтті реплантациялау мүмкіндігін көрсету және хирургиялық емдеу тактикасын негіздеу.

Ауру тарихының қысқаша сипаттамасы. 16 жастағы А. есімді науқас жол-көлік оқиғасынан кейін алғашқы бір сағат ішінде медициналық мекемеге жеткізілген. Науқаста сол жақ қолының иықтың төменгі үштен бір бөлігі деңгейінде толық жарақаттық тартылу (тракциялық) ампутациясы, сондай-ақ кеуде қуысының жабық жарақаты мен пневмоторакс, бас-ми жарақаты, бет қаңқасының көп тұстарының сынуы, оң жақ қол сүйектерінің сынуы және II дәрежелі травмалық шок анықталған. Шокқа қарсы емдік шаралар жүргізіліп, гемодинамика тұрақтандырылғаннан кейін бірінші кезеңде сол қолды реплантациялау операциясы жасалды (ұзақтығы – 5 сағат 35 минут). Одан кейін бірнеше кезеңнен тұратын реконструкциялық операциялар жүргізілді.

Талқылау. Ең күрделі әрі жарақаттық әсері жоғары хирургиялық араласу ретінде реплантацияны бірінші кезекте орындап, қалған операцияларды кейінгі кезеңдерге ауыстыру қолды сақтап қалуға мүмкіндік берді. Жарақаттан кейін алты ай өткен соң сол жақ қол функциясының ішінара қалпына келгені, сондай-ақ оң жақ қол мен бет қаңқасы функцияларының дерлік толық қалпына келгені байқалды.

Қорытынды. Ауыр қосарланған жарақат кезінде науқастың жағдайы салыстырмалы түрде тұрақты болып, өміріне қауіп төндіретін зақымданулар болмаған жағдайда қолды реплантациялау мүмкін әрі орынды. Операцияның сәтті аяқталуын айқындайтын негізгі факторлар – әр науқасқа жеке көзқарас, сенімді остеосинтез және қан айналымын тиісті деңгейде қалпына келтіру. Балалар мен жасөспірімдер ағзасының регенерациялық әлеуетінің жоғары болуы ем нәтижесінің қолайлы болу ықтималдығын арттырады.

Негізгі сөздер: реплантация, қол, қосарланған жарақат, жарақаттық ампутация, микрохирургия, остеосинтез.

Дәйексөз үшін: Низов О.Н., Муминов Ш.М., Хамидов Б.П., Хакимов А.Б., Худайназаров Д.А., Исломов А.А., Ташходжаев А.А., Давлатов Д.Х., Алимухамедов Д.Д. Травматикалық шок жағдайында ауыр қабаттасқан жарақат кезінде қолды реплантациялау (клиникалық жағдай) // Медицина (Алматы). 2026;2(246):13-23. doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-13-23

S U M M A R Y

UPPER LIMB REPLANTATION IN SEVERE COMBINED TRAUMA COMPLICATED BY TRAUMATIC SHOCK (A CASE REPORT)

ON NIZOV, https://orcid.org/0000-0002-5159-4326,
ShM MUMINOV, https://orcid.org/0000-0001-5845-0432,
BP KHAMIDOV, https://orcid.org/0009-0009-2489-0101,
AB KHAKIMOV, https://orcid.org/0009-0002-1304-6967,
DA KHUDAINAZAROV, https://orcid.org/0000-0001-5675-5830,
AA ISLOMOV, https://orcid.org/0009-0007-3604-9323,
AA TASHKHODZHAEV, https://orcid.org/0009-0002-3511-8562,
JKh DAVLATOV, https://orcid.org/0009-0009-6613-606X,
DD ALIMUKHAMEDOV, https://orcid.org/0009-0009-1202-8135

Republican Scientific Center of Emergency Medicine, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Introduction. Among open limb injuries, combined bone-and-vascular trauma is one of the most severe, being associated with a high rate of postoperative complications, amputations and fatal outcomes. Complete traumatic amputations of large limb segments – particularly traction injuries with a crushing component – pose a special challenge for establishing indications for replantation, which is further aggravated by concomitant injuries.

Aim. To demonstrate the feasibility and to substantiate the surgical strategy of successful upper limb replantation in a patient with severe combined trauma complicated by traumatic shock.

Brief case history. A 16-year-old male patient was admitted within the first hour after a road traffic accident with a complete traumatic traction amputation of the left upper limb at the level of the lower third of the arm, combined with closed chest trauma and pneumothorax, traumatic brain injury, multiple facial skeleton fractures, right upper limb fractures and grade II traumatic shock. After anti-shock measures and

hemodynamic stabilization, replantation of the left upper limb was performed as the first stage (duration 5 h 35 min), followed by a series of staged reconstructive operations.

Discussion. Prioritizing replantation as the most complex and traumatic intervention, while deferring the remaining operations to subsequent stages, made it possible to preserve the limb as an organ. Six months after the injury, partial recovery of left upper limb function and nearly complete recovery of right upper limb and facial skeleton function were achieved.

Conclusion. Limb replantation in severe combined trauma is feasible and justified in a relatively stable patient without life-threatening injuries. A strictly individualized approach, reliable osteosynthesis and adequate revascularization are decisive. The high regenerative potential of children and adolescents increases the likelihood of a favorable outcome.

Keywords: replantation, upper limb, combined trauma, traumatic amputation, microsurgery, osteosynthesis.

For citation: Nizov ON, Muminov ShM, Khamidov BP, Khakimov AB, Khudainazarov DA, Islomov AA, Tashkhodzhaev AA, Davlatov JKh, Alimukhamedov DD. Upper limb replantation in severe combined trauma complicated by traumatic shock (a case report). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2026;2(246):13-23. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2026-246-2-13-23

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре открытых повреждений конечностей костно-сосудистые травмы являются наиболее тяжёлыми: они сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений (39-46%) и ампутаций (до 25%), а также значительным числом летальных исходов (12-21%). Наиболее грозным осложнением костно-сосудистых травм является наружное кровотечение, которое встречается в 61,6% случаев. Быстрое развитие травматического шока при отсутствии своевременной помощи приводит к нарушению функции жизненно важных органов, и развитию полиорганной недостаточности [1-3].

Благодаря развитию передовых технологий, применению прецизионной техники и своевременному выполнению реконструктивных операций частота ампутаций значительно снизилась; тем не менее этот показатель сохраняется на уровне 3-60%, а в 7-24% случаев наблюдаются летальные исходы [3]. Полные травматические ампутации крупных сегментов конечностей, без сомнения, относятся к наиболее тяжёлым повреждениям как в отношении возможности выполнения реплантации, так и в отношении сохранения жизни больного. При этом тракционные ампутации с элементами раздавления представляют особую сложность ввиду трудности визуализации уровня повреждения сосудов, точного определения границ размозжения тканей и выбора тактики оперативного вмешательства [4-6].

Нередко оперирующий хирург оказывается перед дилеммой: приступать ли к реплантации конечности при сопутствующих переломах других локализаций либо ограничиться формированием культи, чтобы снизить риск летального исхода. Особенно часто подобная ситуация возникает в случаях, когда другие повреждения сами по себе, по отдельности, не представляют угрозы жизни больного (лёгкие и средней тяжести черепно-мозговые травмы, повреждения грудной клетки). Ряд авторов обоснованно полагают, что в подобных случаях травматическую ампутацию следует рассматривать как ведущее повреждение и ставить показания к реплантации (при наличии местных условий) только после относительной стабилизации состояния больного и первоочередного выполнения вмешательств, направленных на устранение опасных для жизни факторов. При выполнении реплантаций в таких условиях приоритетными остаются надёжный остеосинтез, реваскуляризация и полноценное закрытие послеоперационной раны [6–8].

Цель – продемонстрировать возможность и обосновать хирургическую тактику успешной реплантации верхней конечности у пациента с тяжёлой сочетанной травмой в условиях травматического шока.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

От законных представителей несовершеннолетнего пациента получено письменное информированное согласие на проведение оперативных вмешательств, а также на обработку и публикацию медицинских данных и фотоматериалов в обезличенном виде.

Больной А., 16 лет. Дата поступления: 13.06.2025. Анамнез: за 1 час до поступления сбит легковым автомобилем. Доставлен в ГКБ-1, откуда направлен в РНЦЭМП.

Диагноз: дорожно-транспортное происшествие; политравма, сочетанная травма. Полная травматическая тракционная ампутация левой верхней конечности на уровне нижней трети плеча. Закрытые переломы нижней трети плечевой кости и верхней трети локтевой кости справа со смещением костных отломков. Закрытый перелом латеральной лодыжки левой голени без смещения. Сотрясение головного мозга. Множественные переломы костей лицевого скелета. Закрытая травма грудной клетки; закрытый пневмоторакс справа. Рвано-ушибленные раны лица. Аспирационный синдром. Травматический шок II степени.

Общее состояние больного тяжёлое. Сознание на уровне сопора. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Дыхание справа резко ослаблено. ЧДД – 26 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс – 115 в минуту. АД – 80/35 мм рт. ст. Вид конечности и рентгенограммы при поступлении представлены на рисунках 1–3.

Сразу при поступлении в противошоковом зале больному проведены противошоковые мероприятия: интуба-

ция трахеи, инфузионная противошоковая терапия, торакоцентез и дренирование правой плевральной полости (лёгкое расправлено). Доставленный отчленённый сегмент был упакован в три пакета по схеме «лёд – вода – сегмент». Выполнены необходимые обследования: общеклинические анализы, рентгенография, компьютерная томография. Гемодинамика стабилизирована.

Показания к реплантации в данном случае были установлены с учётом следующих факторов: юношеский возраст больного, относительная сохранность отчленённого сегмента и относительно стабильная гемодинамика. Основными факторами риска являлись сопутствующие повреждения, а именно: закрытая травма грудной клетки, осложнённая пневмотораксом и аспирационным синдромом; закрытая черепно-мозговая травма; множественные переломы костей лицевого скелета; переломы костей правой верхней конечности; травматический шок II степени; тракционный характер отчленения левой верхней конечности; риск внутреннего кровотечения (грудная полость) при применении антикоагулянтов.



Рисунок 1 – Вид больного, отчленённой левой верхней конечности и рентгенограмма при поступлении

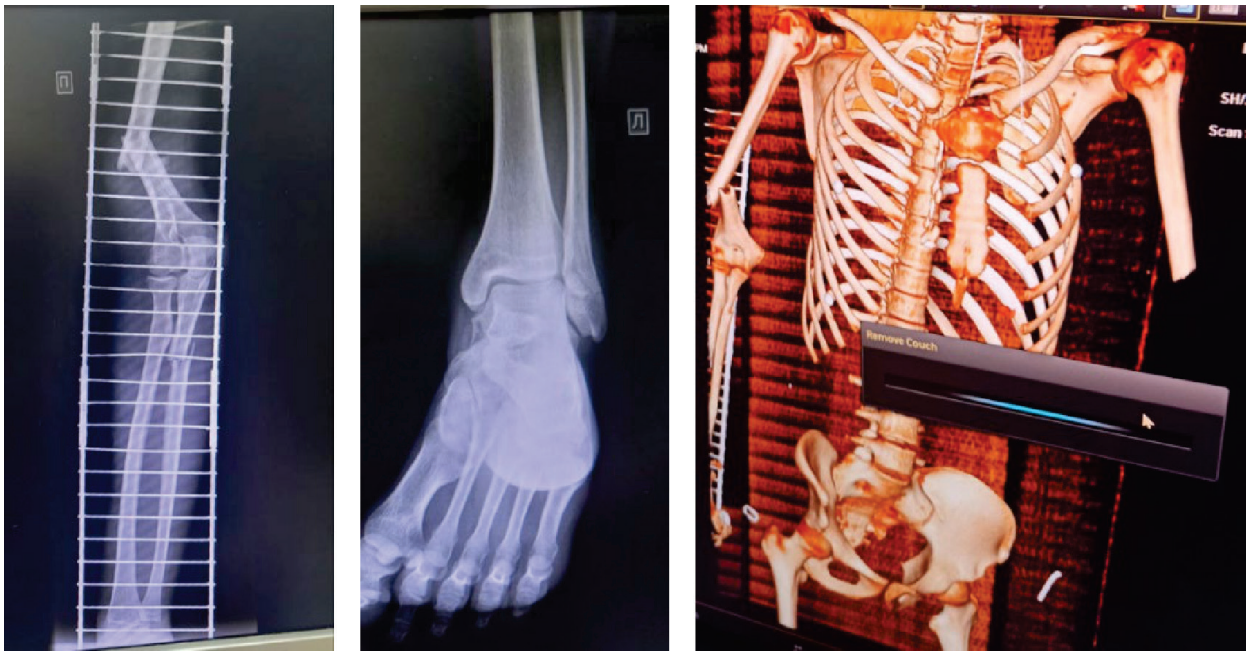


Рисунок 2 – Рентгенограммы правой верхней конечности и левой голени; КТ-грамма

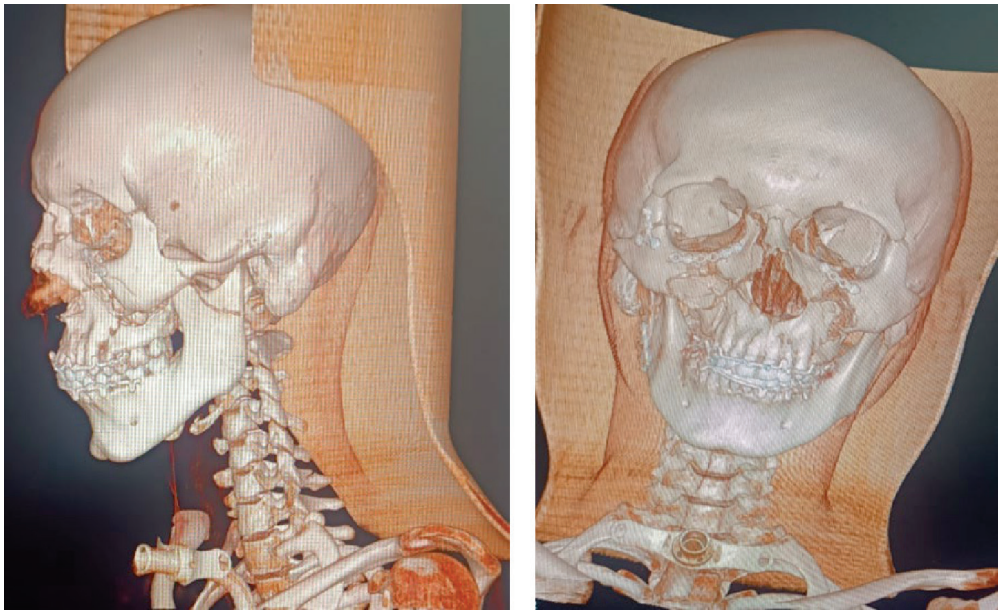


Рисунок 3 – КТ-граммы лицевого скелета: множественные переломы верхней и нижней челюстей, носовых, скуловых и слёзных костей со смещением костных отломков

Первым этапом выполнена *реплантация левой верхней конечности* (продолжительность – 5 часов 35 минут).

Этапы операции: хирургическая обработка и ревизия раны (иссечение краёв раны, дополнительное расширение раны, выделение сосудов и нервов, иссечение размозжённых мышц); открытый остеосинтез плечевой кости штифтом (с укорочением кости в культе и сегменте на 7 и 3 см) и трансартикулярная фиксация локтевого сустава спицами; анастомоз плечевой артерии «конец в конец», пуск кровотока, аутогемоперфузия; анастомоз базиликовой вены (v. basilica); эпипериневрального шов лучевого нерва; анастомоз головной вены (v. cephalica); наложение редких швов на рану, дренирование раны и иммобилизация конечности. Этапы реплантации представлены на рисунках 4-7.

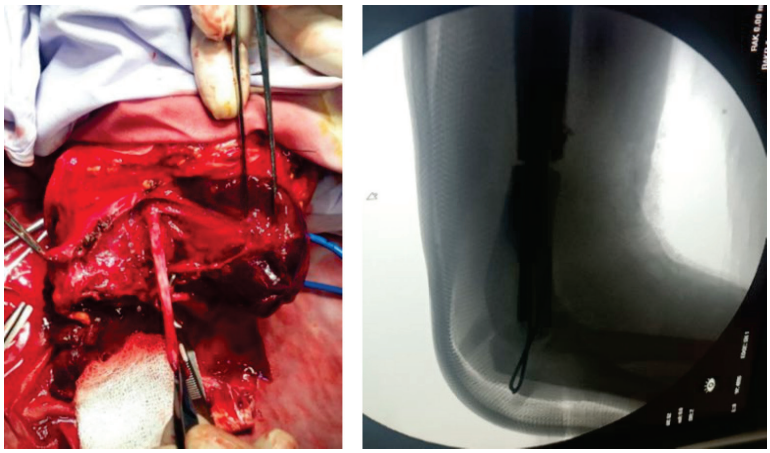


Рисунок 4 – Выделение сосудов и остеосинтез плечевой кости (под ЭОП-контролем)

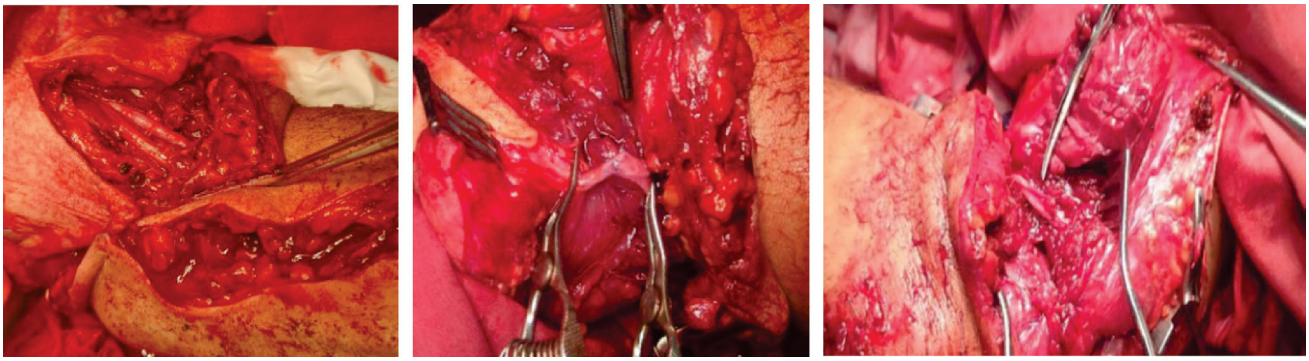


Рисунок 5 – Анастомозы плечевой артерии, базиликовой (v. basilica) и головной (v. cephalica) вен; шов лучевого нерва



Рисунок 6 – Вид конечности после операции



Рисунок 7 – Пульсоксиметрия реплантированной конечности

Технически не удалось выполнить восстановление локтевого нерва ввиду тотального размозжения его дистального конца на протяжении 25 см и отсутствия проксимального конца, а также восстановление срединного нерва – ввиду отсутствия в ране его дистального конца и высокого риска кровотечения при попытке его поиска. На второй этап были отложены остеосинтез костей предплечья и остеосинтез костей лицевого скелета. Причинами отсроченного выполнения этих вмешательств явились наличие множественных повреждений, травматический шок, аспирационный синдром, до- и интраоперационная кровопотеря, а также значительная длительность вышеуказанных этапов операции.

После завершения реплантации верхней конечности выполнена *страховочная лапароскопия – патологии в брюшной полости не выявлено.*

В послеоперационном периоде больной находился в отделении нейрореанимации, где проводилось лечение: длительная инфузионная терапия (коллоидные и кристаллоидные растворы, средства, улучшающие реологию крови, спазмолитики, антикоагулянты, гемо- и плазмотрансфузии), антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, санация дыхательных путей, трахеостомия, профилактика пролежней, перевязки ран, контроль суточного диуреза, клинических и биохимических показателей крови.

Через 13 суток больному выполнены *закрытый остеосинтез плечевой и локтевой костей справа под контролем ЭОП и открытый остеосинтез костей лицевого скелета.* Рентгенограммы и КТ-граммы после операций представлены на рисунках 8, 9.

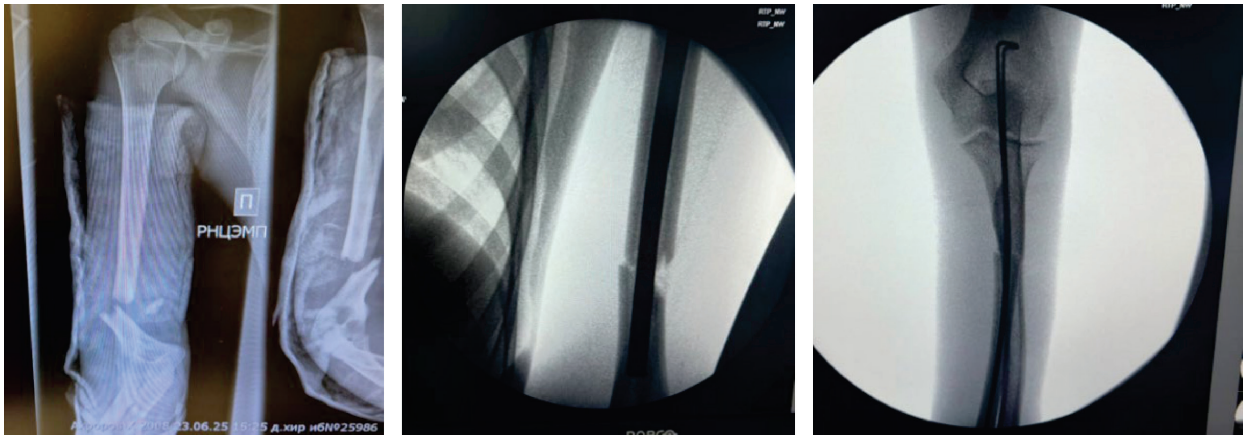


Рисунок 8 – Рентгенограммы правой верхней конечности до и после остеосинтеза

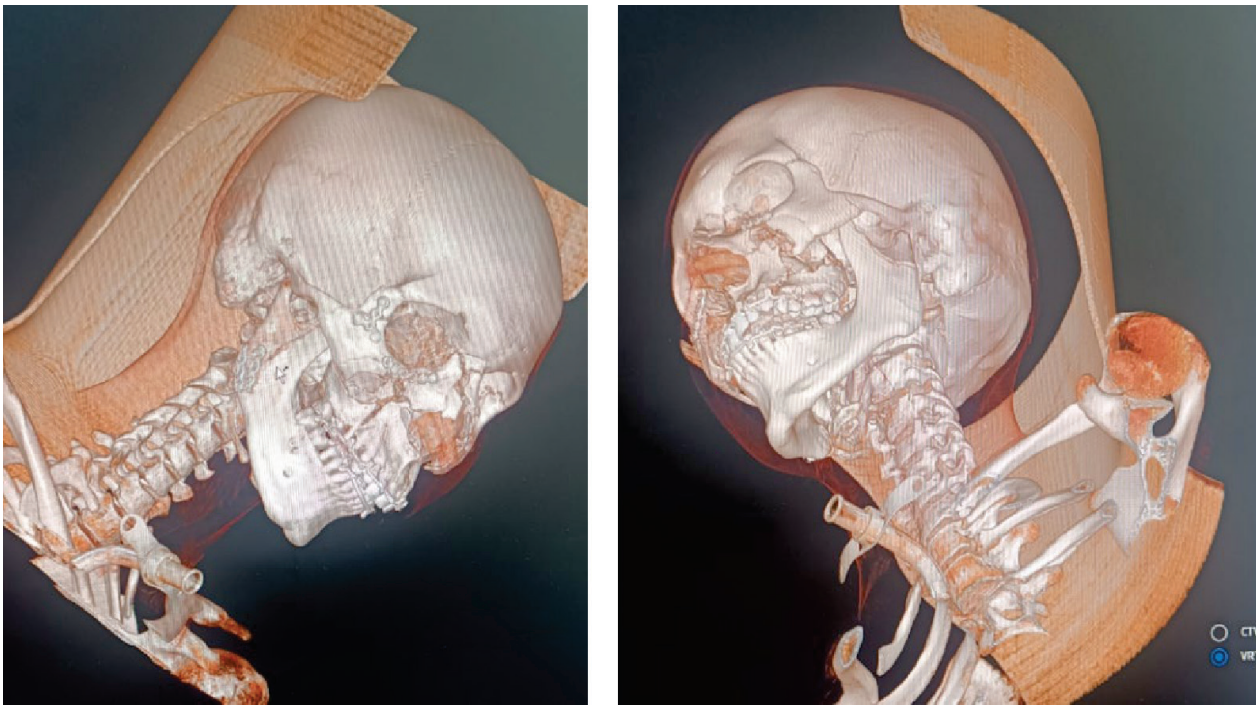


Рисунок 9 – КТ-граммы лицевого скелета после операции

На 23-и сутки после реплантации левой верхней конечности выполнена *этапная операция — ревизия и эпиперинервальный шов срединного нерва*. Основной этап операции, вид раны после операции и через 14 дней представлены на рисунке 10.

Вид больного через 2,5 месяца и контрольные рентгенограммы верхних конечностей представлены на рисунках 11, 12. Отмечены рентгенологические признаки консолидации переломов. Функция левой кисти на этом сроке отсутствовала.

На контрольном осмотре через 6 месяцев после травмы отмечено:

– слева – резкое ограничение активных движений в локтевом суставе и активного сгибания кисти при восстановлении активного разгибания кисти; чувствительность отсутствует в дерматоме локтевого нерва и практически восстановилась в дерматоме срединного нерва;

– справа – практически полное восстановление функции плечевого и локтевого суставов, кисти и пальцев;

– функция жевательных мышц восстановлена, контуры лица практически нормализовались.

Вид больного через 6 месяцев представлен на рисунках 13, 14.



Рисунок 10 – Шов срединного нерва: основной этап, вид раны после операции и через 14 дней



Рисунок 11 – Вид больного А. через 2,5 месяца после первой операции



Рисунок 12 – Контрольные рентгенограммы верхних конечностей



Рисунок 13 – Функция реплантированной левой верхней конечности через 6 месяцев



Рисунок 14 – Функция правой верхней конечности через 6 месяцев

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении показан случай успешной реплантации левой верхней конечности у больного 16 лет с тяжёлой сочетанной политравмой в условиях травматического шока. С учётом тяжести состояния больного, тракционного механизма ампутации и наличия сопутствующих повреждений (аспирационный синдром, множественные переломы костей лицевого скелета, закрытая черепно-мозговая травма, переломы костей правой верхней конечности), но принимая во внимание юношеский возраст пациента, правильно проведённые противошоковые мероприятия и относительную сохранность отчленённого сегмента, первым этапом было решено выполнить реплантацию левой верхней конечности.

Адекватная терапия, корректно выполненные хирургические манипуляции и полноценный уход в послеоперационном периоде позволили добиться не только улучшения состояния больного, но и первичного заживления послеоперационной раны. В результате серии этапных операций (остеосинтез костей правой верхней конечности, остеосинтез костей лицевого скелета, восстановление срединного нерва левой верхней конечности) удалось сохранить отчленённую левую верхнюю конечность как орган с частичным восстановлением её функции, а также добиться восстановления лицевого скелета и функции правой верхней конечности. Для дальнейшего улучшения функции левой верхней конечности больному показаны восстановительные операции. Тем не менее, основную задачу — сохранение верхней конечности как органа, восстановление скелета правой верхней конечности и лицевого скелета — в данном случае можно считать выполненной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травматические ампутации конечностей при наличии сопутствующих повреждений и тяжёлого общего состояния больного требуют строго индивидуального подхода к выбору тактики хирургического лечения. Решение о реплантации следует принимать только при относительно стабильном состоянии больного и отсутствии повреждений, представляющих непосредственную угрозу жизни. Восстановительные операции при подобных травмах должны включать широкое иссечение нежизнеспособных тканей, надёжный остеосинтез и восстановление адекватного кровообращения. Правильно выбранная тактика лечения — первоочередное выполнение реплантации конечности как наиболее сложного и травматичного вмешательства с переносом остальных операций на последующие этапы — в данном случае может рассматриваться как «золотой стандарт». Несмотря на длительное заживление подобных ран, положительным моментом является то, что скорость регенерации тканей и консолидации костей, а также реабилитационные возможности у детей и подростков значительно превышают таковые у взрослых.

Информированное согласие

От законных представителей несовершеннолетнего пациента получено письменное информированное согласие на проведение медицинских вмешательств, а также на публикацию клинических данных и фотоматериалов в обезличенном виде.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна работы, сборе и анализе данных, написании и окончательном утверждении рукописи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2025;48(7):1057–1082. https://doi.org/10.2337/dci24-0094

2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol 2024;29(1):101133. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133.

3. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(9):851–61. https://doi.org/10.1016/S24681253(22)00165-0.

4. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol 2021; 75:284–291

5. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol 2021; 75:284–291

6. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, Dalkin S, Wright J, Valderas J, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. J Patient Rep Outcomes 2018;2(1):42. https://doi.org/10.1186/s41687-018-0061-6

7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and pre-vention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11–20.

8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guid-ance from the American Association for the Study of Liver Dis-eases. Hepatology 2018;67:328–357.

9. Selvaraj EA, Mozes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2021;75:770-785.

10. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. (2022) 16:537–45. doi: 10.1080/17474124.2022.2083605

12. Matthias AT, Fernandopulle AN, Seneviratne SL. Survey on knowledge of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among doctors in Sri Lanka: a multicenter study. BMC Res Notes 2018;11:556.

13. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689.

14. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet 2021;397:2212-2224.

15. Stan SI, Biciuşcă V, Clenciu D, Mitrea A, Boldeanu MV, Durand P, et al. Te thera-peutic mechanisms and beneficial effects of ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic revi ew. Med Pharm Rep. (2023) 97:12–25. doi: 10.15386/mpr-2629

16. Li B, Zhong P, Zhang X, Li C, Luan M, Chen Y, et al. CYP4A14-PPARα axis serves as a therapeutic target for ursodeoxycholic acid in ameliorating high-fat diet-induced MASLD. J Nutr Biochem. (2026) 147:110138. doi: 10.1016/j.jnutbio.2025.110138

17. Wang X, Liang G, Zhou Y, Ni B, Zhou X. Ameliorative effect and mechanism of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide-induced hepatocyte injury. Sci Rep. (2024)14:4446. doi: 10.1038/s41598-024-55043-3

18. Hwang JS, Lai TH, Kim DR. Targeting lipophagy in liver diseases: impact on oxidative stress and steatohepatitis. Antioxidants. (2025) 14:908. doi: 10.3390/antiox14080908

Сведения об авторах:

Низов Олег Николаевич, кандидат медицинских наук, врач отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: oleg_nic62@mail.ru;

Муминов Шухрат Манапович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: mshm22@mail.ru;

Хамидов Бахтияр Пулатович, кандидат медицинских наук, ординатор отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан; e-mail: bhamidov62@gmail.com;

Хакимов Анвар Баходирович, врач отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: anvarhakimov1981@gmail.com;

Худайназаров Дилшод Абдуллаевич, доктор философии (PhD) по медицине, заведующий отделением сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: dilmicro@gmail.ru;

Исломов Анзур Анварович, базовый докторант отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: islomovanzur999@gmail.com;

Ташходжаев Авазходжа Ахрор угли, ординатор отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: avazde12@gmail.com;

Давлатов Джахонгир Хамидович, врач-микрохирург приёмно-диагностического отделения Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: jahdav1979@gmail.com;

Алимухамедов Джахангир Джамалович, врач-ординатор отделения сосудистой хирургии с микрохирургией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: Djahongir999999@mail.ru.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ "ЦЕФИКСИМ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В АМБУЛАТОРНОМ ЗВЕНЕ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ УСТОЙЧИВОСТИ УРОПАТОГЕНОВ"

20 мая 2026 г., г. Алматы

Заседание совета экспертов было организовано ОО «Казахстанской Ассоциацией Урологов» 20 мая 2026 г. под председательством М.К. Алчинбаева (д.м.н., профессор, Академик НАН РК, заведующий кафедрой урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», главный внештатный уролог МЗ РК, Президент Казахстанской Ассоциации Урологов, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан).

В работе Совета приняли участие:

Н.С. Ахмадьяр (д.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана»),

Г.К. Амиров (главный внештатный уролог УЗ г. Алматы, ассистент кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», заведующий отделением урологии БСМП г. Алматы),

Ж.Н. Амиржанов (главный внештатный уролог Костанайской области, заведующий урологическим отделением Костанайской областной больницы),

Ч.Б. Байменов (к.м.н., главный внештатный уролог Туркестанской области, заведующий отделением урологии ГКП на ПХВ «Областная клиническая больница»),

М.Т. Батырбеков (к.м.н., кафедра урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

Уланбек Жанбырбекұлы (профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии НАО "Медицинский университет Астана"),

С.А. Жунусов (к.м.н., ассоциированный профессор НАО «МУК», заведующий отделением урологии Областной клинической больницы г. Караганда, главный внештатный уролог УЗ Карагандинской области),

Е.Ш. Исмолдаев (д.м.н., ассоциированный профессор кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

Г.А. Испосунова (ассоциированный профессор кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

Б.Г. Касымов (MD, MBA, заведующий отделением урологии Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан г. Астана),

Н.К. Куандыков (к.м.н., врач-уролог высшей категории, главный внештатный уролог УЗ ВКО),

О.М. Курмангалиев (д.м.н., профессор кафедры хирургии № 2 с урологией ЗКМУ им. Марата Оспанова, Член Европейской Ассоциации урологов),

Н.М. Мустапаева (к.м.н., ассоциированный профессор кафедры нефрологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, нефролог (детский) высшей категории),

А.Д. Нисанбаев (к.м.н., ассоциированный профессор кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

Д.И. Сенгирбаев (к.м.н., профессор кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

К.А. Султанбеков (к.м.н, доцент ЮКМА, Председатель ОО «Урологи Южного Казахстана»),

А.Ж. Суранчиев (к.м.н., доцент кафедры урологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»),

А.М. Шепетов (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»).

Приглашенные эксперты:

З.К. Гаджиева – д.м.н., руководитель отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю "Урология" ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, научный редактор журнала "Урология", заместитель исполнительного директора Российского общества урологов (РОУ)),

В.В. Рафальский - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, директор Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»),

С.В. Яковлев - д.м.н., профессор, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала РМАНПО г. Москва, член Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID).

Введение в проблему

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее значимых проблем современной медицины, что обусловлено как высокой распространенностью данного заболевания, так и наличием нерешенных вопросов, связанных с проведением рациональной антимикробной терапии (АМТ).

Согласно данным исследования Global Burden of Disease 2021 (GBD 2021), которое признано «золотым стандартом» в мировой эпидемиологии, абсолютные показатели свидетельствуют о существенном росте бремени ИМП. По оценкам, ежегодно в мире регистрируется более 150 миллионов случаев цистита. В 2021 году общее число новых случаев всех ИМП (включая цистит и пиелонефрит) составило 357,2 миллиона [1].

В многоцентровом исследовании с участием молодых женщин (средний возраст 19,2 года) из Российской Федерации, Республики Беларусь, Республики Казахстан и Кыргызской Республики установлено, что в течение года клинические симптомы, характерные для ИМП, развиваются у 17,8% обследованных, при этом в 50,6% случаев отмечается рецидивирующее течение инфекции [2].

Цели Экспертного совета

Стремительное нарастание антимикробной резистентности, усугубляемое глобальным кризисом в разработке новых системных противомикробных препаратов (ПМП), обусловливает острую необходимость в приоритетном создании и внедрении стратегий рациональной антибиотикотерапии [3]. Ключевая проблема – катастрофически малый объём разработок ПМП особенно для амбулаторного применения при сохраняющейся крайне высокой и неудовлетворённой клинической потребности. Из 27 препаратов, разрабатываемых против приоритетных патогенов ВОЗ, лишь единицы имеют пероральные формы. С 2017 года было одобрено всего 12 антибиотиков, причём 10 из них относятся к уже существующим классам, к которым у бактерий уже сформировались механизмы резистентности [4].

Поскольку количество новых антибиотиков, находящихся на стадии разработки, невелико, единственным способом замедлить развитие резистентности является разумное применение доступных антимикробных препаратов [5].

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Республики Казахстан цефиксима европейского производства – современного перорального цефалоспорина III поколения, обладающего активностью в отношении ключевых возбудителей инфекций мочевыводящих путей и благоприятным фармакокинетическим профилем, позволяющим создавать высокие тканевые концентрации в стенках мочевого пузыря, – открывает дополнительные терапевтические перспективы для практикующих специалистов в амбулаторном звене. Планируемое обновление клинических протоколов Министерства здравоохранения Республики Казахстан по лечению ИМП, на которые ориентирована медицинская практика, в сочетании с обозначенными вызовами, обусловило цель настоящего Экспертного совета.

Целью проведения Экспертного совета является определение места современного перорального цефалоспорина III поколения, цефиксима, в алгоритмах антибиотикотерапии ИМП у взрослых пациенток, в том числе беременных и детей, с учетом факторов риска антимикробной резистентности. Это позволит сформировать обоснованные рекомендации для его практического использования в повседневной амбулаторной клинической практике. По итогам работы на основании разработанных алгоритмов будет определено место включения цефиксима в клинические протоколы Республики Казахстан по лечению острого и рецидивирующего цистита, острого пиелонефрита, а также ИМП у беременных и детей.

Динамика потребления антибактериальных препаратов в Республике Казахстан и связанные с ней риски антимикробной устойчивости

Согласно данным международной аналитической базы IQVIA [6], в структуре потребления антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций в Республике Казахстан в 2025 году в амбулаторном звене лидирующие позиции занимали ципрофлоксацин (45%), левофлоксацин (12,4%) и нитрофурантоин (12,1%). При этом совокупное потребление антибиотиков к 2025 году снизилось на 18,1% на 1000 человек в год по сравнению с 2016 годом (табл. 1). Настораживает крайне высокое потребление ципрофлоксацина (10,6 млн суточных доз) с отчетливым многолетним трендом к повышению (график 1), а также других фторхинолонов, использование которых последние 10 лет в мире значительно ограничивается региональными министерствами здравоохранения в связи с высоким риском сопутствующего экологического ущерба.

Таблица 1 – **Потребление пероральных антибиотиков, применяемых в т.ч. в урологии в Республике Казахстан в 2016 и 2025 году в миллионах установленных (стандартных) суточных доз (DDD) на 1000 чел./год [6]**

Молекулы	2016 (абс.)	2016 (%)	2025 (абс.)	2025 (%)	2016 DDD на 1 тыс. чел./год	2025 DDD на 1 тыс. чел./год	Прирост (%)
CIPROFLOXACIN[1]	10,0	40,3%	10,6	45,0%	566,5	517,5	-8,6%
LEVOFLOXACIN[1]	1,2	5,0%	2,9	12,4%	70,3	142,6	102,7%
NITROFURANTOIN[2]	3,0	12,1%	2,9	12,1%	169,7	139,0	-18,1%
TRIMETHOPRIM*SULFAMETHOXAZOLE[1]	4,4	17,6%	2,3	9,8%	247,8	112,5	-54,6%
FURAZIDIN[2]	1,7	6,7%	1,8	7,8%	93,8	89,3	-4,7%
CEFIXIME[1]	0,3	1,1%	0,8	3,5%	16,0	40,7	154,7%
NORFLOXACIN[1]	1,3	5,1%	0,6	2,7%	71,7	30,6	-57,3%
NITROXOLINE[2]	1,4	5,5%	0,6	2,6%	77,7	30,4	-60,9%
OFLOXACIN[1]	0,6	2,3%	0,6	2,4%	32,7	27,9	-14,4%
FOSFOMYCIN[2]	0,1	0,3%	0,4	1,7%	4,9	19,2	289,1%
OTHER[1,2]	1,0	4,0%	0,0	0,0%	55,8	0,1	-99,8%
Общий итог	24,9	100,0%	23,6	100,0%	1 406,9	1 149,6	-18,3%

[1] - *препараты, используемые не только в урологии,*
[2] - *препараты, используемые только в урологии*

Значительно выросло потребление левофлоксацина – на 102,7%. Несмотря на снижение использования триметоприма сульфаметоксазола почти в два раза, его применение остается довольно значительным, особенно с учетом высокой резистентности к нему не только урологических, но и респираторных патогенов. Прирост цефиксима 154,7% за десять лет в абсолютном выражении составил всего чуть больше 0,5 млн суточных доз. В общей массе потребления антибиотиков (всего 3,5%) такой объем не может оказывать значительного влияния на рост резистентности патогенов (табл. 1). Этот тренд следует расценивать как клинически оправданную, хотя и недостаточно динамичную коррекцию структуры антибиотикотерапии. Убедительным аргументом служит сравнение с Российской Федерацией, где сформировалась более сбалансированная модель потребления: к 2025 году цефиксим занял одну из лидирующих позиций (21,2%), практически сравнявшись с левофлоксацином (22,4%) и опередив ципрофлоксацин (19,5%). Цефиксим в Российской Федерации используется чаще – 305,3 суточных дозы на 1000 человек в год, чем в Республике Казахстан – 40,7 суточных дозы на 1000 человек в год (табл. 2).

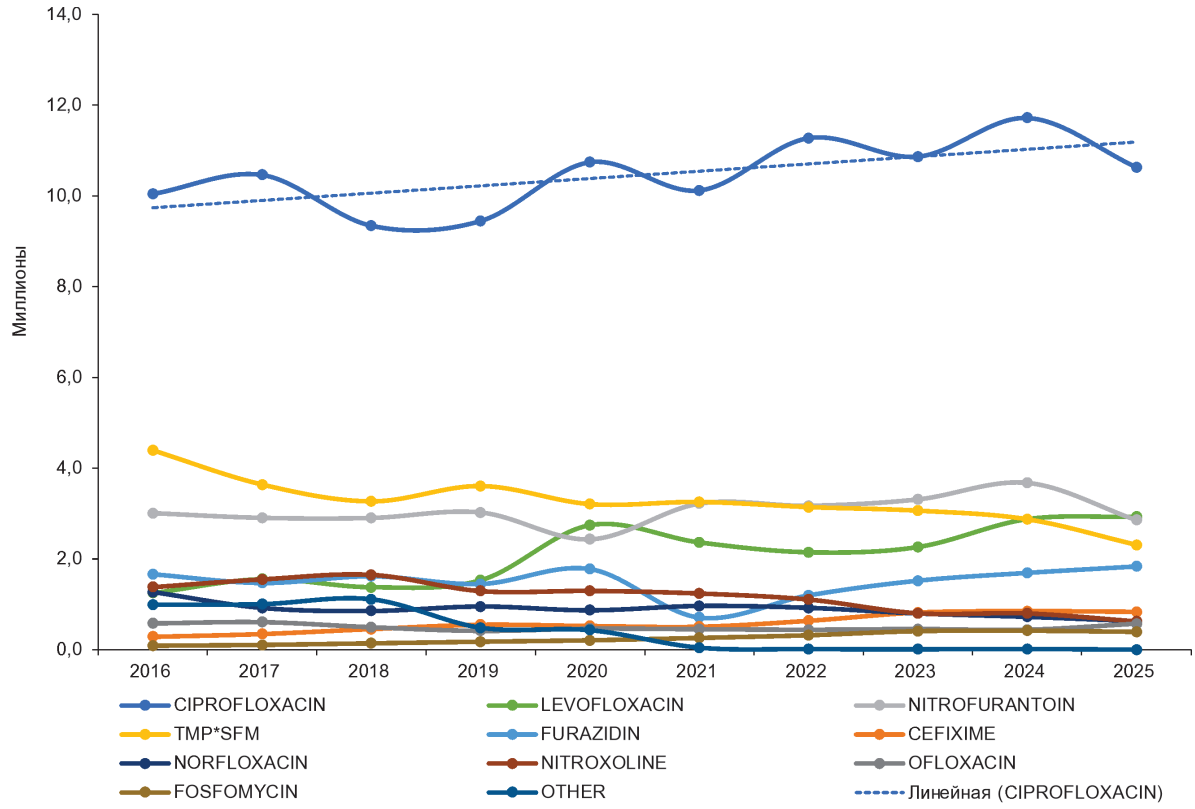


График 1. Десятилетняя динамика потребления пероральных антибиотиков, применяемых в урологии в Республике Казахстан с 2016 по 2025 год в миллионах установленных (стандартных) суточных доз (DDD) [6]

Нельзя не отметить значительное снижение потребления старых молекул фторхинолов – ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина, использование которых сократилось за 10 лет на 29,8%, 38,7% и 85,8% соответственно, как результат планомерного замещения данной группы антибиотиков при лечении локализованных ИМП (табл. 2, график 2).

Несмотря на то, что номинальное потребление фторхинолонов в Казахстане и РФ практически одинаково – 718,6 и 713,6 DDD на 1000 человек в год соответственно, доли данной группы в структуре препаратов, назначаемых при ИМП, значительно отличаются – 62,5% и 46,5% соответственно (табл. 3). Это создаёт очень высокие риски селекции резистентных к фторхинолонам штаммов уропатогенов.

Таблица 2 – **Потребление пероральных антибиотиков, применяемых в т.ч. в урологии в РФ в 2016 и 2025 году в миллионах установленных (стандартных) суточных доз (DDD) на 1000 чел./год [6]**

Молекулы	2016 (абс.)	2016 (%)	2025 (абс.)	2025 (%)	2016 DDD на 1 тыс. чел./год	2025 DDD на 1 тыс. чел./год	Прирост (%)
LEVOFLOXACIN[1]	24,2	11,9%	46,5	22,4%	166,2	323,1	94,4%
CEFIXIME[1]	13,5	6,6%	44,0	21,2%	92,7	305,3	229,4%
CIPROFLOXACIN[1]	58,4	28,6%	40,5	19,5%	400,6	281,4	-29,8%
NITROFURANTOIN[2]	22,7	11,1%	28,9	13,9%	155,6	200,8	29,1%
NORFLOXACIN[1]	24,7	12,1%	15,0	7,2%	169,6	103,9	-38,7%
FURAZIDIN[2]	10,7	5,3%	11,3	5,5%	73,7	78,7	6,9%
FOSFOMYCIN[2]	2,3	1,1%	7,5	3,6%	15,7	51,8	229,1%
TRIMETHOPRIM*SULFAMETHOXAZOLE[1]	21,7	10,6%	6,6	3,2%	149,2	45,8	-69,3%

Таблица 2 (продолжение)

Молекулы	2016 (абс.)	2016 (%)	2025 (абс.)	2025 (%)	2016 DDD на 1 тыс. чел./год	2025 DDD на 1 тыс. чел./год	Прирост (%)
NITROXOLINE[2]	10,0	4,9%	5,3	2,5%	68,4	36,5	-46,6%
OFLOXACIN[1]	5,4	2,6%	0,8	0,4%	37,0	5,2	-85,8%
OTHER[1,2]	10,7	5,2%	1,1	0,6%	73,5	7,9	-89,2%
Общий итог	204,4	100,0%	207,4	100,0%	1 402,1	1 440,5	2,7%

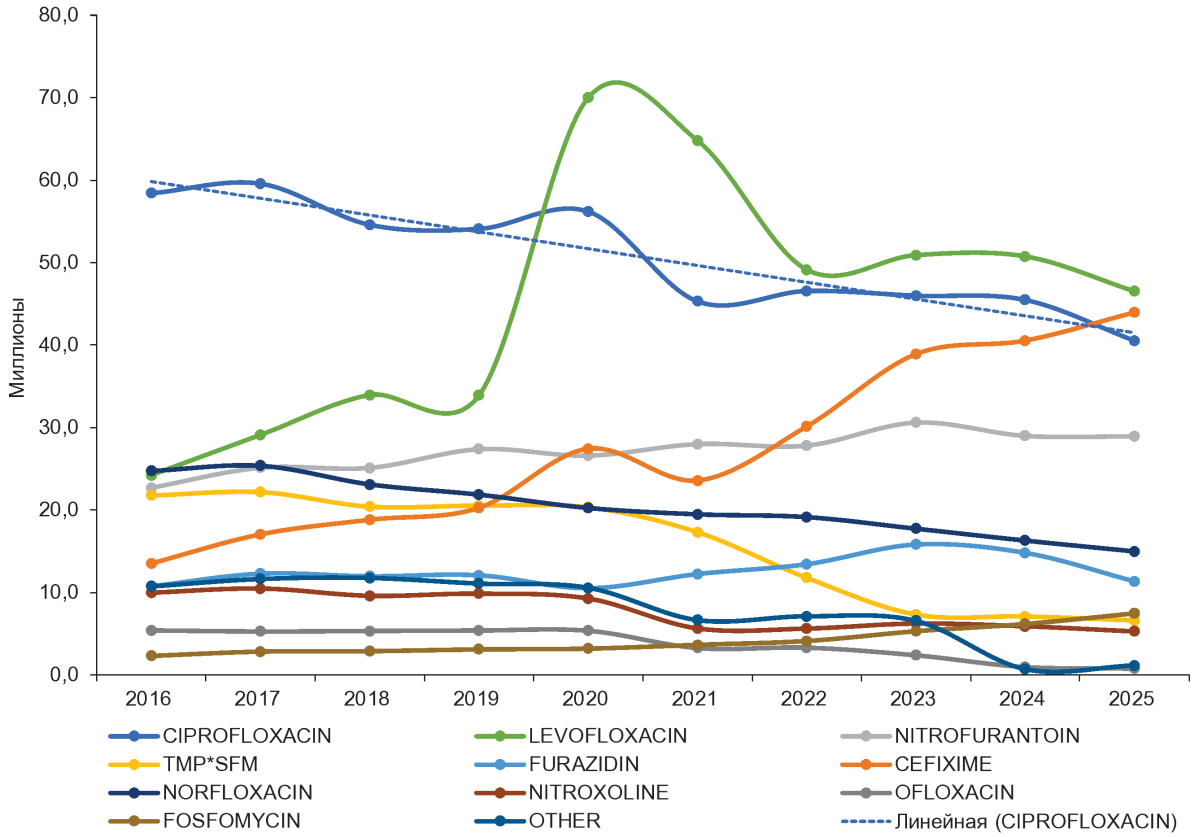


График 2. Десятилетняя динамика потребления пероральных антибиотиков, применяемых в урологии в РФ с 2016 по 2025 год в миллионах установленных (стандартных) суточных доз (DDD) [6]

Таблица 3 – **Сравнительная характеристика структуры потребления пероральных антибиотиков, применяемых в урологии, в Республике Казахстан и Российской Федерации в 2025 году (%, DDD на 1000 чел./год)**

Молекулы	2025 (%)		2025 DDD на 1 тыс. чел./год	
	KZ	RU	KZ	RU
FLUOROQUINOLONES	62,5%	49,5%	718,6	713,6
CIPROFLOXACIN	45,0%	19,5%	517,5	281,4
LEVOFLOXACIN	12,4%	22,4%	142,6	323,1
NORFLOXACIN	2,7%	7,2%	30,6	103,9
OFLOXACIN	2,4%	0,4%	27,9	5,2
URINARY ANTISEPTICS	24,2%	25,5%	277,8	367,9
NITROFURANTOIN	12,1%	13,9%	139,0	200,8
FURAZIDIN	7,8%	5,5%	89,3	78,7
NITROXOLINE	2,6%	2,5%	30,4	36,5
FOSFOMYCIN	1,7%	3,6%	19,2	51,8
TRIMETHOPRIM*SULFAMETHOXAZOLE	9,8%	3,2%	112,5	45,8
CEFIXIME	3,5%	21,2%	40,7	305,3
OTHER	0,0%	0,6%	0,1	7,9
Общий итог	100,0%	100,0%	1 149,6	1 440,5

Таким образом, увеличение доли цефиксима в Республике Казахстан – это позитивный, но явно недостаточный тренд. При этом опыт Российской Федерации, где доля цефиксима к 2025 году возросла до 21,2% (305,3 DDD на 1000 чел./год) при одновременном снижении потребления ципрофлоксацина и норфлоксацина, убедительно

демонстрирует соответствие общемировому тренду на сокращение применения фторхинолонов при локализованных инфекциях. В Казахстане существуют все предпосылки и возможности для увеличения использования цефиксима при ИМП, в том числе с целью замещения фторхинолонов при лечении циститов и пиелонефритов.

Проблема антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в мире, Республике Казахстан и РФ

Безусловная польза от применения антибиотиков при лечении ИМП не вызывает сомнений. Однако избыточное и порой необоснованное использование данных препаратов привело к росту антибиотикорезистентности среди уропатогенной микрофлоры, что представляет собой значительную угрозу для общественного здравоохранения [7]. Важно отметить, что при всей внешней очевидности и доступности для интерпретации данных о чувствительности уропатогенов их использование в целях выбора рациональной АМТ сопровождается рядом тонкостей, которые могут значительно искажать объективную оценку [8].

При этом определяющее значение для выбора этиотропной терапии имеют локальные данные о распространенности антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей [9].

В рамках многоцентрового международного проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2018» [10] проведена оценка антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) на территориях Российской Федерации, Республики Беларусь и Республики Казахстан. В период 2017-2018 гг. в 34 центрах 26 городов указанных стран было проанализировано 1260 штаммов микроорганизмов, выделенных от детей и взрослых обоего пола всех возрастных групп с острыми и рецидивирующими внебольничными ИМП, включая беременных с бессимптомной бактериурией. Из общего числа изолятов 1124 (89,2%) принадлежали к семейству *Enterobacterales*. Доля энтеробактерий составила 88,9% в субпопуляции взрослых, 89,3% – среди беременных и 91,4% – у детей и подростков до 18 лет. Наиболее часто выявляемыми видами являлись *Escherichia coli* (69,4; 73,6 и 77,1% соответственно) и *Klebsiella pneumoniae* (11,5; 10,4 и 7,1% соответственно).

В таблице 4 представлены данные о чувствительности изолятов *E. coli,* выделенных у взрослых пациентов с неосложненными внебольничными ИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан в 2017-2018 гг.

Таблица 4 – **Чувствительность изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с неосложненными внебольничными ИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан в 2017-2018 гг. [10]**

Антибиотик	% изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	МПК50	МПК90
Амоксициллин-клавуланат	75,3	–	24,7	8	256
Ампициллин	47,3	–	52,7	128	256
Нитрофурантоин	99,1	–	0,9	16	32
Триметоприм-сульфаметоксазол	67,0	–	33,0	0,125	256
Фосфомицин	96,9	–	3,1	1	8
Цефиксим	83,0	–	17,0	0,25	16
Цефотаксим	83,0	0,4	16,5	0,125	256
Ципрофлоксацин	71,4	1,8	26,8	0,03	32
Эртапенем	98,7	–	1,3	0,008	0,03

Установлено, что уровень чувствительности *E. coli* к ряду антимикробных препаратов различался в зависимости от формы инфекции. При неосложненных ИМП (n=224) среди пероральных препаратов высокая чувствительность наблюдалась к нитрофурантоину (99,1%), фосфомицину (96,9%). Особого внимания заслуживает высокая чувствительность уропатогенов к цефиксиму: при неосложненных ИМП чувствительность составила 83,0% [10].

Напротив, чувствительность к фторхинолонам (ципрофлоксацину) оказалась низкой: при неосложненных ИМП доля чувствительных изолятов составила 71,4%, при осложненных – лишь 53,8% (p=0,0001). Доля резистентных штаммов достигла 26,8% и 44,9% соответственно. Полученные показатели существенно ниже результатов, зафиксированных семью годами ранее (чувствительность *E. coli* к ципрофлоксацину у взрослых пациентов с неосложненными ИМП составляла 79,9% в исследовании «Дармис» 2010-2011 гг.) [11], что свидетельствует о нарастании резистентности *E. coli* к данной группе антибиотиков.

Согласно отчёту Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам и их применением (GLASS) ВОЗ (2025), в котором обобщены данные 104 стран за 2023 год, полученные результаты подтверждают и углубляют выводы ранее выполненных региональных исследований. Установлено, что резистентность уропатогенных штаммов к фторхинолонам достигла критического уровня: глобальная частота устойчивости *E. coli* составила 39,4%. Данный факт делает эмпирическую терапию инфекций мочевыводящих путей (ИМП) фторхинолонами клинически необоснованной в отсутствие данных о чувствительности выделенного возбудителя [12].

Чувствительность штаммов *Escherichia coli*, выделенных у небеременных пациенток с острым локализованным циститом и с обострением рецидивирующего цистита в рамках исследования ДАРМИС-2018 на территории Российской Федерации, представлена соответственно на рисунке 1 и рисунке 2. Согласно полученным данным, чувствительность *E. coli* к цефиксиму у небеременных пациенток с острым локализованным циститом

составила 90,9 %, а при обострении рецидивирующего цистита – 87,7 % [13].

В европейском исследовании, проведенном в Бельгии, Германии и Испании [14], было выделено 1190 штаммов энтеробактерий (*E. coli* – 45,2% (n = 538), *K. pneumoniae* – 16,5% (n = 196), *K. oxytoca* – 3,8% (n = 45) и *P. mirabilis* – 19,7% (n = 234)), ответственных за развитие внебольничных ИМП. Чувствительность указанных возбудителей к цефиксиму составила 90,9-100%, при этом частота продукции БЛРС основным возбудителем (*E. coli*) оказалась на уровне 7,1%. На этом, в общем благоприятном фоне чувствительности к ЦС III поколения, резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину составила уже 23,4%. Следует отметить и показанную в данном исследовании относительно высокую резистентность некоторых изолятов к фосфомицину. Так, среди возбудителей, представляющих суммарно ~ 40% общей структуры, более 30% штаммов *Klebsiella spp.* и 26,1% штаммов *P. mirabilis* были устойчивы к данному препарату.

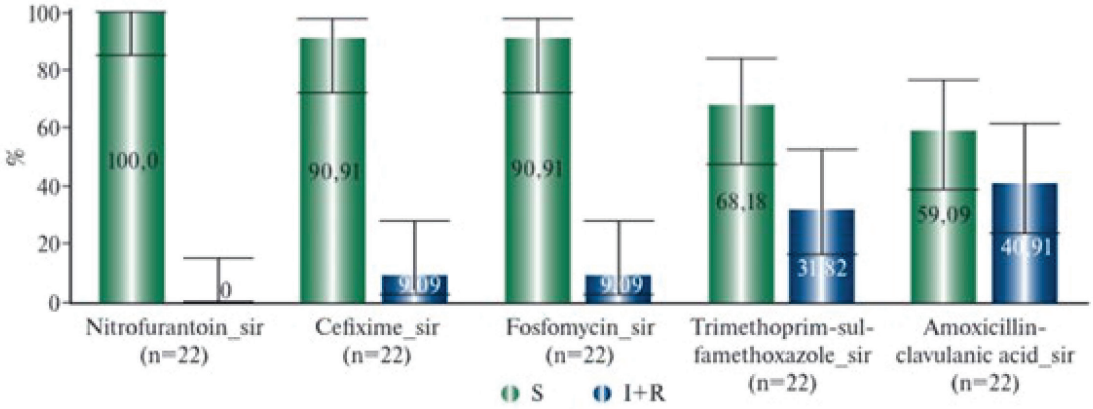


Рисунок 1. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у небеременных пациенток с острым неосложненным циститом в 2017-2018 гг.

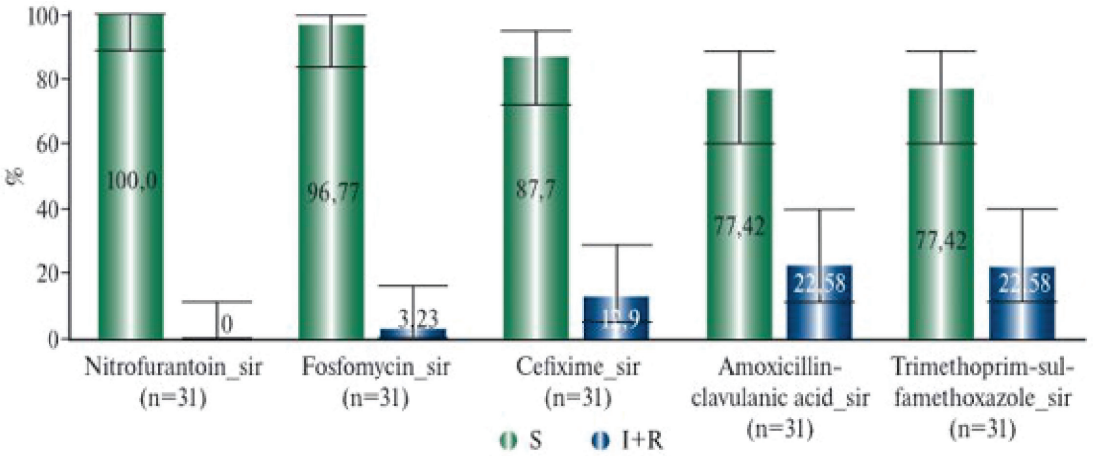


Рисунок 2. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у небеременных пациенток с обострением рецидивирующего цистита в 2017-2018 гг.

Если рассматривать чувствительность не только кишечной палочки, но и других часто выявляемых возбудителей ИМП, то в соответствии с данными Kresken и соавт. чувствительность уропатогенов к наиболее часто используемым антибиотикам выглядит следующим образом (табл. 5) [14].

Таблица 5 – **Чувствительность четырех основных возбудителей амбулаторных ИМП в трех европейских странах, Kresken и соавт., 2016 [14]**

Возбудитель (его доля), количество штаммов (n)	*E. coli* (53,1%) n=538	*P. mirabilis* (23,1%) n=234	*K.pneumoniae* (19,3%) n=196	*K.oxytoca* (4,5%) n=45
Цефиксим	90,9 %	97,9 %	94,4 %	100 %
Ципрофлоксацин	76,4 %	72,6 %	91,8 %	95,6 %
Амоксициллина клавуланат	71,9 %	85 %	82,1 %	82,2 %
Фосфомицин	98,7 %	73,9 %	66,8 %	68,9 %

– чувствительность 90% и более
– чувствительность 80-89,9%
– чувствительность менее 80%

Данные Kresken и соавт. свидетельствуют о том, что в качестве препарата эмпирической терапии цефиксим имеет определенные преимущества, так как все основные возбудители амбулаторных ИМП имеют к нему высокую (≥90%) чувствительность.

К сходному выводу пришли Bader MS и соавт., 2020 [15]. Авторы продемонстрировали, что цефалоспорины III поколения для перорального приема, такие как цефиксим, по-прежнему относятся к наиболее эффективным антимикробным агентам против *E. coli*, но при этом могут быть использованы как эмпирическая или направленная терапия локализованного цистита, вызванного не только *E. coli*, но и клебсиеллой или протеем. Данное положение нашло свое отражение в Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цистит у женщин» (2024), согласно которым цефиксим при данной нозологии рекомендован как препарат выбора в случаях, когда цистит вызван энтеробактериями, отличными от *E. coli* (*Klebsiella spp., Proteus spp.*) [16].

Данные о чувствительности уропатогенов критически значимы для терапии ИМП, однако существуют случаи, когда результаты *in vitro* приводят к переоценке клинической эффективности антибиотиков, что наиболее показательно на примере фосфомицина. Первые исследования, проведенные до середины 1970-х гг. по изучению активности препарата в отношении грамотрицательных бактерий, установили умеренную активность фосфомицина в отношении основных уропатогенов, в первую очередь *E. coli* ($МПК_{90}$ – 32-64 мкг/мл), при этом частота выделения резистентных штаммов *E. coli* при ИМП достигала 10-12% [17].

«Поворотным моментом» в истории изучения фосфомицина стало наблюдение, показавшее, что добавление глюкозо-6-фосфата (Г6Ф) в питательную среду или в состав диска для определения чувствительности приводит к снижению МПК фосфомицина (т.е. повышению его активности *in vitro*) в несколько десятков раз. Например, для штаммов *E. coli* отмечено снижение МПК фосфомицина в 16-64 раза [17].

Исходя из оценки объема распределения фосфомицина, который составляет 0,1–0,15 л/кг, можно заключить, что препарат практически не проникает в клетки [18]. Этот вывод подтверждается низкой активностью фосфомицина в отношении патогенов, проникших глубоко в ткани мочевыводящих путей [19]. Следовательно, отсутствуют теоретические предпосылки для определения чувствительности бактерий к фосфомицину с добавлением Г6Ф. Определение чувствительности с использованием мочи, а не питательной среды, приводит к повышению $МПК_{90}$ фосфомицина, т.е. к снижению чувствительности: для *E. coli* — в 13 раз (с 12,3 мг/л до >162 мг/л), а для *Klebsiella spp.* — в 3 раза (с 46,5 мг/л до >162 мг/л).

Крайне важно, что описанные выше особенности определения чувствительности фосфомицина *in vitro* ($Г6Ф^-$: $МПК_{90}$ = 128 мг/л; $Г6Ф^+$: $МПК_{90}$ = 8 мг/л) имеют непосредственное значение для клинической практики. Это обусловлено тем, что, согласно данным текущих микробиологических исследований, резистентность к фосфомицину оценивается как низкая – от 0 до 10% [9, 11], в то время как клиническая эффективность фосфомицина на протяжении практически 30 лет – от регистрационных исследований [20] до современных сравнительных испытаний [21, 22] – не превышает 50-60%.

Таким образом, согласно представленным данным по чувствительности возбудителей внебольничных ИМП в мире, Республике Казахстан и Российской Федерации, для эмпирической терапии у женщин препаратами выбора остаются нитрофурантоин, фосфомицин и цефиксим. Учитывая рост доли возбудителей ИМП, отличных от *Escherichia coli*, цефиксим, обладающий достаточно высокой активностью в отношении всех четырёх основных уропатогенов, выделяется широтой спектра действия. В случае применения фосфомицина необходимо учитывать ограничения лабораторных методов оценки чувствительности, а также принимать во внимание расхождение между результатами *in vitro,* микробиологической и, как следствие, клинической эффективностью *in vivo.* Следует также отметить, что эмпирическое применение фторхинолонов при ИМП становится клинически необоснованным без предварительного подтверждения чувствительности возбудителя в связи с глобальным ростом резистентности, включая Российскую Федерацию и Республику Казахстан.

Терапия острых и рецидивирующих циститов, пиелонефритов

Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острого и рецидивирующего цистита. Антибиотикотерапия при ИМП в большинстве случаев выступает обязательным компонентом лечебного процесса, при этом выбор конкретного противомикробного препарата определяется рядом факторов, включающих клиническую и микробиологическую эффективность, профиль переносимости, безопасность, комплаенс и др.

В современных научных публикациях отечественных и зарубежных авторов также в качестве одного из ключевых критериев выбора антибактериального препарата для терапии инфекций мочевыводящих путей (ИМП) наряду с уровнем антибиотикорезистентности предполагаемого или верифицированного уропатогена рассматривается способность антибиотика создавать высокие тканевые концентрации. Данный параметр напрямую коррелирует со снижением риска развития рецидивов заболевания. Действительно, результаты ряда исследований [23, 24] свидетельствуют о том, что уропатогенные штаммы *Escherichia coli* в определенных условиях способны проникать вглубь слизистой мочевого пузыря с формированием покоящихся внутриклеточных резервуаров (quiescent intracellular reservoirs, QIRs). Указанные структуры сохраняют жизнеспособность на протяжении нескольких месяцев и могут реактивироваться при благоприятных условиях, инициируя тем самым рецидив ИМП.

Клиническая верификация наличия подобных внутриклеточных резервуаров у пациентов в настоящее время невозможна. Тем не менее, согласно результатам исследований [25] применение системных антибиотиков, характеризующихся высокими тканевыми концентрациями (в частности, в слизистой мочевого пузыря), достоверно снижает частоту рецидивов острого цистита – с 36,6% до 11,1%. В этом контексте более широкое использование цефиксима при остром цистите с факторами риска рецидивирования и непосредственно рецидивирующем остром цистите представляется более оправданным, чем применение фосфомицина или препаратов нитрофуранового ряда.

Результаты крупного когортного ретроспективного исследования, проведенного в США в 2024 г. [26], служат одним из подтверждений того, что неспособность

некоторых несистемных антибактериальных препаратов (в частности, фосфомицина) создавать адекватные тканевые концентрации может быть значимым фактором, влияющим на клинических успех терапии. В указанной работе анализировалась частота неудач эмпирической пероральной антибиотикотерапии у женщин с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, а также оценивались сопряженные с этим факторы риска.

Согласно полученным данным, среди 376 004 пациенток с ИМП неэффективность лечения была зарегистрирована в 62 873 случаях (16,7%). Наиболее высокая частота терапевтических неудач наблюдалась у пациенток, имевших в анамнезе три и более предшествующих назначения антимикробных препаратов (33,9%), а также у получавших фосфомицин (30,1%). Таким образом, значимыми предикторами неэффективности лечения неосложненных ИМП признаны: наличие трех и более предшествующих курсов антибиотикотерапии в анамнезе (скорректированный относительный риск [95% ДИ]: 1,60 [1,56-1,64]) и применение фосфомицина (скорректированный относительный риск [95% ДИ]: 1,60 [1,38-1,86]) [26].

В данном контексте, строгие ограничения, налагаемые на применение фторхинолонов (целого класса системных антибиотиков) при неосложненных ИМП, формируют значимую, но безвыходную потерю для терапевтического арсенала, которая проистекает из трех основных актуальных параметров указанных препаратов. Во-первых, на протяжении последних 20 лет наблюдается рост популяционной устойчивости грамотрицательных возбудителей, относящихся к возбудителям ИМП, ко всем фторхинолонам до 30% и выше. Во-вторых, хорошо описана способность фторхинолонов вызывать неблагоприятные экологические эффекты, в частности быструю селекцию устойчивых уропатогенов. В-третьих, использование фторхинолонов ассоциируется с довольно высокой частотой нежелательных реакций (кардиотоксичность, нейротоксичность, периферическая полинейропатия, гепатотоксичность и др.). Это способствовало формированию позиции о необходимости ограничения применения данного класса препаратов в амбулаторных условиях [27]. В соответствии с рекомендациями FDA, при лечении острого бактериального синусита (ОБС), острого бактериального обострения хронического бронхита (ОБХБ) и неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) следует учитывать, что потенциальные серьезные нежелательные явления, ассоциированные с фторхинолонами, в большинстве случаев превышают ожидаемую клиническую пользу у пациентов, располагающих альтернативными терапевтическими подходами. Таким образом, назначение фторхинолонов при указанных нозологиях оправдано исключительно при отсутствии у пациента других возможных вариантов лечения [28].

Таким образом, первоочередное назначение цефиксима как препарата с системным действием, способностью накапливаться в слизистой мочевого пузыря и имеющим достаточную *in vitro* активность в отношении основных уропатогенов, обладающим при этом благоприятным профилем безопасности и переносимости, представляется целесообразным при персистенции возбудителя при остром и рецидивирующем цистите, когда есть признаки недостаточной эффективности исходной терапии, а также при первичном обращении по поводу острого цистита в следующих ситуациях:

– при позднем обращении, когда выше вероятность инвазии возбудителей вглубь слизистой (где концентрация и, соответственно, эффективность нитрофуранов и фосфомицина может быть ниже);

– у пациенток с эпизодами самолечения в анамнезе;

– при наличии в анамнезе острых пиелонефритов;

– при остром цистите, протекающем с гематурией.

– при наличии у пациента факторов риска развития рецидивов или наличии информации о предшествующем или текущем выделении не-*E.coli* уропатогенов (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*).

Следует также отметить, что в крупных метаанализах доказана эффективность и безопасность применения цефиксима как в пероральном долечивании после в/в применения цефтриаксона (ступенчатая терапия), так и в качестве его полной замены (пероральная монотерапия) при лечении пиелонефритов у взрослых и детей [29, 30]. В метаанализе 23 рандомизированных клинических исследований (n=3295) не выявлено различий между пероральной, ступенчатой и парентеральной антибиотикотерапией при курсе 10-14 суток, при этом назначение цефиксима обеспечивало санацию мочи и эрадикацию E. coli в течение 24 часов [29]. На основании этих данных пероральная форма цефиксима признана адекватной для лечения острого неосложненного пиелонефрита у детей. Аналогичные результаты получены в метаанализе 15 РКИ (n=1743) при тяжёлых инфекциях мочевыводящих путей у детей и взрослых: различий между ступенчатой, парентеральной и пероральной схемами антибиотикотерапии не обнаружено [30].

Международные, Евразийские, Российские КР и Клинические протоколы РК по лечению ИМП

Согласно ведущим мировым клиническим рекомендациям по версии Американской урологической ассоциации (AUA) и Европейской ассоциации урологов (EAU) (2026), современный подход к лечению цистита у женщин претерпел значительную эволюцию. Главным драйвером изменений естественно является рост антибиотикорезистентности и выявление негативных последствий от селекции полирезистентных штаммов, ассоциированных с нерациональным назначением антибиотиков. Эволюция подходов к лечению цистита у женщин демонстрирует закономерный переход от концепции ВОЗ AWaRe (Access, Watch, Reserve) [31], классифицирующей антибиотики по принципу доступности и приоритетности выбора, к более широкой и стратегически ориентированной парадигме управления AMT – Stewardship (Antimicrobial Stewardship, AMS) [32]. Если классификация AWaRe решает задачу выбора антимикробного препарата в соответствии только с уровнем резистентности, то AMS предполагает комплексную систему мер, включающих не только рациональный выбор антибиотика, но и принятие клинического решения о выборе ПМП для конкретного пациента, оптимальной длительности терапии, режима дозирования, внедрения диагностических алгоритмов, а также образовательные программы для врачей и пациентов, что в общем отражает «пациент-ориентированный» подход к терапии. Гармонизация национального протокола РК с принципами AMS позволит не только поддерживать клиническую эффективность терапии, но и сдерживать рост антибиотикорезистентности в популяции, обеспечивая долгосрочную устойчивость системы здравоохранения.

Современные подходы к антибиотикотерапии цистита у женщин, согласно обновленному руководству Европейской ассоциации урологов (EAU, 2026) [33] демонстрируют устойчивый тренд в сторону персона-

лизированного подхода к терапии. Ключевым изменением является категорический отказ от эмпирического применения фторхинолонов и аминопенициллинов ввиду высокого уровня резистентности уропатогенной *Escherichia coli* и документированного «сопутствующего ущерба» (collateral damage) для микробиоты. Препаратами первой линии признаны фосфомицина трометамол, макрокристаллический нитрофурантоин, пивмециллинам и нитроксолин. Нитроксолин в настоящее время утратил клиническую значимость при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в РФ, что подтверждается данными исследований: уровень резистентности к нему среди штаммов *Escherichia coli* достигает 94,1% [34] Пероральные цефалоспорины III поколения сохраняют свое значение в качестве эффективной и клинически доказанной альтернативы для лечения цистита. Документированная в исследованиях активность цефиксима в отношении большинства уропатогенов [11, 14], включая штаммы *E. coli* с умеренным уровнем резистентности к другим классам антибиотиков, высокие концентрации, достигаемые в мочевыводящих путях, и удобный режим дозирования (однократный прием) делают этот препарат привлекательным вариантом для эмпирической терапии в различных клинических ситуациях. Цефалоспорины III поколения в контексте рекомендаций Европейской ассоциации урологов представляют собой надежный альтернативный вариант: они показаны при непереносимости или отсутствии доступности препаратов первого ряда, а также в случае документированной чувствительности возбудителя к данному классу антибиотиков. Такой подход позволяет сохранить высокую клиническую эффективность цефалоспоринов, продлевая срок их использования в лечении инфекций мочевыводящих путей.

Согласно обновленному руководству Европейской ассоциации урологов (EAU, 2026) фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными противомикробными препаратами, которые можно рекомендовать для эмпирического перорального лечения пиелонефрита [33]. Другие препараты, такие как нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллинам, следует избегать, поскольку данных об их эффективности недостаточно.

Хотя клинические рекомендации «Цистит у женщин» 2024 г. РФ [16] также указывают цефиксим в качестве альтернативной терапии острого неосложненного цистита, область его применения у этих пациенток значительно шире, чем может показаться на первый взгляд. Так, как говорилось ранее, первоочередное назначение цефиксима как системного антибиотика, способного создавать высокие концентрации в слизистой оболочке мочевого пузыря, является целесообразным при рецидивирующем неосложнённом остром цистите (особенно при признаках неэффективности предшествующей терапии или персистенции возбудителя по данным посева мочи), а также при первичном эпизоде острого цистита, связанным с поздним обращением пациентки, наличием в анамнезе самолечения, эпизодов острого пиелонефрита или гематурией.

Особого внимания заслуживают Евразийские клинические рекомендации 2016 года «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике», разработанные при участии казахстанских экспертов. Данный документ уже на момент публикации фиксировал рост резистентности уропатогенной *Escherichia coli* к фторхинолонам и обосновывал целесообразность их исключения из эмпирической терапии неосложненного цистита, позиционируя в качестве средств первого выбора цефиксим, нитрофураны и фосфомицина трометамол. Кроме того, в рекомендациях указывалось на отсутствие доказательной базы для применения нитроксолина и нефторированных хинолонов при данном заболевании.

Клинический протокол Республики Казахстан 2017 года «Цистит и уретрит», сохраняя преемственность с международными рекомендациями EAU 2015 года, базируется на данных, которые частично утратили актуальность в контексте динамики антибиотикорезистентности и эволюции клинических подходов. В связи с этим представляется своевременным рассмотреть следующие направления актуализации национального протокола.

Основные рекомендации по вносимым изменениям в Клинический протокол РК представлены ниже:

1. Пересмотреть место фторхинолонов в алгоритмах эмпирической терапии, ограничив их применение ситуациями документированной чувствительности возбудителя или отсутствием альтернатив, что согласуется с позицией Евразийских рекомендаций 2016 года и обновленными российскими клиническими рекомендациями 2024-2025 годов.

2. Пересмотреть место амоксициллина-клавуланата, в связи с тем, что уровень резистентности *Escherichia coli* к ко-амоксиклаву в большинстве регионов мира, включая страны Евразийского региона, устойчиво превышает пороговое значение (рекомендуемый IDSA порог чувствительности <80% для эмпирического применения), что делает его клинически неоправданным выбором для альтернативной терапии.

3. Включить цефиксим (пероральный цефалоспорин III поколения) в перечень препаратов для стартовой эмпирической терапии цистита наряду с фосфомицином и нитрофурантоином. Данная рекомендация базируется на нескольких ключевых преимуществах. Цефиксим сохраняет клинически значимую активность в отношении большинства уропатогенов согласно данным, включающим локальные исследования в Республике Казахстан. Препарат характеризуется благоприятной фармакокинетикой, обладая способностью создавать высокие терапевтические концентрации в тканях мочевыводящих путей, что обеспечивает его клиническую эффективность и противорецидивную активность. Удобный режим дозирования (400 мг 1 раз в сутки) способствует высокой приверженности пациентов терапии. Накопленный опыт применения цефиксима при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, в том числе отраженный в Евразийских клинических рекомендациях 2016 года и ряде зарубежных протоколов, подтверждает целесообразность его использования в стартовых схемах. Включение цефиксима расширит арсенал средств эмпирической терапии, позволяя сохранять принципы рационального использования антибиотиков и минимизировать селективное давление на уропатогенную флору.

4. Рекомендуется закрепить в протоколе короткие (5-7 дневные) курсы антибиотикотерапии для неосложненных форм цистита, исключив 14-дневные схемы, за исключением особых клинических ситуаций.

Рекомендованные структуры антибиотикотерапии острого цистита и пиелонефрита в амбулаторных условиях представлены в таблице 6 и таблице 7 соответственно.

Таблица 6 – **Антибактериальная терапия острого бактериального цистита в амбулаторных условиях**

Препараты выбора	
Острый цистит	Цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в сутки — 5-7 дней Фосфомицина трометамол 3,0 г внутрь однократно Фуразидин 100 мг внутрь 3 раза в сутки — 5 дней Нитрофурантоин 100 мг внутрь 4 раза в сутки — 5 дней
Рецидивирующий цистит	Цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в сутки — 5-7 дней
Альтернативные препараты	
Только при выявлении возбудителя *Enterococcus spp.* и невозможности использования препаратов выбора	Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг внутрь 3 раза в сутки – 5 дней

При цистите фторхинолон следует использовать только в том случае, если использование других антибактериальных средств, обычно рекомендуемых для лечения этих инфекций, считается нецелесообразным.

Таблица 7 – **Антибактериальная терапия при остром пиелонефрите нетяжелого течения**

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения	УД -
Лекарственное средство выбора (фторхинолоны являются препаратом выбора только при известной региональной резистентности возбудителя к нему менее 10% и отсутствии противопоказаний)			
Препараты выбора			
Цефалоспорины III поколения	Цефиксим Цефподоксим	400 мг внутрь 1 р/с, 10–14 дней 200 мг внутрь 2 р/с, 10–14 дней	УД-А УД-В
Фторхинолоны	Левофлоксацин Ципрофлоксацин	750 мг внутрь 1р\с, 5 дней 500-750 мг внутрь 2 р/с, 7 дней	УД-А УД-А
Альтернативные препараты (только при подтвержденной чувствительности)			
Защищенные аминопенициллины	Амоксициллин/клавуланат	500/125 мг внутрь 3 р/с, 10–14 дней	УД-В

Гармонизация обновленных клинических протоколов Республики Казахстан «Цистит и уретрит» и «Острый пиелонефрит» с указанными подходами позволит сохранить высокую клиническую эффективность терапии, скорректировать рост антибиотикорезистентности и обеспечить соответствие национальных стандартов актуальным международным трендам.

Антибиотикотерапия ИМП у детей

Инфекции мочевыводящих путей остаются одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций у детей, являясь частой причиной госпитализации [35]. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте частоты ИМП в детской популяции, причем у детей первых трех лет жизни данное заболевание встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [36].

Ведущим этиологическим агентом ИМП у детей остается *Escherichia coli,* частота выделения которой достигает 77,1% [10]. Однако спектр возбудителей не ограничивается кишечной палочкой. Другими значимыми патогенами являются *Klebsiella pneumoniae* (7,1%), *Proteus mirabilis* (2,7%), а также стафилококки и энтерококки. У детей первых лет жизни чаще встречаются *Enterobacter u Pseudomonas*, что ассоциируется с более высоким риском развития уросепсиса по сравнению со взрослыми [37].

Ключевой проблемой эмпирической терапии ИМП у детей является нарастающая *резистентность E. coli* к традиционным антимикробным препаратам (АМП). Согласно данным исследования «ДАРМИС-2018» с участием 140 изолятов, выделенных на территории Российской Федерации, Республики Беларусь и Республике Казахстан в 2017-2018 гг., высокая доля штаммов E. coli была резистентна к ампициллину (52,8%), амоксициллину/клавуланату (48,1%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (32,4%). На этом фоне наивысшие показатели чувствительности E. coli были отмечены для фосфомицина (99,1%) и нитрофурантоина (96,3%). Чувствительность к цефиксиму составила 79,6% [10].

В зарубежном исследовании с участием детей с инфекциями мочевыводящих путей (576 мальчиков и 339 девочек в возрасте от 11 дней до 14 лет, медианный возраст – 12 месяцев) при положительных результатах посева мочи на *E. coli* или *K. pneumoniae* цефиксим продемонстрировал высокий уровень чувствительности среди штаммов, не продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия: 97,93% для *E. coli* и 88,89% для *K. pneumoniae. При этом чувствительность данных возбудителей к нитрофурантоину составляла 96,6% и 31,68%, к ампициллину сульбактаму – 44,07% и 69,32% соответственно* [38].

Как отмечалось ранее, помимо *E. coli,* цефиксим демонстрирует высокую активность в отношении других значимых уропатогенов. В исследовании M. Kresken и соавт. (2015) цефиксим показал высокую эффективность в отношении *E. coli* (чувствительность 90,9%), *K. pneumoniae* (94,4%), *P. mirabilis* (97,4%) и K. oxytoca (100%), что превосходило показатели защищенных пенициллинов, цефалоспоринов II поколения и фосфомицина [14]. Это особенно важно в условиях полиэтиологичности ИМП у детей первых лет жизни.

Таким образом, с позиции микробиологической активности все три препарата – фосфомицин, нитрофурантоин и цефиксим – могут рассматриваться как препараты выбора. Существенным ограничением фосфомицина является его неспособность создавать терапевтические концентрации в паренхиме почек, в связи с чем его назначение следует избегать в тех случаях, когда невозможно исключить пиелонефрит, что приобретает критическое значение в педиатрической практике [37]. Кроме того, согласно российским клиническим рекомендациям (2025) и инструкции по применению [39], пероральные формы фосфомицина разрешены к применению только у детей старше 12 лет, что полностью исключает его использование в младших возрастных группах.

Невозможность достижения высоких концентраций нитрофуранов в почечной ткани существенно ограничивает их применение у детей раннего возраста при подозрении на поражение почек [40]. Возрастные ограничения дополнительно сужают возможности применения данной группы: фуразидин разрешен с трех лет, а нитрофурантоин – только с шести лет.

Следует отметить, что фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), включенные в Клинический протокол Республики Казахстан «Инфекция мочевой системы у детей» 2014 года в качестве опции для амбулаторного лечения, в современных условиях утратили свои позиции. Их применение в педиатрии для эмпирической терапии признано нецелесообразным ввиду значительного риска развития антимикробной резистентности, а также потенциальным неблагоприятным воздействием на формирующуюся хрящевую ткань и опорно-двигательный аппарат ребенка [41].

Цефиксим занимает уникальную позицию в педиатрической практике благодаря ряду ключевых характеристик:

– Ранний возрастной допуск. Препарат разрешен к применению у детей с 6 месяцев жизни, что делает его одним из немногих пероральных β-лактамов с широким спектром действия, доступных для лечения ИМП у детей грудного и раннего возраста.

– Наличие детской лекарственной формы (суспензия). Обеспечивает возможность точного дозирования у пациентов с малой массой тела и высокую комплаентность.

– Возможность ступенчатой терапии. Цефиксим является оптимальным препаратом для перехода с парентерального введения цефалоспоринов (например, цефтриаксона) при лечении острого пиелонефрита у госпитализированных детей.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2025), при локализованном цистите цефиксим рассматривается как альтернативный препарат (8 мг/кг/сут в 1-2 приема), а при нетяжелом течении пиелонефрита – как один из препаратов выбора для пероральной эмпирической терапии наряду с амоксициллином/клавуланатом. Цефиксим также рекомендован Европейской ассоциацией урологов (EAU) (2026) для лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в детском возрасте. При этом в соответствии с результатами рандомизированного исследования SCOUT (Short Course Therapy for Urinary Tract Infections), пятидневный курс пероральных антибиотиков не уступает десятидневному курсу при лечении локализованных ИМП у детей, что подтверждает целесообразность применения более коротких схем терапии при наличии соответствующих клинических показаний [42].

Таким образом, позиционирование цефиксима в качестве препарата выбора в обновлении Клинического протокола Республики Казахстан «Инфекция мочевой системы у детей» полностью согласуется с принципами рациональной антимикробной терапии и способствует снижению рисков, обусловленных вероятностью развития восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Антибиотикотерапия ИМП у беременных

Клиническая значимость симптомных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) – как цистита, так и пиелонефрита – у беременных обусловлена их неблагоприятным влиянием на течение гестационного процесса. Доказано, что ИМП статистически значимо повышают частоту внутриутробной задержки развития плода, преэклампсии, оперативного родоразрешения и преждевременных родов [43]. В частности, метаанализ L. Yang и соавт. продемонстрировал, что риск преэклампсии у беременных с любой симптомной ИМП в 1,3 раза выше по сравнению с неинфицированными женщинами [44]. Наряду с мочекаменной болезнью, ИМП служат ведущей причиной абдоминального болевого синдрома у беременных и являются одним из наиболее частых неакушерских поводов для экстренной госпитализации [45].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Инфекция мочевыводящих путей при беременности» (2025 г.) [46], препаратами первой линии для лечения острого цистита у беременных являются фосфомицин, нитрофураны и цефиксим. При этом подчёркивается, что чувствительность *Escherichia coli* к пероральным цефалоспоринам III поколения (в частности, к цефиксиму) превышает 90%, что обосновывает их использование в качестве средств выбора для эмпирической терапии ИМП. Ампициллин и амоксициллина клавуланат могут применяться только при подтверждённой чувствительности уропатогена, в связи с чем их не рекомендуется использовать в режиме эмпирической терапии.

Выбор антимикробного агента у беременных должен также учитывать профиль безопасности в зависимости от триместра гестации. Так, все нитрофураны противопоказаны во время беременности [47] из-за риска развития гемолитической желтухи новорожденных (особенно при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), а также возможного тератогенного действия. В то же время важно отметить, что цефиксим при наличии клинических показаний может использоваться во всех триместрах беременности.

Важные сведения о безопасности антибактериальных препаратов в период гестации были получены в Национальном исследовании профилактики врожденных дефектов (США), в котором приняли участие 13 155 беременных, родивших детей с врождёнными аномалиями, и 4941 женщина контрольной группы [48]. Результаты показали, что нитрофурантоины статистически значимо повышали риск развития следующих пороков: анофтальмия/микрофтальмия (AOR = 3,7; 95% ДИ 1,1-12,2), гипопластический синдром левого сердца (AOR = 4,2; 95% ДИ 1,9-9,1), дефекты межпредсердной перегородки (AOR = 1,9; 95% ДИ 1,1-3,4) и заячья губа/волчья пасть (AOR = 2,1; 95% ДИ 1,2-3,9). В противоположность этому, пенициллины, эритромицины и цефалоспорины не продемонстрировали значимой ассоциации с большинством анализировавшихся врождённых аномалий. Беременность также является противопоказанием для применения триметоприма сульфаметоксазола согласно инструкции по медицинскому применению [49].

Цефалоспорины, включая цефиксим, считаются одной из наиболее безопасных групп антибиотиков в период беременности. Это подтверждается крупным 10-летним популяционным исследованием в Канаде, не выявившим тератогенного эффекта у данной группы препаратов [50]. Фармакокинетические данные демонстрируют крайне низкое проникновение цефиксима через плацентарный барьер: концентрация в тканях плода составляет около 1%, а в плазме крови плода – в 60 раз ниже, чем в плазме крови матери, что дополнительно снижает потенциальные риски [51]. Согласно официальной инструкции, применение при беременности допустимо в случаях, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода [52].

В тяжелых случаях пиелонефрита беременных обычно требуется госпитализация и поддерживающая терапия. Выбор препаратов для эмпирической антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита ограничен как допустимостью использования при беременности, так и современным профилем чувствительности уропатогенов у беременных в регионе. Данные по чувствительности E. coli при ИМП у беременных в России были представлены в таблице 8.

Таблица 8 – **Чувствительность внебольничных изолятов Escherichia coli (n=220), выделенных от беременных пациенток в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан в 2017-2018 гг.**

Чувствительность внебольничных изолятов *E. coli* (*n*=220), выделенных от беременных пациенток в России, Беларуси и Казахстане в 2017–2018 гг. Таблица 6

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л																	% изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК$_{50}$	МПК$_{90}$
Амикацин						0,5	0,9	20,5	47,7	25	4,5	0,5					0,5	99,1	0,5	0,5	2	4
Амоксициллин-клавуланат (2 мг/л)[1]								1,8	21,4	29,5	15	5	5,5	7,7	5,5	8,6		67,7		32,3	4	128
Ампициллин								1,8	7,3	38,6	10	0,5		0,9	3,6	37,3		57,7		42,3	8	256
Гентамицин						10,9	53,6	25,9	3,6	0,5			1,4	2,7	0,9	0,5		94,1	0,5	5,5	0,5	1
Имипенем				9,5	74,5	13,6	1,4			0,5	0	0,5						99,1	0,5	0,5	0,125	0,25
Меропенем				99,5									0,5					99,5		0,5	0,06	0,06
Налидиксовая кислота[2]								26,4	29,5	10,5	1,4	0,5	0,9	4,1	4,5	1,8	20,5				2	512
Нетилмицин					0,5	6,4	55	31,4	0,9	0,9	2,3	1,8	0,5	0,5				94,1	0,9	5	0,5	1
Нитрофурантоин									0,5	4,1	25	57,7	12,3	0,5				100			16	32
Пиперациллин-тазобактам (4 мг/л)						1,8	13,2	27,3	35,5	11,4	5	0,5	2,7		0,9	0,9	0,9	94,1	0,5	5,5	2	8
Тобрамицин						2,3	25,9	47,7	15,9	2,7	1,4	1,8	0,9	0,9		0,5		91,8	2,7	5,5	1	2
Триметоприм-сульфаметоксазол (1:19)[3]					70	6,8	0,5							1,8	8,2	12,7		77,3		22,7	0,125	256
Фосфомицин							15	38,2	21,8	10	5,5	4,1	1,4	1,4	1,4	0,5	0,9	95,9		4,1	1	8
Фуразидин[2]								88,6	8,2	2,3	0,9										1	2
Цефепим				82,3	5,9	1,4	2,3	0,9	1,4	0,9	1,4	1,4		0,9		1,4		92,7	2,3	5	0,06	0,5
Цефиксим			0,5	3,6	13,6	43,6	25,5	6,4	0,5	0,5	0,9	5						93,2		6,8	0,25	1
Цефотаксим				59,1	24,1	8,6	0,5	0,5		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	4,5		92,7		7,3	0,06	0,25
Цефтазидим				5	37,7	44,5	5	0,5	1,8	0,9	1,4	1,4	0,5	0,5		0,9		92,7	2,7	4,5	0,25	0,5
Цефтибутен				8,2	22,7	44,5	15,5	3,6	1,4	0,9	1,4	0,5	0,5			0,9		94,5		5,5	0,25	0,5
Ципрофлоксацин			62,7	4,5	8,2	4,5	0,9	0,5	0,9	0,5	2,7	9,1	3,2	0,5	1,8			80	0,9	19,1	0,03	16
Эртапенем	76,8	15,9	5	0,9	0,5		0,5						0,5					99,5		0,5	0,008	0,016

Чувствительность *E. coli* к парентеральным цефалоспоринам составляет более 90%: к цефепиму – 92,7%, к цефотаксиму – 92,7%, цефтазидиму – 92,7%; к пероральным цефалоспоринам, например, к цефиксиму – 93,2%. Как следует из таблицы, в нашей стране амоксициллина клавунанат не может быть использован для эмпирической терапии гестационного пиелонефрита в связи с высокой частотой выявления у беременных кишечной палочки с устойчивостью к этому препарату. В российских клинических рекомендациях [46] также отмечено, что амоксициллина клавунанат не должен назначаться беременным с острым пиелонефритом и высоким риском преждевременного родоразрешения, поскольку прием этого препарата в пределах двух недель до родов существенно повышает развитие некротизирующего энтероколита у новорожденного [54].

Препаратами первой линии терапии гестационного пиелонефрита сегодня являются парентеральные и пероральные цефалоспорины 3 поколения, например, цефтриаксон (для парентеральной терапии) и цефиксим (для пероральной терапии). Переход от парентерального к пероральному лечению целесообразен после клинического улучшения состояния беременной пациентки с общей продолжительностью терапии от семи до десяти дней.

Ещё одной важной проблемой, ассоциированной с неблагоприятными исходами беременности, является бессимптомная бактериурия (ББУ). Данное состояние, протекающее без явной клинической симптоматики, способно существенно влиять на течение гестации, исходы родов и морфофункциональное состояние плода и новорожденного. В исследовании Козырева Ю.В. (2013, n=809) распространённость ББУ у беременных составила 21,6% [56]. Отсутствие антибактериальной терапии достоверно повышало частоту ИМП (36,8%), замершей беременности (26,3%), преждевременных родов (14,3%) и неонатальной патологии (25%). Низкий титр бактериурии также ассоциировался с фетоплацентарной недостаточностью (37,2%) и преждевременными родами (16,3%). Своевременная терапия снижала осложнения до уровня контроля, что подтверждает необходимость санации ББУ у беременных.

При выборе ПМП для лечения ББУ у беременных ключевое значение имеют эффективность, безопасность и комплаентность. В рандомизированном исследовании, сравнившем две 7-дневные схемы терапии (амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки и цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки), оба препарата продемонстрировали высокую микробиологическую эффективность: эрадикация возбудителя составила 98,1% и 96,6% соответственно (p>0,05) [56]. Наряду с этим цефиксим характеризовался достоверно более низкой частотой нежелательных лекарственных реакций (1,7% против 17,0%, p<0,01), что обусловлено, в частности, однократным режимом дозирования и лучшей переносимостью. Кроме того, чувствительность *E. coli* – ведущего уропатогена (61,8% в структуре ББУ) – к цефиксиму составила 97,6%. Однако, учитывая низкую чувствительность уропатогенов к амоксициллину клавуланату в настоящее время (67,7%), ставит под вопрос целесообразность его использования без обязательного определения чувствительности уропатогенов. Благоприятный профиль безопасности цефиксима, удобство режима дозирования (1 раз в сутки) и высокая бактерицидная активность в отношении основных уропатогенов, позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для лечения бессимптомной бактериурии и ИМП у беременных.

Таким образом, с учётом анализа клинической эффективности, безопасности (в том числе в период гестации) и современных данных о резистентности уропатогенов, включение цефиксима в качестве приоритетного средства в обновлённую версию клинического протокола лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных в Республике Казахстан является клинически обоснованным.

Схемы антибиотикотерапии, рекомендованные для лечения бессимптомной бактериурии, острого и рецидивирующего цистита, а также острого пиелонефрита у беременных в амбулаторных условиях, приведены в таблице 9.

Таблица 9 – **Антибактериальная терапия ИМП у беременных в амбулаторных условиях**

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Бессимптомная бактериурия			
Производное фосфоновой кислоты	Фосфомицин	3,0 гр однократно	1А
Цефалоспорины	Цефиксим	400 мг 1 р в д 5-7 дней	1А
Острый и рецидивирующий цистит			
Производное фосфоновой кислоты	Фосфомицин	3,0 гр однократно	1А
Цефалоспорины	Цефиксим	400 мг 1 р в д 5-7 дней	1А
Неосложненный пиелонефрит			
Цефалоспорины	Цефиксим	400 мг 1 р в д 10 дней	1А
	Цефподоксим	200мг 2 р в д 10 дней	1А

Клиническое применение цефиксима (Ксифиа)

Цефиксим компании Алкалоид (Ксифиа) [52, 53] разрешен к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 мес. для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

– острые инфекции верхних дыхательных путей (фарингo-тонзиллит, синусит);

– острое воспаление среднего уха;

– инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, трахеобронхит);

– неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая острый пиелонефрит);

– неосложненная гонорея (шейки матки/уретры).

Рекомендуемая суточная доза препарата в таблетках у взрослых пациентов и детей старше 12 лет составляет 400 мг 1 раз в сутки, при острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно [52].

В инструкции: *Взрослые и дети от 12 лет и старше:* 400 мг (1 таблетка) в сутки в виде разовой дозы или два раза в сутки разделена на две дозы по 200 мг (половина таблетки) каждые 12 ч.

При применении препарата в форме суспензии для приема внутрь у взрослых пациентов и детей старше 12 лет стандартная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. Детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет препарат назначают в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки [53].

Масса тела	Суточная доза
До 6 кг	2,5 мл один раз/сут.
6-12,5 кг	5 мл один раз или 2,5 мл два раза/сут.
12,5-25 кг	10 мл один раз или 5 мл два раза/сут.
25-37,5 кг	15 мл один раз или 7,5 мл два раза/сут.
Более 37,5 кг или старше 12 лет	20 мл один раз или 10 мл два раза/сут.

Основные рекомендации

Участники совета экспертов сформулировали следующие рекомендации по определению места цефиксима в алгоритмах антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей в Республике Казахстан в амбулаторной практике:

1. Выбор эмпирической терапии ПМП, в том числе цефиксима, должен основываться на оценке резистентности уропатогенов в Республике Казахстан.

2. Рекомендовать цефиксим в качестве опции стартовой эмпирической антибиотикотерапии острого и рецидивирующего цистита у детей и взрослых. Включить цефиксим в качестве препарата выбора в обновлённые клинические протоколы Республики Казахстан «Цистит и уретрит», а также «Инфекция мочевой системы у детей».

3. Высокая тканевая пенетрация, благоприятный профиль безопасности и возможность минимизировать сроки стационарного лечения позволяют рекомендовать цефиксим как оптимальный препарат стартовой эмпирической терапии пиелонефрита в соответствующем клиническом протоколе Республики Казахстан – в качестве средства выбора для пероральной в амбулаторной практике и для ступенчатой терапии в условиях амбулаторного долечивания после стационара.

4. Рекомендовать цефиксим в качестве препарата стартовой эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных, а также в качестве препарата выбора для лечения бессимптомной бактериурии у данной категории пациенток в обновлённой версии Клинического протокола лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных в Республике Казахстан.

5. В связи с возможным отсутствием в клинических лабораториях Республики Казахстан дисков для определения и оценки чувствительности микроорганизмов к цефиксиму диско-диффузионным методом, с учетом исследования по прогнозированию чувствительности уропатогенов к цефиксиму с использованием результата определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона, для прогнозирования клинической эффективности цефиксима микробиологическим лабораториям различного уровня следует ориентироваться на результаты определения чувствительности выделенного возбудителя к цефтриаксону.

Заключение

Появление на фармацевтическом рынке Республики Казахстан современного перорального цефалоспорина III поколения – цефиксима компании Алкалоид Казахстан (Ксифиа), выпускаемого в Республике Северная Македония в соответствии со стандартами европейского надлежащего производственного стандарта (EU GMP), создаёт новые терапевтические возможности для эффективной и качественной этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей в амбулаторном звене у взрослых пациентов (включая беременных), а также у детей в возрасте от шести месяцев.

Ключевыми преимуществами цефиксима, определяющими его клиническую ценность, являются: широкая антимикробная активность в отношении основных уропатогенов, включая виды, отличные от *E. coli (Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis);* способность создавать высокие терапевтические концентрации в тканях мочевыводящих путей; удобный режим дозирования (400 мг 1 раз в сутки у взрослых и 8 мг/кг 1 раз в сутки у детей), обеспечивающий высокую приверженность пациентов терапии; возможность назначения во всех триместрах беременности; а также благоприятный профиль безопасности, подтверждённый данными крупных популяционных исследований и многолетним клиническим опытом.

Наличие двух лекарственных форм – таблеток, покрытых плёночной оболочкой, и гранул для приготовления суспензии для приёма внутрь – позволяет индивидуализировать терапию в зависимости от возраста и массы тела пациента, что особенно важно в педиатрической практике.

Таким образом, цефиксим компании Алкалоид (Ксифиа) представляет собой клинически обоснованную, фармакоэкономически целесообразную и терапевтически ценную опцию для лечения пациентов с амбулаторными инфекциями мочевыводящих путей. Включение данного препарата в обновлённые клинические протоколы Республики Казахстан по лечению цистита, пиелонефрита, инфекций мочевыводящих путей у беременных и детей соответствует современным принципам рациональной антибиотикотерапии, стратегии сдерживания антимикробной резистентности (Antimicrobial Stewardship) и потребностям практического здравоохранения в эффективных и безопасных антибактериальных препаратах с пероральным путём введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021). Seattle, United States : Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024

2. Rafalskiy V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study SONAR. European Urology. 2008; 7 (3):267

3. Balapasheva AA, Smagulova GA, Mussina AZ, Ziganshina LE, Nurgaliyeva ZZ. Pharmacoepidemiological Analysis of Antibacterial Agents Used in a Provisional Hospital in Aktobe, Kazakhstan, in the Context of COVID-19: A Comparison with the Pre-Pandemic Period. Antibiotics (Basel). 2023; 12(11):1596. DOI: 10.3390/antibiotics12111596

4. World Health Organization. 2021 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development: An Overview and Analysis.

Geneva: World Health Organization, 2022. URL: https://www.who.int/publications/b/60578 (дата обращения: 16.04.2026)

5. Gyssens IC. All EU hands to the EU pumps: the Science Academies of Europe (EASAC) recommend strong support of research to tackle antibacterial resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2008; 14: 889–891

6. Система мониторинга розничных продаж лекарственных препаратов IQVIA за 9 месяцев 2025 г. (data on file)

7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London, United Kingdom 2026. ISBN 978-94-92671-32-5

8. Рафальский В.В., Довгань Е.В. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей и выбор антимикробной терапии: обманчивая простота // Урология. 2017; 3: 107–113. DOI: 10.18565/urol.2017.3.107-113

9. Гаджиева З.К., Казилов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей // Урология. 2016; № 3, Приложение 3: 65–76

10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018» // Урология. 2020; 1: 19–31. DOI: 10.18565/urology.2020.1.19-31

11. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14(4): 280–302

12. WHO. Global antibiotic resistance surveillance report 2025. Geneva: World Health Organization, 2025

13. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 119–124. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.119-124

14. Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, Batista N, Besard V, Cantón R, García-Castillo M, Kalka-Moll W, Pascual A, Schwarz R, Van Meensel B, Wisplinghoff H, Seifert H. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect. 2016 Jan;22(1):63.e1-63.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.019. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26321667

15. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. Postgraduate Medicine. 2020; 132(3): 234–250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1680052

16. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Cystitis in women. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14_3 (дата обращения: 01.06.2025). (In Russian).

17. Grimm H. In vitro investigations with fosfomycin on Mueller-Hinton agar with and without glucose-6-phosphate // Infection. 1979. Vol. 7. P. 256–259

18. Murakawa T, Sakamoto H, Fukada S, Konishi T, Nishida M. Pharmacokinetics of fosmidomycin, a new phosphonic acid antibiotic. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1982; 21: 224–230

19. Kihlstrom E, Andaker L. Inability of gentamicin and fosfomycin to eliminate intracellular Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1985; 15: 723–728.

20. U.S. Food and Drug Administration. Monurol (fosfomycin tromethamine): NDA 050717 [Электронный ресурс] : Collection of reviews and correspondence including approval letter / Center for Drug Evaluation and Research. 1996. 604 p. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/050717Orig1s000rev.pdf (дата обращения: 28.04.2026).

21. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, Kosiek K, Martinez de Tejada B, Roux X, Shiber S, Theuretzbacher U, von Dach E, Yahav D, Leibovici L, Godycki-Cwirko M, Mouton JW, Harbarth S. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319(17): 1781–1789. DOI: 10.1001/jama.2018.3627

22. Grant R, Büchler A, Flight W, Huang C, Ferrinho D, Janmohamed S, Mulgirigama A, Godycki-Cwirko M, Leibovici L, Huttner A, Harbarth S. Impact of the 2019 Food and Drug Administration Guidance for Uncomplicated Urinary Tract Infection on Treatment Response Rates: A Reanalysis of a Clinical Trial of Nitrofurantoin vs Fosfomycin. Open Forum Infectious Diseases. 2023; 10(11): Art. ofad557. DOI: 10.1093/ofid/ofad557

23. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent Escherichia coli reservoir during the acute phase of a bladder infection. Infection and Immunity. 2001; 69(7): 4572–4579. DOI: 10.1128/IAI.69.7.4572-4579.2001

24. Dhakal BK, Kulesus RR, Mulvey M.A. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. European Journal of Clinical Investigation. 2008; 38(2): 2–11. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.01986.x

25. Lokshin KL, Gevorkyan AR, Evdokimov ME, et al. Analysis of the effectiveness of standard antibiotic therapy and the risk of recurrence of acute uncomplicated cystitis in women of childbearing age. An open randomized comparative study // Consilium Medicum. 2012; 14(4): 51.

26. Fromer DL, Luck ME, Cheng WY, Mahendran M, da Costa WL, Pinaire M, Duh MS, Preib MT, Ellis JJ. Risk Factors for Empiric Treatment Failure in US Female Outpatients with Uncomplicated Urinary Tract Infection: an Observational Study. Journal of General Internal Medicine. 2024. DOI: 10.1007/s11606-024-09029-6

27. Рафальский В.В., Крюкова Н.О., Коренев Д.С. Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей: уроки российских многоцентровых микробиологических исследований // Урология. 2020; 4: 124–130. DOI: 10.18565/urology.2020.4.124-130

28. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [Электронный ресурс]. Silver Spring (MD) : FDA, 2016. 26 July. URL: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics (дата обращения: 13.05.2026).

29. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 7. Art. CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub4

30. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4. Art. CD003237. DOI: 10.1002/14651858.CD003237.pub2

31. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization, 2022. ISBN 978-92-4-006238-2

32. World Health Organization. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

33. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London, United Kingdom 2026. ISBN 978-94-92671-32-5

34. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации // Вестник урологии. 2018; 6(3):50–56. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56

35. Kocak M, Buyukkaragoz B, CelebiTayfur A, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. Pediatrics International. 2016; 58: 467–471

36. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Рациональная антибактериальная терапия инфекции мочевых путей у детей: новый взгляд с учетом данных об антибиотикорезистентности // Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 4. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190746

37. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatric Nephrology. 2007; 22(12): 1999-2009

38. Keshi L, Weiwei X, Shoulin L, Xiadong L, Hao W, Junhai J, Xiangwei W, Rui W, Pei Z. Analysis of drug resistance of extended-spectrum beta-lactamases-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children with urinary tract infection. Saudi Medical Journal. 2019; 40 (11): 1111–1115. DOI: 10.15537/smj.2019.11.24547

39. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infection (children). 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/281_3 (дата обращения: 01.05.2026). (In Russian)

40. Campanella S, Kara T. Urinary tract infection // Starship Children's Health Clinical Guideline. 2007

41. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. Journal of Clinical Pharmacology. 2016; 56(9). P. 1060–1075. DOI: 10.1002/jcph.715

42. European Association of Urology (EAU). Paediatric urology. Urinary tract infections in children. EAU Guidelines [Электронный ресурс]. Arnhem, The Netherlands : EAU, 2025 URL: https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/urinary-tract-infections-in-children (дата обращения: 13.05.2026).

43. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2009; 22(2):124–128. DOI: 10.1080/14767050802488246

44. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018.; 97(36): Art. e12192. DOI: 10.1097/MD.0000000000012192

45. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2001. Vol. 28, No. 3. P. 581–591

46. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infection during pregnancy. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/719_2 (дата обращения: 01.05.2026). (In Russian)

47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фурадонин [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74d1d573-a2da-4f39-84b4-7bb441f993a6 (дата обращения: 17.06.2026).

48. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2009; 163(11):978–985. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.188

49. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бисептол таблетки, покрытые пленочной оболочкой [Электронный ресурс]: ЛП-№(007546)-(ГП-RU) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 17.06.2026).

50. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017; 83(11):2557–2571. DOI: 10.1111/bcp.13364

51. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей // Урология. 2013. № 3

52. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксифиа таблетки, покрытые пленочной оболочкой [Электронный ресурс]: № РК-ЛС-5№021309 URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 17.06.2026).

53. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксифиа гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь [Электронный ресурс]: № РК-ЛС-5№021397. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 17.06.2026)

54. Weintraub AS, et al. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotising enterocolitis. Journal of Perinatology. 2012; 32(9):705–709

55. Ghidini A, et al. Does co-amoxiclav in preterm PROM increase the risk of necrotising enterocolitis (NEC) ? a meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003; 189(6): S170

56. Козырев Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных, лечебно-диагностические аспекты: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.01. Смоленск, 2013. 135 с.

57. Crespo E, Roca de Vinals JA. Evolution of bacterial sensitivity to fosfomycin in the Cindad Sanitaria 'Francisco Franco' in Barcelona. Chemotherapy. 1977;. 23(1):112–116

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСИФИА

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «15» июня 2020 г.
№ РК-ЛС-5№021309

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ксифиа, 400 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
2.1. Общее описание
цефиксима тригидрат (эквивалентно цефиксиму)

2.2. Качественный и количественный состав
Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит
активное вещество – цефиксима тригидрат 447,63 мг (эквивалентно цефиксиму 400 мг).
вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101); кальция гидрофосфат дигидрат; крахмал прежелатинизированный
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до слегка кремового цвета, продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с делительной риской на одной стороне для разламывания

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1. Показания к применению
Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефиксиму микроорганизмами:
– острые инфекции верхних дыхательных путей (фарингo-тонзиллит, синусит);
– острое воспаление среднего уха:
– инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, трахеобронхит);
– неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая и острый пиелонефрит);
– неосложненная гонорея (шейки матки/уретры)

4.2. Режим дозирования и способ применения
Дозировку можно корректировать в зависимости от возраста пациента, массы тела, симптомов и функции почек. Препарат следует вводить один или два раза в день *перорально.*
Режим дозирования
Взрослые, дети и подростки от 12 лет и старше
Рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки в виде разовой дозы или разделена на две равные дозы по 200 мг каждые 12 ч.
Особые группы пациентов
Дети до 12 лет
Детям до 12 лет рекомендуется назначение суспензии цефиксима.
Пациенты с почечной недостаточностью
У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью дозу следует уменьшить. Для взрослых, детей и подростков в возрасте 12 лет и старше с клиренсом креатинина < 20 мл/мин/1,73 м^2 суточная доза составляет 200 мг однократно, а для детей младшего возраста суточная доза составляет 4 мг/кг массы тела в день однократно.
Длительность применения
При обычных бактериальных инфекциях продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Обычно достаточно 5-10-дневного курса лечения.
Лечение инфекций, вызванных бета-гемолитическим стрептококком, следует продолжать в качестве меры предосторожности во избежание возможных поздних осложнений (ревматизма, гломерулонефрита) в течение не менее 10 дней.
Для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей у женщин часто бывает достаточно 1-3 дней.
При неосложненной гонорее достаточно однократного приема цефиксима 400 мг.
Результаты лечения гонорейной инфекции должны быть подтверждены посевом через 3-4 дня после лечения.
Способ применения
Для приема внутрь.
Препарат можно принимать вне зависимоси от приема пищи.
Прием пищи существенно не влияет на всасывание цефиксима.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой следует проглатывать, запивая большим количеством жидкости

4.3. Противопоказания
– гиперчувствительность к цефиксиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
– препарат также противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к цефалоспоринам (см. раздел 4.4.);
– детский возраст до 12 лет

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении
Применение у детей
Таблетки Ксифиа не рекомендуется применять детям до 12 лет.
Тяжелые кожные побочные реакции
У некоторых пациентов, получавших цефиксим, сообщалось о серьезных побочных реакциях на коже, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса- Джонсона и кожная эритема с эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*) и острый генерализованный экзантематозный пустулез. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и находиться под тщательным наблюдением. Когда возникают серьезные кожные реакции, терапию цефиксимом следует прекратить и принять соответствующие терапевтические меры и/или меры предосторожности.
Повышенная чувствительность
Перед началом приема Ксифиа необходимо собрать точную историю болезни, чтобы выяснить любые предшествующие реакции гиперчувствительности к цефалоспоринам, пенициллинам или другим лекарствам.
Пациентам с аллергией на пенициллины следует использовать Ксифиа с осторожностью. Как *in vivo* (у человека), так и *in vitro* была обнаружена частичная перекрестная аллергенность между пенициллином и цефалоспоринами, и, хотя и редко, были зарегистрированы случаи пациентов с реакциями анафилактического типа, особенно после парентерального введения.
Всем тем пациентам, у которых ранее бывали аллергические реакции, в частности в отношении лекарств, антибиотики следует назначать с осторожностью. При возникновении любой аллергической реакции лечение необходимо приостановить.
Изменения кишечной бактериальной флоры
Длительное использование антибиотиков может вызвать развитие нечувствительных микробов и, в частности, изменение нормальной флоры толстой кишки с возможным выделением клостридий, ответственных за псевдомембранозный колит. Легкие случаи псевдомембранозного колита могут проходить после прекращения лечения.
Если колит не проходит с принятием этих мер, необходимо вводить перорально ванкомицин, который представляет собой наиболее подходящий антибиотик в случае псевдомембранозного колита. В средних или тяжелых формах лечение будет дополняться введением электролитических растворов и белков.
Абсолютно исключено одновременное использование препаратов, уменьшающих перистальтику.
Антибиотики широкого спектра действия следует назначать с осторожностью пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями, особенно с колитом.
Рвота и диарея
Особую осторожность следует проявлять у пациентов с тяжелыми желудочно-кишечными расстройствами, сопровождающимися рвотой и диареей. Прием препарата следует прекратить, если развивается тяжелая диарея.
Лабораторные исследования
С использованием Ксифиа иногда обнаруживались небольшие и обратимые изменения параметров, связанных с функцией печени, почек и клеток крови (тромбоцитопения, лейкопения и эозинофилия).
Острая почечная недостаточность
Как и в случае с другими цефалоспоринами, цефиксим может вызывать острую почечную недостаточность, включая тубулоинтерстициальный нефрит в качестве основного патологического состояния. Если происходит острая почечная недостаточность, прием цефиксима следует прекратить и принять необходимые меры и/или начать соответствующее лечение.
Тяжелая почечная недостаточность
У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, дозировка Ксифиа должна быть соответствующим образом уменьшена (см. раздел 4.2.).
Судороги у пациентов с почечной недостаточностью
Бета-лактамы, включая цефиксим, предрасполагают пациента к риску энцефалопатии (которая может включать судороги, спутанность сознания, нарушение сознания, двигательные расстройства), особенно в случае передозировки или почечной недостаточности. При возникновении судорог следует прекратить прием цефиксима и принять соответствующие меры и/или начать лечение.
Устойчивость к противомикробным препаратам
К настоящему времени не было показано, что появление резистентности к цефиксиму является клинически значимым. Тем не менее рекомендуется, чтобы более новые антибиотики, такие как цефиксим, применялись для инфекций, которые являются рецидивирующими или устойчивыми к другим агентам.
Суперинфекция
Как и другие антибиотики, длительное применение может иногда вызывать чрезмерный рост нечувствительных организмов. При возникновении суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.
Анемия
Были описаны случаи гемолитической анемии после лечения цефалоспоринами, в том числе тяжелые случаи со смертельным исходом. Сообщалось также о повторных эпизодах гемолитической анемии после введения цефалоспоринов пациентам, у которых ранее развилась гемолитическая анемия после первого введения цефалоспоринов (включая цефиксим)

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Кумариновые антикоагулянты
Цефиксим следует назначать с осторожностью пациентам, которые получают антикоагулянты кумарина, такие как варфарин. Поскольку цефиксим может усиливать действие антикоагулянтов, увеличение времени протромбина может происходить с кровотечением или без него.
Другие формы взаимодействия
Введение цефалоспоринов, таких как цефиксим, может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, вызывая ложноположительные результаты по глюкозурии с помощью методов Бенедикта, Фелинга и «Клинитеста» (но не ферментативными методами). Рекомендуется использовать глюкозные тесты, основанные на ферментативных реакциях глюкозооксидазы. Во время лечения цефалоспоринами были зарегистрированы положительные результаты теста Кумбса (иногда ложные).
Если цефиксим комбинируют с аминогликозидным антибиотиком, полимиксином В, колистином или при одновременном применении с высокими дозами петлевых диуретиков (например, фуросемидом) следует тщательно контролировать функцию почек, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек

4.6. Фертильность, беременность и лактация
Беременность
Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Хотя эмбриотоксическое действие не было зафиксировано, следует избегать применения цефиксима в качестве меры предосторожности в первые три месяца беременности.
Препарат проникает через плаценту. Пуповичная кровь содержит 1/6-1/2 концентрации материнской сыворотки.
Кормление грудью
Неизвестно, выделяется ли цефиксим с грудным молоком. Доклинические исследова-ния показали выведение цефиксима с молоком животных. Учитывая отсутствие клинических данных, цефиксим не следует применять цефиксим женщинам в период лактации.
Фертильность
Данные, подтверждающие влияние цефиксима на фертильность отсутствуют

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами
В случае возникновения побочных эффектов, таких как энцефалопатия (которые могут включать судороги, спутанность сознания, нарушение сознания, двигательные расстройства), пациенту не следует работать с механизмами или управлять транспортным средством

4.8. Нежелательные реакции
Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Органносистемная Классифика-ция (по MedDRA 11.0)	Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100)	Редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000)	Очень редко (< 1/10000)	Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
Инфекции и инвазии				псевдомем-бранозный колит	суперинфекция резистентными возбудителями
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			эозинофилия	лейкопения, агранулоци-тоз, панцито-пения, тром-боцитопения, коагулопатия	гранулоцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со сто-роны иммунной системы			реакции ги-перчувстви-тельности, анафилакти-ческий шок		реакции, подобные сывороточной болезни
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			потеря аппе-тита		
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль	головокру-жение	временная гипера-тивность, повышенная судорожная активность	При применении беталактамных антибиотиков, включая цефиксим, существует риск развития энцефа-лопатии (которая может включать судороги, спутанность сознания, нарушение сознания, двигатель-ные нарушения), особенно при передозировке или почечной недо-статочности

продолжение Таблицы

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, водянистый стул	боль в животе, тошнота, рвота	метеоризм		диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				гепатит, желтуха, холестаз	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь (эритема, экзантема)	зуд	многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз	лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (синдром DRESS), крапивница, синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					острая почечная недостаточность, включая почечную недостаточность, вызванную тубулоинтерстициальным нефритом
Общие расстройства и нарушения в месте введения			воспаление слизистой оболочки		лихорадка, отек лица
Лабораторные показатели		обратимое повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы)	повышение уровня азота мочевины	повышение уровня креатинина в крови	повышение уровня билирубина в крови

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта возникают чаще, если суточная доза принимается в виде однократной пероральной дозы.
Редко (> 0,01%), длительное и повторное применение цефиксима может привести к суперинфекции резистентными бактериями или грибами.
Реакции гиперчувствительности
При пероральном применении цефалоспоринов, кроме кожных аллергических реакций, редко наблюдались реакции гиперчувствительности различной степени тяжести вплоть до анафилактического шока, но они значительно реже, чем при парентеральном введении.
Острые аллергические реакции могут проявляться в виде отека лица, отека языка, отека гортани со сужением дыхательных путей, сердцебиения, одышки, гипотензии и даже развивающегося шока. В таких ситуациях требуется немедленная медицинская помощь.
Аллергия, возникающая в результате сенсибилизации, также может редко (> 0,01%) проявляться лекарственной лихорадкой и очень редко (≤ 0,01%) реакциями, подобными сывороточной болезни, гемолитической анемией и интерстициальным нефритом.
Очень редкие нарушения анализа крови нормализовались сами по себе после прекращения лечения

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Ме-дицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелатель-ных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских
изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка
Симптомы: усиление побочных эффектов. Существует риск развития энцефалопатии при применении бета-лактамных антибиотиков, в том числе цефиксима, особенно при передозировке или почечной недостаточности.
Лечение: промывание желудка, при необходимости симптоматическая терапия. Специ-фического антидота нет. Цефиксим удаляется из кровотока в незначительном количе-стве с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. При приеме до 2 г в день у здоровых добровольцев препарат демонстрировал тот же профиль переносимости, который наблюдался у пациентов, получавших рекомендуемые терапевтические дозы

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства
Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения. Прочие бета-лактамные антибактериальные препараты. Цефалоспорины третьего поколения. Цефиксим
Код АТХ J01DD08
Механизм действия
Ксифиа – новый цефалоспорин для приема внутрь, обладающий антибактериальной активностью широкого спектра действия и высокой устойчивостью к гидролитической активности бета-лактамаз.
Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Препарат устойчив к гидролитическому действию большинства бета-лактамаз. Как результат, многие организмы, устойчивые к пенициллинам и некоторым цефалоспоринам (из-за присутствия бета-лактамаз), могут быть чувствительны к цефиксиму.
Клинически эффективен при лечении инфекций, вызванных наиболее частыми пато-генными микроорганизмами, включая *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella species, Haemophilus influenzae* (бета-лактамазы, положительные и отрицательные), *Branhamella catarrhalis* (бета-лактамазы, положительные и отрицательные) и *Enterobacter species.* Имеет высокую степень стабильности в присутствии бета-лактамаз.
Большинство штаммов энтерококков (*Streptococcus faecalis, Streptococci* группы *D*) и *Staphylococci* (в том числе коагулазоположительные, коагулазоотрицательные и мети-циллиноустойчивые штаммы) устойчивы к цефиксиму. Кроме того, большинство штаммов *Pseudomonas, Bacteroides fragilis, Listeria monocytogenes* и *Clostridia*, устойчи-вы к цефиксиму

5.2. Фармакокинетические свойства
Абсорбция
Абсолютная биодоступность после перорального приема цефиксима составляет 22-54%. Так как наличие пищи значительно не влияет на всасывание, цефиксим можно назначать независимо от приема пищи.
В исследованиях *in vitro* концентрации 1 мкг/мл и выше в сыворотке крови или моче являются адекватными для большинства патогенных микроорганизмов, в отношении которых активен цефиксим. Максимальный уровень в сыворотке крови после приема рекомендованных доз для взрослых или детей составляет от 1,5 до 3 мкг/мл. При повторном дозировании происходит незначительное накопление или практически не происходит его накопление.
После приема разовой дозы 400 мг, пиковая концентрация в сыворотке составляла 3,7 мкг/мл (1,3-7,7 мкг/мл). Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2-6 ч.
Распределение
Связывание с белками плазмы зарегистрировано в сыворотке крови у человека и животных; цефиксим почти исключительно связывается с фракцией альбумина, средняя свободная фракция составляет примерно 30%. Связывание цефиксима с белками плазмы у человека зависимо от концентрации только при очень высоких концентрациях, которые не обнаружены при клиническом дозировании.
Переход ^{14}C-отмеченного цефиксима от кормящих крыс через грудное молоко на их потомство количественно небольшое (около 1,5% содержания цефиксима в материнском организме). Нет данных о выделении цефиксима с грудным молоком у человека. При назначении отмеченного цефиксима беременным крысам был зарегистрирован небольшой переход через плаценту.
Биотрансформация и элиминация
Цефиксим преимущественно выводится в неизмененном виде с мочой (от 16 до 25 %). Клубочковая фильтрация считается преобладающим механизмом. Метаболиты цефиксима не были выделены из сыворотки или мочи человека.
Период полувыведения цефиксима у здоровых добровольцев составляет 3-4 часа, однако у некоторых лиц может достигать 9 часов. Длительный период полувыведения позволяет принимать препарат один раз в сутки.
Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость
Фармакокинетика цефиксима сравнивалась у здоровых пожилых людей (в возрасте > 64 лет) и молодых добровольцев (в возрасте 11-35 лет) после назначения 400 мг цефиксима один раз в сутки в течение 5 дней. Средние значения C_{max} и *AUC* были несколько выше у пожилых людей. Поэтому людям пожилого возраста можно назначать в таких же дозах, как и общему населению (см раздел 4.2.).
У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 20-40 мл/мин) период полувыведения из сыворотки продлевается и в среднем составляет 6,4 ч., в то время как у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-20 мл/мин) период полувыведения составляет 11,5 ч.
В случае печеночной недостаточности выведение замедляется ($t_{½}$ = 6,4 ч), но нет необходимости менять суточную дозу.
Связывание с белками составляет примерно 70 %, в основном с альбумином, и не зависит от концентрации (при уровнях терапевтической дозы)

5.3. Данные доклинической безопасности
Нет никаких результатов исследований хронической токсичности, предполагающих, что какие-либо неизвестные на сегодняшний день побочные эффекты могут возникнуть у людей. Кроме того, исследования *in vivo* и *in vitro* не выявили каких-либо указаний на способность вызывать мутагенность. Длительных исследований канцерогенности не проводилось. Исследования репродукции были проведены на мышах и крысах при дозах, в 400 раз превышающих дозу для человека, и не выявили признаков нарушения фертильности или вреда для плода из-за цефиксима. У кроликов при дозах, в 4 раза превышающих дозу для человека, не было выявлено тератогенного эффекта; отмечена высокая частота абортов и материнской смертности, что является ожидаемым следствием известной чувствительности крольчих к антибиотико-индуцированным изменениям популяции микрофлоры кишечника

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ
Таблеточное ядро:
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)
Кальция гидрофосфат дигидрат
Крахмал прежелатинизированный
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)
Магния стеарат
Состав пленочной оболочки:
Опадрай белый Y-1-7000
Гипромелоза 5 cps (HPMC 2910) E464
Макрогол /PEG 400
Титана диоксид E171

6.2. Несовместимость
Не применимо

6.3. Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка
По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.
По 1 или 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Особых требований нет.
Любой неупотребляемый или израсходованный продукт должен быть утилизирован в соответствии с местными требованиями

6.7. Условия отпуска из аптек
По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АЛКАЛОИД АД Скопье
Бульвар Александар Македонски 12
1000 Скопье, Республика Северная Македония
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: + 389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, Казахстан, ул. Тимирязева 42, пав. 23, оф. 202
тел.: +7 (727) 269-54-59
e-mail: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№021309

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22.05.2015 года
Дата перерегистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.ndda.kz

УДК 616.98-036-07-08

СЕЗОННАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА (HCOV) (обзор литературы)

Р.А. РАХИМОВ[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6113-9119,
Н.С. ИБАДУЛЛАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0001-8334-2548,
Р.Р. РАХИМОВ[1], https://orcid.org/0000-0002-3147-6728,
Н.С. ТАШБАЕВ[3], https://orcid.org/0009-0009-0079-5652,
А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0002-2616-5589

[1]Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, г. Ташкент, Республика Узбекистан,
[2]Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан,
[3]Комитет санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Р Е З Ю М Е

Введение. Сезонные коронавирусы человека обладают низкой патогенностью и вирулентностью, вызывая преимущественно легкие заболевания верхних дыхательных путей. Однако после появления новых, более опасных для человека коронавирусов их эпидемиологическая характеристика приобрела важное научное и практическое значение, несмотря на то что ранее эти вирусы не представляли значительного медицинского или эпидемиологического интереса и изучались сравнительно редко.

Цель исследования. Представить описательный обзор основных сведений об эпидемиологии сезонных коронавирусных инфекций человека.

Материал и методы. При подготовке настоящего обзора использовались преимущественно источники литературы в изданиях, включенных в PubMed, Medline, РИНЦ, Академия Google. Всего было найдено более 70 источников. Предпочтение было отдано источникам, в области изучения эпидемиологических параметров распространения коронавирусных инфекций, опубликованным в последние 10 лет.

Результаты и обсуждение. Среди людей циркулируют четыре сезонных коронавируса (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1), вызывающие в основном легкие ОРВИ, реже - тяжелые формы у людей с ослабленным иммунитетом. Они передаются воздушно-капельным и контактным путями, а их выживаемость зависит от окружающей среды. Доля HCoV среди больных ОРВИ колеблется от 0,4% до 9,7%. Вакцин против них нет, но вакцины от COVID-19 могут формировать иммунитет к некоторым видам сезонных коронавирусов. SARS-CoV-2 стал пятым сезонным коронавирусом с эпидемическим потенциалом.

Выводы. Несмотря на способность к генетическим изменениям, эпидемиологическая значимость HCoV остается неясной. Заболеваемость носит сезонный (осенне-зимне-весенний) и спорадический характер, иногда возникают локальные вспышки, особенно среди детей. В постпандемический период в популяции циркулируют уже пять сезонных коронавирусов: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 и SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1.

Для цитирования: Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Ташбаев Н.С., Хикматуллаева А.С. Сезонная коронавирусная инфекция человека (HCoV) (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2025;1(241):33-39. doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-33-39

Контакты: Рахимов Равшан Абдуллаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела респираторных, новых и вновь появляющих вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, доцент кафедры эпидемиологии, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: nicuz@mail.ru

Contacts: Rakhimov Ravshan Abdullaevich, Doctor of Medical Sciences, senior scientific researcher at the Department of Respiratory, Emerging, and Re-emerging Viral Infections, Research Institute of Virology of the RSSPMCEMIPD, Associate Professor at the Department of Epidemiology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: nicuz@mail.ru

Поступила: 14.03.2025
Принята: 27.03.2025

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

АДАМНЫҢ МАУСЫМДЫҚ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫ (HCoV) (әдебиетке шолу)

Р.А. РАХИМОВ[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6113-9119,
Н.С. ИБАДУЛЛАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0001-8334-2548,
Р.Р. РАХИМОВ[1], https://orcid.org/0000-0002-3147-6728,
Н.С. ТАШБАЕВ[3], https://orcid.org/0009-0009-0079-5652,
А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА[1], https://orcid.org/0000-0002-2616-5589

[1]РМЭМЖПФҒПМОның Вирусология ғылыми-зерттеу институты, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы,
[2]Ташкент медицина академиясы, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы,
[3]Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Санитарлық-эпидемиологиялық салауаттылық және халықтың денсаулығын сақтау комитеті, Ташкент қ.

Кіріспе. Адамның маусымдық коронавирустары төмен патогенділік пен вирулеттілікке ие болып, негізінен жоғарғы тыныс жолдарының жеңіл ауруларын тудырады. Алайда адам үшін аса қауіпті жаңа коронавирус түрлері пайда болғаннан кейін, олардың эпидемиологиялық сипаттамасы маңызды ғылыми және практикалық мәнге ие болды. Бұған дейін бұл вирустар айтарлықтай медициналық немесе эпидемиологиялық қызығушылық тудырмағандықтан, салыстырмалы түрде сирек зерттелген еді.

Зерттеу жұмысының мақсаты. Адамның маусымдық коронавирус инфекцияларының эпидемиологиясы туралы негізгі мәліметтерге сипаттамалық шолу жасау.

Материал және әдістері. Осы шолуды дайындау барысында негізінен PubMed, Medline, РИНЦ, Google Академиясы сияқты дерекқорларға енгізілген басылымдардағы әдебиеттер пайдаланылды. Барлығы 70-тен астам дереккөзі анықталды. Негізінен соңғы 10 жыл ішінде коронавирус инфекцияларының эпидемиологиялық параметрлерін зерттеу саласында жарияланған дереккөздерге басымдық берілді.

Нәтижелері және талқылауы. Адамдар арасында төрт маусымдық коронавирус (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) айналымда болып, негізінен жеңіл ЖРВИ тудырады, ал иммунитеті әлсіреген адамдарда ауыр түрлері сирек кездеседі. Олар ауа-тамшылы және байланыс жолдары арқылы беріледі, ал олардың тіршілік етуі қоршаған ортаға байланысты. ЖРВИ-мен ауырған науқастар арасында HCoV үлесі 0,4%-дан 9,7%-ға дейін өзгеріп отырады. Оларға қарсы вакциналар жоқ, бірақ COVID-19-ға қарсы вакциналар кейбір маусымдық коронавирус түрлеріне иммунитет қалыптастыруы мүмкін. SARS-CoV-2 эпидемиялық әлеуеті бар бесінші маусымдық коронавирусқа айналды.

Қорытынды. Генетикалық өзгерістерге қабілеттілігіне қарамастан, HCoV-тың эпидемиологиялық маңыздылығы әлі толық анықталмаған. Аурушаңдық маусымдық сипатқа ие (күз-қыс-көктем) және спорадиялық түрде кездеседі, кейде, әсіресе балалар арасында, жергілікті өршулер пайда болуы мүмкін. Пандемиядан кейінгі кезеңде популяцияда бес маусымдық коронавирус айналымда жүр: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 және SARS-CoV-2.

Негізгі сөздер: коронавирус инфекциясы, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1.

Дәйексөз үшін: Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Ташбаев Н.С., Хикматуллаева А.С. Адамның маусымдық коронавирус инфекциясы (HCoV) (әдебиетке шолу) // Медицина (Алматы). 2025;1(241):33-39. doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-33-39

S U M M A R Y

SEASONAL HUMAN CORONAVIRUS INFECTION (HCoV) (literature review)

RA RAKHIMOV[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6113-9119,
NS IBADULLAEVA[1], https://orcid.org/0000-0001-8334-2548,
RR RAKHIMOV[1], https://orcid.org/0000-0002-3147-6728,
NS TASHBAEV[3], https://orcid.org/0009-0009-0079-5652,
AS KHIKMATULLAEVA[1], https://orcid.org/0000-0002-2616-5589

[1]Research Institute of Virology of the RSSPMCEMIPD, Tashkent, Republic of Uzbekistan,
[2]Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan,
[3]Committee sanitary and epidemiological welfare and public health under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Introduction. Seasonal human coronaviruses have low pathogenicity and virulence, causing mainly mild upper respiratory tract infections. However, after the emergence of new coronaviruses that are more dangerous to humans, their epidemiological characteristics have acquired important scientific and practical significance, although these viruses were previously of little medical or epidemiological interest and were studied relatively rarely.

Purpose of the study. To provide a descriptive review of the main data on the epidemiology of seasonal human coronavirus infections.

Material and methods. In preparing this review, we mainly used literature sources from publications included in PubMed, Medline, Russian Science Citation Index, and Google Scholar. A total of more than 70 sources were found. Preference was given to sources that explored the epidemiological parameters of the spread of coronavirus infections published in the last 10 years.

Results and discussion. There are four seasonal coronaviruses circulating among people (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1), which mainly cause mild acute respiratory viral infections and less often severe forms in people with weakened immune systems. Airborne droplets and contact transmit them, and their survival depends on the environment. The proportion of HCoV among patients with acute respiratory viral infections ranges from 0.4% to 9.7%. There are no vaccines against them, but COVID-19 vaccines can form immunity to some types of seasonal coronaviruses. SARS-CoV-2 has become the fifth seasonal coronavirus with epidemic potential.

Conclusion. Despite the ability to undergo genetic changes, the epidemiological significance of HCoV remains unclear. The incidence is seasonal (autumn-winter-spring) and sporadic; sometimes, local outbreaks occur, especially among children. In the post-pandemic period, five seasonal coronaviruses are already circulating in the population: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 and SARS-CoV-2.

Keywords: coronavirus infection, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1.

For reference: Rakhimov RA, Ibadullaeva NS, Rakhimov RR, Tashbaev NS, Khikmatullaeva, Seasonal AS. Human coronavirus infection (HCoV) (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2025;1(241):42-48. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-33-39

Введение. Коронавирусные инфекции, распространяющиеся среди людей, известны уже около 100 лет [1-3]. Сезонные коронавирусы человека характеризуются низкой патогенностью и вирулентностью, вызывают ограниченное количество нетяжелых заболеваний верхних дыхательных путей с редкими летальными исходами. Поскольку они долго не составляли особого медицинского или эпидемического значения, их редко рассматривали как объект научных исследований, хотя они и составляют значительную часть среди острых респираторных инфекций человека. Представляет значительный научный и практический интерес эпидемиологическая характеристика этих заболеваний, особенно после появления опасных для людей заболеваний, вызванных новыми видами коронавирусов.

Цель исследования. Представить описательный обзор основных сведений об эпидемиологии сезонных коронавирусных инфекций человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При подготовке настоящего обзора использовались преимущественно источники литературы в изданиях, включенных в PubMed, Medline, РИНЦ, Академия Google. Всего было найдено более 70 источников. Предпочтение было отдано источникам в области изучения эпидемиологических параметров распространения коронавирусных инфекций, опубликованным за последние 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно о циркуляции среди людей четырех коронавирусов, вызывающих сезонные респираторные инфекции: HCoV-229E (выявлен в 1966 г.), HCoV-OC43 (выявлен в 1967 г.), HCoV-NL63 и HCoV-HKU1 (выявлены в 2004 г.). Они объединены в группу «сезонные коронавирусы человека» (HCoV). По современной таксономической классификация HCoV отнесены к царству – *Ribovirus*, порядку – *Nidovirales*, подпорядку – *Cornidovirinae*, семейству – *Coronavirus*, подсемейству – *Orthocoronavirinae*, родам - *Alphacoronavirus* (HCoV 229E и HCoV NL63) и - *Betacoronavirus* (HCoV HKU1 и HCoV OC43) [3, 4].

HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-KHU1 являются этиологическими агентами острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) лёгкой или среднетяжелой степени тяжести. HCoV обычно вызывают у людей респираторное заболевание легкой или средней степени тяжести, но иногда могут протекать в тяжелой клинической форме, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [5]. По степени патогенности вирусы HCoV были отнесены к III (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) и IV (HCoV229E, HCoV-NL63) группам патогенности [6]. В отношении этих вирусов отсутствуют достоверные данные о времени их появления в человеческой популяции. Предполагается, что эти коронавирусы приобрели способность заражать людей в течение последних нескольких веков и, вероятно, под маской гриппа, вызвали в момент перехода пандемию (как например, пандемия «русского гриппа» 1889 года) или крупную эпидемию [7, 8].

Морфология. На структурном уровне между вирусами семейства *Coronavirus* очень много общего: таксономическая близость, морфология, строение, физико-химические свойства вирионов, организация генома, основные этапы репликации вируса и многое другое. Коронавирусы HCoV – оболочечные вирусы с положительно-полярной несегментированной цепью РНК. РНК, которая имеет спиральную симметрию, располагается внутри нуклеопротеина (N-белка), и обе структуры вместе формируют нуклеокапсид (белковая оболочка, окружающая геном нуклеиновой кислоты). На наружной поверхности нуклеокапсида располагается суперкапсидная оболочка, под которой находятся структурные белки, формирующие внешний слой, напоминающий корону. Именно благодаря этой особенности вирусы и получили своё название [2, 9].

Репродуктивный цикл. Коронавирусы размножаются путем репликации вирусных частиц в клетках эпителия дыхательных путей. Репродуктивный цикл у коронавирусов (РНК+) происходит в цитоплазме. РНК+ выполняет как наследственную (геномную) функцию, так и функцию информационной РНК. Цикл репродукции у РНК-вирусов продолжается 4–8 часов и проходит в несколько этапов: прикрепление и проникновение в клетку, трансляция вирусной РНК-репликазы, транскрипция и репликация генома, трансляция структурных белков, сборка и высвобождение вириона [10].

Механизм и пути передачи. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании процесса распространения коронавирусов. Коронавирусы могут передаваться через частицы слюны или слизи в виде капель разного размера в виде капель разного размера и воздушно-капельной взвеси (аэрозоль), вылетающей с большой скоростью из верхних дыхательный путей при чихании или кашле. Давление выдыхаемого воздуха при этом может достигать 100 мм рт. ст. и более, скорость выходящего воздуха в голосовой щели доходит до 50-120 м/с, а объемная скорость воздушного потока - до 12 л/с. При чихании образуется 100-800 таких частиц, при кашле 10-15 тысяч частиц [11]. Съемка процесса чихания, снятого специальной камерой (скорость съемки 2000 кадров в секунду) показала, как распространяются капли, вылетающие при чихании с большой скоростью изо рта. Более крупные капли за короткое время преодолевают расстояние до 1-2 метров и оседают на различных поверхностях, загрязняя их патогенами. В основном они могут передавать инфекцию контактным путем. Более мелкие капли, в виде аэрозольного облака (практически невидимого в обычных условиях), могут распространяться на расстояние до 7–8 метров от источника и находиться в воздухе достаточно продолжительное время. Именно ими осуществляется основная передача вируса воздушно-капельным (аэрозольным) путем. Важен не только диаметр капель: в зависимости от температуры и влажности воздуха аэрозольная взвесь может задерживаться от нескольких секунд до нескольких минут и при наличии движения воздуха (сквозняк, вентиляция и др.) распространяться в разные стороны и на большее расстояние. Наибольший риск респираторного заражения возникает в ограниченных, замкнутых, плохо проветриваемых помещениях. В помещениях с интенсивной вентиляцией риск заражения значительно ниже [12]. Заражение респиратор-

ным путем возможно и удаленно, без видимого присутствия источника инфекции. Аэрозольная взвесь, содержащая патогены, вследствие естественного движения воздуха через отверстия и щели в стенах (перегородках), а также под действием приточно-вытяжной вентиляции, кондиционирования воздуха или воздушного отопления может проникнуть в другие помещения при ее вдыхании с меньшей вероятностью, но все же может произойти заражение. Больной человек может чихнуть в замкнутом, плохо проветриваемом месте (лифт, общественный транспорт и др.), образовав невидимое для глаз облако аэрозоли с инфицированными частицами. Через какое-то время больной покинет это место, а облако аэрозоли останется. Если другой человек окажется в этом же месте, он будет подвержен высокому риску заражения. Все зависит от концентрации и жизнеспособности вирусов во вдыхаемом воздухе. Воздействия небольшого количества частиц живых вирусов может быть недостаточно, чтобы вызвать заболевание.

Передача коронавирусов может также происходить напрямую - через физический контакт между людьми и косвенно – через контакт с инфицированными поверхностями или предметами (фомитами). Передача коронавирусов воздушно-капельным путем возможна в лечебных учреждениях при выполнении процедур, приводящих к образованию аэрозолей (эндотрахеальная интубация, бронхоскопия, открытая аспирация, введение небулайзера, ручная вентиляция легких перед интубацией, отключение пациента от аппарата ИВЛ, неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением, трахеостомия и сердечно-легочная реанимация) и патологоанатомических вскрытиях (некротомия) [13]. Попадать в организм человека вирусы могут через, нос, рот и глаза. Наиболее высокий риск заражения при близком общении с источником инфекции на расстоянии около 1 метра [13]. В связи с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий больных возникло предположение того, что при COVID-19 заражение может осуществляться и фекально-оральным механизмом. Однако достоверных эпидемиологических данных о распространенности такого способа заражения SARS-CoV-2 пока не имеется. В связи с этим важно отметить, что обнаружение РНК в биопробах больных и пробах окружающей среды на основе молекулярно-генетического метода ПЦР не является показателем присутствия в пробе жизнеспособного вируса [14].

Выживание во внешней среде. Оказавшись во внешней среде, коронавирусы какое-то время сохраняют свою способность к заражению, что повышает риски отсроченного инфицирования. Устойчивость аэрозолей, содержащих вирусы, зависит от физико-химических свойств самих аэрозолей и факторов окружающей среды, включая температуру, относительную влажность воздуха, инсоляцию, ультрафиолетовое излучение и скорость потока воздуха. На продолжительность жизни вирусов влияют факторы окружающей среды, такие как температура, влажность, инсоляция и ультрафиолетовое излучение. Лабораторные исследования показали, что коронавирусы в аэрозоле при благоприятных условиях могут сохраняться до 16 часов [15].

Факторы окружающей среды, влияющие на выживание вирусов. Выживание коронавирусов во внешней среде зависит от множества факторов, включая температуру, влажность, солнечный свет и среду, в которой вирус находится во взвешенном состоянии. Факторы, влияющие на выживаемость вирусов во внешней среде, включают вариацию штамма, титр, состояние и параметры капель, температуру и относительную влажность, инсоляцию, а также метод, используемый для определения жизнеспособности вируса, так как использование методов молекулярного обнаружения не обязательно может указывать на наличие жизнеспособного вируса. Длительность сохранения жизнеспособности вирусов в жидкой фракции аэрозолей во многом зависит от температуры и относительной влажности окружающей среды. Более низкая температура является благоприятным фактором для выживания вирусов. При более низком уровне относительной влажности окружающей среды испарение жидкой фракции происходит быстрее, что сокращает срок жизнеспособности вирусов [16]. Большая часть коронавирусов инактивируется на непористых поверхностях под воздействием солнечного света в течение 7-14 минут. Скорость инактивации вируса зависит как от интенсивности солнечного света, так и от среды, в которой вирус находится во взвешенном состоянии. Ультрафиолетовое излучение с длиной волны 210-300 нм также быстро инактивирует коронавирусы [17]. Однако следует отметить, что интенсивность солнечного и природного ультрафиолетового излучения зависит не только от времени года, но и от погодных условий. В отличие от солнечного света, в темноте коронавирусы могут сохраняться значительно дольше. Размер капель также может влиять на срок выживаемость вирусов. В зависимости от условий коронавирусы могут сохраняться на поверхности фомитов от нескольких часов до 3-х и более дней. Под действием солнечного света вирусы инактивируются значительно скорее. В реальных условиях никто не будет с хронометром измерять время выживания вирусов. Поэтому в помещениях, в которых находился источник инфекции, фомиты и поверхности, не подверженные воздействию солнечного или ультрафиолетового излучения, следует считать потенциально инфицированными в течение нескольких дней. При этом необходимо учитывать, что воздушно-капельным путем распространение респираторных инфекций происходит гораздо интенсивнее, чем контактным путем [18].

HCoV в основном болеют люди, но могут болеть и животные [4]. HCoV, как и все коронавирусы, способны генерировать новые варианты за счет генетического дрейфа, однако понимание молекулярной эпидемиологии и геномной эволюции HCoV остается неясным [19]. Заболеваемость HCoV обычно носит спорадический характер, но могут отмечаться локальные вспышки заболевания [20]. Динамика заболеваемости HCoV имеет выраженную сезонность, в Северном полушарии – осенне-зимне-весеннюю [21]. HCoV болеют преимущественно дети, но могут болеть и взрослые [21].

Общая доля всех видов HCoV у больных ОРИ варьировалась от 1,0% до 9,7% (в среднем 5,9%). Среди всех 4 видов HCoV наиболее распространенными были HCoV-OC43 (51,3%) и HCoV-NL63 (22,4%). Распространенность

HCoV различалась по видам у детей и взрослых. HCoV-OC43 обнаруживали как у детей, так и у взрослых. Частота выявления HCoV-OC43 и HCoV-NL63 была выше у детей, чем у взрослых, тогда как HCoV-229E и HCoV-HKU1 были более распространены у взрослых [21]. В Узбекистане регулярный лабораторный контроль этиологии заболеваемости ОРВИ методом ПЦР был организован с 2013 года. Удельный вес HCoV среди больных ОРВИ в разные сезоны составил от 0,4% до 5,7% [22-26].

В настоящее время вакцин против HCoV не существует. Однако было показано, что вакцинация от COVID-19 приводит к образованию перекрестно-реактивных антител к бета-коронавирусам (HCoV-OC43 и HCoV-HKU1), но не к альфа-коронавирусам (HCoV-229E и HCoV-NL63) [27]. Следовательно, в условиях формирования высокого уровня коллективного иммунитета (постинфекционного и поствакцинального) возможно снижение уровня заболеваемости HCoV за счет бета-коронавирусов (HCoV-OC43 и HCoV-HKU1). В постпандемический период заболеваемость и смертность COVID-19 значительно снизились. Однако сам вирус SARS-CoV-2, за 3 года подвергнувшийся неоднократным мутациям, не исчез, а продолжает циркулировать уже как 5-й человеческий сезонный коронавирус, но с эпидемическим потенциалом [28, 29].

ВЫВОДЫ

Основным источником HCoV являются люди, и заболевание относится к антропозоонозам. Животные также могут заражаться HCoV, но их роль в распространении инфекции пока не установлена. Хотя подтверждена способность HCoV к генетическим изменениям, их эпидемическая значимость пока остается невыясненной. Заболеваемость HCoV проявляется в сезонный (осенне-зимне-весенний) период и обычно носит спорадический характер, но могут отмечаться локальные вспышки заболевания, преимущественно среди детей. Общая доля всех видов HCoV среди всех случаев ОРИ может варьировать от 0,5% до 9,7% в зависимости от сезона. В постпандемический период среди населения циркулирует уже 5 сезонных коронавирусов человека: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 и SARC-CoV-2.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; одобрении, анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lalchhandama K. The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold // Science Vision. 2020;20(1):43–53. doi:10.33493/scivis.20.01.04

2. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery // Pediatr Infect Dis J. 2005 Nov;24(11 Suppl):S223-7, discussion S226. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60. PMID: 16378050

3. ICTV Taxonomy history: Coronaviridae. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2022 virus taxonomy. URL: https://talk.ictvonline.org/taxonomy

4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI–1412

5. Chang TY, Du CJ, Chang CC, Chen SH, Chen CJ, Chiu CY, Chiu CH. Human coronavirus OC43 infection associated pneumonia in a girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report // Medicine (Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21520. doi: 10.1097/MD.0000000000021520. PMID: 32871999; PMCID: PMC7437800

6. Кононенко А.А., Носков А.К., Водяницкая С.Ю., Подойницина О.А. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации // Медицинский вестник Юга России. 2021;12(1):14-23. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23

7. Рязанцев С.В., Смирнов А.В. Эпидемия в Бухаре – начало пандемии русского гриппа 1889–1890 гг.? (социально-демографическое исследование) // Былые годы. 2023;18(1):353-366. doi: 10.13187/bg.2023.1.353

8. Chang TY, Du CJ, Chang CC, Chen SH, Chen CJ, Chiu CY, Chiu CH. Human coronavirus OC43 infection associated pneumonia in a girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report //

REFERENCES

1. Lalchhandama K. The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold. *Science Vision*. 2020;20(1):43–53. doi:10.33493/scivis.20.01.04

2. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Nov;24(11 Suppl):S223-7, discussion S226. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60. PMID: 16378050

3. ICTV Taxonomy history: Coronaviridae. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2022 virus taxonomy. URL: https://talk.ictvonline.org/taxonomy

4. Shelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG, Akimkin VG, Maleev VV. History of the study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity = Infekciya i immunitet.* 2020;10(2):221–246. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-HOI–1412

5. Chang TY, Du CJ, Chang CC, Chen SH, Chen CJ, Chiu CY, Chiu CH. Human coronavirus OC43 infection associated pneumonia in a girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21520. doi: 10.1097/MD.0000000000021520. PMID: 32871999; PMCID: PMC7437800

6. Kononenko AA, Noskov AK, Vodyanitskaya SYu, Podoynitsyna OA. Human coronaviruses that can cause emergencies. *Medical Herald of the South of Russia = Medicinskij vestnik YUga Rossii*. 2021;12(1):14-23. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23 2021;12(1):14-23

7. Ryazancev SV, Smirnov AV. Epidemic in Bukhara – the beginning of the Russian flu pandemic of 1889–1890? (socio-demographic study). *Bylye gody.* 2023;18(1):353-366. doi: 10.13187/bg.2023.1.353

8. Chang TY, Du CJ, Chang CC, Chen SH, Chen CJ, Chiu CY, Chiu CH. Human coronavirus OC43 infection associated

Medicine (Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21520. doi: 10.1097/MD.0000000000021520. PMID: 32871999; PMCID: PMC7437800

9. Korsman SNJ, van Zyl GU, Nutt L, Andersson MI, Preiser W. Human coronaviruses // Virology. 2012:94–5. doi: 10.1016/B978-0-443-07367-0.00040-9. Epub 2016 Oct 14. PMCID: PMC7152395

10. Ziebuhr J. The coronavirus replicase // Curr Top Microbiol Immunol. 2005;287:57-94. doi: 10.1007/3-540-26765-4_3. PMID: 15609509; PMCID: PMC7121973

11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484

12. Lordly K, Kober L, Jadidi M, Antoun S, Dworkin SB, Karataş AE. Understanding lifetime and dispersion of cough-emitted droplets in air // Indoor Built Environ. 2023 Dec;32(10):1929-1948. doi: 10.1177/1420326X221098753. Epub 2022 May 18. PMID: 38023440; PMCID: PMC10657780

13. WHO Infection Prevention and Control Guidance for COVID-19. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control

14. Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 May;17(5):259. doi: 10.1038/s41575-020-0295-7. PMID: 32214231; PMCID: PMC7095230

15. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses // Science. 2021 Aug 27;373(6558):eabd9149. doi: 10.1126/science.abd9149. PMID: 34446582; PMCID: PMC8721651

16. Walker JS, Archer J, Gregson FKA, Michel SES, Bzdek BR, Reid JP. Accurate Representations of the Microphysical Processes Occurring during the Transport of Exhaled Aerosols and Droplets // ACS Cent Sci. 2021 Jan 27;7(1):200-209. doi: 10.1021/acscentsci.0c01522. Epub 2021 Jan 5. Erratum in: ACS Cent Sci. 2021 Mar 24;7(3):507. doi: 10.1021/acscentsci.1c00220. PMID: 33532579; PMCID: PMC7845015

17. Buonanno M, Welch D, Shuryak I, Brenner DJ. Far-UVC light (222 nm) efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses // Sci Rep. 2020 Jun 24;10(1):10285. doi: 10.1038/s41598-020-67211-2. Erratum in: Sci Rep. 2021 Sep 27;11(1):19569. doi: 10.1038/s41598-021-97508-9. PMID: 32581288; PMCID: PMC7314750

18. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses // Nat Rev Microbiol. 2021 Aug;19(8):528-545. doi: 10.1038/s41579-021-00535-6. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753932; PMCID: PMC7982882

19. Mah MG, Zeller MA, Zhang R, Zhuang Y, Maro VP, Crump JA, Rubach MP, Ooi EE, Low JG, Wang DY, Smith GJD, Su YCF. Discordant phylodynamic and spatiotemporal transmission patterns driving the long-term persistence and evolution of human coronaviruses // npj Viruses. 2024;2(49). doi:10.1038/s44298-024-00058-w

20. Hand J, Rose EB, Salinas A, Lu X, Sakthivel SK, Schneider E, Watson JT. Severe Respiratory Illness Outbreak Associated with Human Coronavirus NL63 in a Long-Term Care Facility // Emerg Infect Dis. 2018 Oct;24(10):1964-1966. doi: 10.3201/eid2410.180862. PMID: 30226169; PMCID: PMC6154147

21. Wilson R, Kovacs D, Crosby M, Ho A. Global Epidemiology and Seasonality of Human Seasonal Coronaviruses: A Systematic Review // Open Forum Infect Dis. 2024 Jul 18;11(8):ofae418. doi: 10.1093/ofid/ofae418. PMID: 39113828; PMCID: PMC11304597

22. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.А., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф., Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2013-2014 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. 2014;5:38-42

23. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРИ в сезон 2015-2016 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. 2016;6:73-75

pneumonia in a girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21520. doi: 10.1097/MD.0000000000021520. PMID: 32871999; PMCID: PMC7437800

9. Korsman SNJ, van Zyl GU, Nutt L, Andersson MI, Preiser W. Human coronaviruses. *Virology.* 2012:94–5. doi: 10.1016/B978-0-443-07367-0.00040-9. Epub 2016 Oct 14. PMCID: PMC7152395

10. Ziebuhr J. The coronavirus replicase. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:57-94. doi: 10.1007/3-540-26765-4_3. PMID: 15609509; PMCID: PMC7121973

11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484

12. Lordly K, Kober L, Jadidi M, Antoun S, Dworkin SB, Karataş AE. Understanding lifetime and dispersion of cough-emitted droplets in air. *Indoor Built Environ.* 2023 Dec;32(10):1929-1948. doi: 10.1177/1420326X221098753. Epub 2022 May 18. PMID: 38023440; PMCID: PMC10657780

13. WHO Infection Prevention and Control Guidance for COVID-19. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control

14. Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;17(5):259. doi: 10.1038/s41575-020-0295-7. PMID: 32214231; PMCID: PMC7095230

15. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021 Aug 27;373(6558):eabd9149. doi: 10.1126/science.abd9149. PMID: 34446582; PMCID: PMC8721651

16. Walker JS, Archer J, Gregson FKA, Michel SES, Bzdek BR, Reid JP. Accurate Representations of the Microphysical Processes Occurring during the Transport of Exhaled Aerosols and Droplets. *ACS Cent Sci.* 2021 Jan 27;7(1):200-209. doi: 10.1021/acscentsci.0c01522. Epub 2021 Jan 5. Erratum in: *ACS Cent Sci.* 2021 Mar 24;7(3):507. doi: 10.1021/acscentsci.1c00220. PMID: 33532579; PMCID: PMC7845015

17. Buonanno M, Welch D, Shuryak I, Brenner DJ. Far-UVC light (222 nm) efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses. *Sci Rep.* 2020 Jun 24;10(1):10285. doi: 10.1038/s41598-020-67211-2. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Sep 27;11(1):19569. doi: 10.1038/s41598-021-97508-9. PMID: 32581288; PMCID: PMC7314750

18. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Aug;19(8):528-545. doi: 10.1038/s41579-021-00535-6. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753932; PMCID: PMC7982882

19. Mah MG, Zeller MA, Zhang R, Zhuang Y, Maro VP, Crump JA, Rubach MP, Ooi EE, Low JG, Wang DY, Smith GJD, Su YCF. Discordant phylodynamic and spatiotemporal transmission patterns driving the long-term persistence and evolution of human coronaviruses. *npj Viruses.* 2024;2(49). doi:10.1038/s44298-024-00058-w

20. Hand J, Rose EB, Salinas A, Lu X, Sakthivel SK, Schneider E, Watson JT. Severe Respiratory Illness Outbreak Associated with Human Coronavirus NL63 in a Long-Term Care Facility. *Emerg Infect Dis.* 2018 Oct;24(10):1964-1966. doi: 10.3201/eid2410.180862. PMID: 30226169; PMCID: PMC6154147

21. Wilson R, Kovacs D, Crosby M, Ho A. Global Epidemiology and Seasonality of Human Seasonal Coronaviruses: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2024 Jul 18;11(8):ofae418. doi: 10.1093/ofid/ofae418. PMID: 39113828; PMCID: PMC11304597

22. Rahimov RA, Ibadullaeva NA, Rahimov RR, Dzhemileva SF, Pleshkov BA. A characteristic of the influenza and ARI morbidity in the season 2016-2017. *Medicinskij zhurnal Uzbekistana = Medical Journal of Uzbekistan*. 2014;5:38-42

24. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРИ в сезон 2016-2017 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. 2017;5:38-41

25. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРИ в сезон 2017-2018 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. 2018;4:41-44

26. Рахимов Р.А., Хикматуллаева А.С., Расулова Д.М., Байназаров М.М., Рахимов Р.Р., Ибадуллаева Н.С. Характеристика острых респираторных инфекций сезона 2021-2022 гг. на фоне пандемии COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2022;2:199-205

27. Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreño JM, Strohmeier S, Schmitz AJ, Zafar S, Zhou JQ, Rijnink W, Alshammary H, Borcherding N, Reiche AG, Srivastava K, Sordillo EM, van Bakel H; Personalized Virology Initiative; Turner JS, Bajic G, Simon V, Ellebedy AH, Krammer F. SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, and S2 // Cell. 2021 Jul 22;184(15):3936-3948.e10. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.005. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34192529; PMCID: PMC8185186

28. Рахимов Р.А., Переяслов Д.И., Ибадуллаева Н.С., Рузметова С.И., Рахимов Р.Р., Расулова Д.М. Характеристика первого постпандемического сезона гриппа и ОРИ 2023-2024 гг. в г. Ташкент // Новый день в медицине. 2024;4(66):852-856

29. Breaking COVID-19 global health emergency is over. 5 May, 2023. https://twitter.com/WHO/status/1654477139620638722

23. Rahimov RA, Ibadullaeva NS, Rahimov RR, Dzhemileva SF, Pleshkov BA. Characteristics of influenza and acute respiratory infections in the 2015-2016 season. *Medicinskij zhurnal Uzbekistana = Medical Journal of Uzbekistan*. 2016;6:73-75

24. Rahimov RA, Ibadullaeva NS, Rahimov RR, Dzhemileva SF, Pleshkov BA. Characteristics of influenza and acute respiratory infections in the 2016-2017 season *Medicinskij zhurnal Uzbekistana = Medical Journal of Uzbekistan*. 2017;5:38-41

25. Rahimov RA, Ibadullaeva NS, Rahimov RR, Dzhemileva SF, Pleshkov BA. Characteristics of influenza and acute respiratory infections in the 2017-2018 season *Medicinskij zhurnal Uzbekistana = Medical Journal of Uzbekistan*. 2018;4:41-44

26. Rahimov RA, Hikmatullaeva AS, Rasulova DM, Bajnazarov MM, Rahimov RR, Ibadullaeva NS. Characteristics of acute respiratory infections of the 2021-2022 season against the backdrop of the COVID-19 pandemic. *Infekciya, immunitet i farmakologiya = Infection, immunity and pharmacology.* 2022;2:199-205

27. Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreño JM, Strohmeier S, Schmitz AJ, Zafar S, Zhou JQ, Rijnink W, Alshammary H, Borcherding N, Reiche AG, Srivastava K, Sordillo EM, van Bakel H; Personalized Virology Initiative; Turner JS, Bajic G, Simon V, Ellebedy AH, Krammer F. SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, and S2. *Cell.* 2021 Jul 22;184(15):3936-3948.e10. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.005. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34192529; PMCID: PMC8185186

28. Rahimov RA, Pereyaslov DI, Ibadullaeva NS, Ruzmetova SI, Rahimov RR, Rasulova DM. Characteristics of the first post-pandemic season of influenza and ARI 2023-2024 in Tashkent. *Novyj den' v medicine = A new day in medicine.* 2024;4(66):852-856

29. Breaking COVID-19 global health emergency is over. 5 May, 2023. Available from: https://twitter.com/WHO/status/1654477139620638722

Сведения об авторах:

Рахимов Равшан Абдуллаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела респираторных, новых и вновь появляющих вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: nicuz@mail.ru;
Ибадуллаева Наргиз Сапиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ученый секретарь, Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: drnargizis@gmail.com;
Рахимов Руслан Равшанович, PhD, руководитель отдела исследований кишечных вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: rakhimov.r0106@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Султанова Б.П., Алдан Ж.А., Зинуллина А.А., Садырова Г.А., Чипошина Т.А., Батырбаева А.Ж., Жекеева М.Е., Муратбекова М.М.
Знания, диагностическая практика и стратегии ведения метаболической дисфункции, ассоциированной со стеатозом печени (МАЖБП), среди эндокринологов Казахстана: многоцентровое поперечное исследование 2

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Низов О.Н., Муминов Ш.М., Хамидов Б.П., Хакимов А.Б., Худайназаров Д.А., Исломов А.А., Ташходжаев А.А., Давлатов Д.Х., Алимухамедов Д.Д.
Реплантация верхней конечности при тяжёлой сочетанной травме в условиях травматического шока (клиническое наблюдение) 13

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Цефиксим – современные возможности антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей в Республике Казахстан в амбулаторном звене в условиях нарастающей устойчивости уропатогенов 24

Инструкция по препарату Ксифиа 40

РАНЕЕ ОПУБЛИКОВАННЫЕ СТАТЬИ

Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Ташбаев Н.С., Хикматуллаева А.С.
Сезонная коронавирусная инфекция человека (HCoV) (обзор литературы) 42

МАЗМҰНЫ

ОЗЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Султанова Б.П., Алдан Ж.А., Зинуллина А.А., Садырова Г.А., Чипошина Т.А., Батырбаева А.Ж., Жекеева М.Е., Муратбекова М.М.
Қазақстан эндокринологтары арасындағы метаболизмдік дисфункциямен байланысты стеатозды бауыр ауруы (МДБСБА) бойынша білім, диагностикалық тәжірибе және басқару стратегиялары: көпсалалы көлденең зерттеу 2

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Низов О.Н., Муминов Ш.М., Хамидов Б.П., Хакимов А.Б., Худайназаров Д.А., Исломов А.А., Ташходжаев А.А., Давлатов Д.Х., Алимухамедов Д.Д.
Травматикалық шок жағдайында ауыр қабаттасқан жарақат кезінде қолды реплантациялау (клиникалық жағдай) 13

САРАПШЫЛАР КЕҢЕСІНІҢ ҚАРАРЫ

Цефиксим – уропатогендердің төзімділігі артып отырған жағдайда Қазақстан Республикасының амбулаториялық звеносында несеп шығару жолдарының инфекцияларын бактерияға қарсы емдеудің заманауи мүмкіндіктері 24

Ксифиа препаратын қолдануға арналған нұсқаулы 40

БҰРЫН ЖАРИЯЛАНҒАН МАҚАЛАЛАР

Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Ташбаев Н.С., Хикматуллаева А.С.
Адамның маусымдық коронавирус инфекциясы (HCoV) (әдебиеттік шолу) 42

CONTENT

ORIGINAL RESEARCH

ENDOCRINOLOGY

Sultanova BP, Aldan ZhA, Zinullina AA, Sadyrova GA, Chiposhina TA, Batyrbayeva AZh, Zhekeyeva ME, Muratbekova MM.
Knowledge, diagnostic practices, and management strategies of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) among endocrinologists in Kazakhstan: a multicenter cross-sectional study.....2

CASE REPORT

Nizov ON, Muminov ShM, Khamidov BP, Khakimov AB, Khudainazarov DA, Islomov AA, Tashkhodzhaev AA, Davlatov JKh, Alimukhamedov DD.
Upper limb replantation in severe combined trauma complicated by traumatic shock (a case report).....13

ADVISORY BOARD RESOLUTION

Cefixime: Current options for antibacterial therapy of urinary tract Infections in the Republic of Kazakhstan in the outpatient setting amid rising resistance among urinary tract pathogens.....24

Xifia Medicinal product information and instructions for use.....40

PREVIOUSLY PUBLISHED ARTICLES

Rakhimov RA, Ibadullaeva NS, Rakhimov RR, Tashbaev NS, Khikmatullaeva AS.
Human coronavirus infection (HCoV) (literature review).....42

ПС-1 ф.
ф. ПС-1

П. Ш.
оператордың қолы –
подпись оператора

АБОНЕМЕНТ №

Басылым индексі
Индекс издания **75702**

«Медицина»

(басылым аты – наименование издания)

Жазылу бағасы	Стоимость подписки	____ тенге ____тиын	Комплектілер саны Кол-во комплектов

20..... жылға, айларына

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Қайда Куда _____

пошта индексі – почтовый индекс, мекен жайы – адрес

Қімге Кому _____

(фамилиясы, аты – фамилия, инициалы)

П. Ш.
оператордың қолы –
подпись оператора

АБОНЕМЕНТ №

Басылым индексі
Индекс издания **75702**

«Медицина»

(басылым аты – наименование издания)

Жазылу бағасы	Стоимость подписки	____ тенге ____тиын	Комплектілер саны Кол-во комплектов

20..... жылға, айларына

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Қайда Куда _____

пошта индексі – почтовый индекс, мекен жайы – адрес

Қімге Кому _____

(фамилиясы, аты – фамилия, инициалы)

П. Ш.
оператордың қолы –
подпись оператора

ТАСЫМАЛДАУ КАРТОЧКАСЫ №

ПВ	Орын	Литер

газетке / журналға на газету / журнал **75702**

«Медицина»

(басылым аты – наименование издания)

Жазылу бағасы	Стоимость подписки	____тенге ____тиын	Комплектілер саны Кол-во комплектов

20..... жылға, айларына

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Қайда Куда _____

пошта индексі – почтовый индекс, мекен жайы – адрес

Қімге Кому _____

(фамилиясы, аты – фамилия, инициалы)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА №

ПВ	Орын	Литер

газетке / журналға на газету / журнал **75702**

«Медицина»

(басылым аты – наименование издания)

Жазылу бағасы	Стоимость подписки	____тенге ____тиын	Комплектілер саны Кол-во комплектов

20..... жылға, айларына

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Қайда Куда _____

пошта индексі – почтовый индекс, мекен жайы – адрес

Қімге Кому _____

(фамилиясы, аты – фамилия, инициалы)