

DOI 10.58351/2949-2041.2026.32.3.008

УДК 616-002.5-06:616.61-02:615.2

**Щеглов Павел Николаевич**, студент  
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Shcheglov Pavel N.  
Kirov State Medical University

**Залешина Нина Владимировна**, студент  
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Zalashina Nina V.  
Kirov State Medical University

Научный руководитель:  
**Нелюбина Екатерина Владимировна**  
ассистент кафедры внутренних болезней  
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Nelyubina Ekaterina V.  
Kirov State Medical University

**АНАЛИЗ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПЕРВОГО РЕЖИМА  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ИСХОДНО СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК  
ANALYSIS OF NEPHROTOXICITY OF THE FIRST-LINE ANTI-TUBERCULOSIS  
THERAPY IN PATIENTS WITH INITIALLY PRESERVED RENAL FUNCTION**

**Аннотация.** Статья посвящена анализу нефротоксичности первого режима противотуберкулезной терапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) у пациентов с исходно сохранной функцией почек. В ретроспективное исследование включено 60 пациентов (50 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 32 до 58 лет, получавших первый режим ПТТ в течение 4–6 недель. Проведен анализ динамики уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до и после лечения. Установлено, что у всех пациентов наблюдалось повышение креатинина: средний прирост составил 16,0 мкмоль/л (22,4%), среднее снижение СКФ – 14,1 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (13,0%). У 7 пациентов (11,7%) зафиксировано повышение креатинина в 1,5 раза и более, что соответствует стадии «Risk» острого повреждения почек по классификации RIFLE. Статистический анализ (критерий Вилкоксона) подтвердил значимость изменений ( $W = 0$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные обосновывают необходимость контроля функции почек даже у исходно здоровых пациентов, получающих первый режим противотуберкулезной терапии.

**Abstract.** The article is dedicated to the analysis of nephrotoxicity of the first-line anti-tuberculosis therapy (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) in patients with initially preserved renal function. A retrospective study included 60 patients (50 men, 10 women) aged 32 to 58 years receiving first-line anti-TB therapy for 4–6 weeks. The dynamics of creatinine level and glomerular filtration rate (GFR) before and after treatment were analyzed. It was found that all patients showed an increase in creatinine: the mean increase was 16.0  $\mu\text{mol/L}$  (22.4%), the mean decrease in GFR was 14.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (13.0%). In 7 patients (11.7%), a 1.5-fold or more increase in creatinine was recorded, corresponding to the «Risk» stage of acute kidney injury according to the RIFLE classification. Statistical analysis (Wilcoxon test) confirmed the significance of the changes ( $W = 0$ ;  $p < 0.001$ ). The obtained data substantiate the need for renal function monitoring even in initially healthy patients receiving first-line anti-tuberculosis therapy.



**Ключевые слова:** Противотуберкулезная терапия первого ряда, нефротоксичность, креатинин, острое повреждение почек, изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол.

**Keywords:** First-line anti-tuberculosis therapy, nephrotoxicity, creatinine, acute kidney injury, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol.

## 1. Введение

**Актуальность.** Туберкулез остается распространенным инфекционным заболеванием, требующим длительной комбинированной химиотерапии. Наиболее часто назначаемым является первый режим лечения, включающий изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол [1]. Наряду с высокой противотуберкулезной активностью, эти препараты могут оказывать нежелательные эффекты на различные органы и системы [6]. Вопрос их потенциального нефротоксического действия остается открытым, поскольку данные литературы варьируют от единичных наблюдений до указаний на клинически значимое поражение почек в 5–16% случаев [5]. При этом большинство исследований включают гетерогенные группы пациентов, в том числе с исходной патологией почек и МЛУ-туберкулезом [3], что затрудняет оценку «чистого» влияния именно первого режима.

**Цель исследования.** Оценить частоту развития острого повреждения почек (повышение креатинина  $\geq 1,5$  раза) у пациентов с исходно сохраненной функцией почек, получающих противотуберкулезную терапию первого ряда.

### Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 60 пациентов, получавших первый режим противотуберкулезной терапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), в течение 4–6 недель лечения.

2. Определить долю пациентов с повышением креатинина в 1,5 раза и более от исходного уровня, что соответствует стадии «Risk» острого повреждения почек по классификации RIFLE.

3. На основании полученных данных обосновать необходимость контроля функции почек у пациентов, получающих первый режим противотуберкулезной терапии.

## 2. Фармакокинетика и нефротоксический потенциал основных противотуберкулезных препаратов

Для интерпретации полученных клинических данных и понимания механизмов возможного повреждения почек целесообразно рассмотреть фармакокинетические особенности основных противотуберкулезных препаратов первого ряда и их потенциальное влияние на почечную ткань.

Ключевым аспектом фармакокинетики исследуемых препаратов является их биотрансформация в печени и последующая экскреция почками, что определяет степень их воздействия на выделительную систему.

Изониазид подвергается интенсивному метаболизму в печени посредством N-ацетилирования под действием фермента N-ацетилтрансферазы с образованием N-ацетилизониазида. Данный метаболит в дальнейшем гидролизуется до изоникотиновой кислоты и моноацетилгидразина. Экскреция препарата осуществляется преимущественно почками: в течение 24 часов выводится 75–95% дозы, главным образом в форме неактивных метаболитов (N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты). При почечной недостаточности период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) изониазида может увеличиваться до 6,7 ч. Однако, поскольку почками элиминируются уже неактивные соединения, прямое токсическое воздействие на почечную ткань минимально.

Рифампицин характеризуется быстрым распределением по органам и тканям. Его метаболизм протекает в печени с образованием фармакологически активного метаболита – 25-O-деацетилрифампицина. Препарат выводится преимущественно с желчью (80% в виде метаболита), тогда как почечная экскреция составляет около 20%. У пациентов с нарушением выделительной функции почек удлинение  $T_{1/2}$  наблюдается только при превышении дозы 600 мг (максимальная суточная доза согласно клиническим рекомендациям). В связи с ограничением суточной дозы, его прямое нефротоксическое действие клинически незначительно.



Пиразинамид метаболизируется в печени путем гидролиза с образованием основного метаболита – пиразиноевой кислоты, которая впоследствии гидроксилируется до 5-гидроксипиразиноевой кислоты. Выведение осуществляется преимущественно почками посредством клубочковой фильтрации. В течение 24 часов в моче обнаруживается около 70% препарата, главным образом в виде метаболитов, и лишь 4–14% в неизменном виде. Важной особенностью является то, что активные метаболиты пиразинамида способны оказывать повреждающее действие на канальцевый аппарат почек, что может приводить к развитию интерстициального нефрита.

Этамбутол подвергается частичной биотрансформации в печени с образованием неактивных альдегидных и дикарбоксильных производных. Период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 3–4 часа. Препарат выводится главным образом почками: большая часть экскретируется в неизменном виде, и лишь 8–15% – в форме неактивных метаболитов. Повреждение почечной ткани при применении этамбутола, как правило, возникает при превышении максимальной суточной дозы в 2 г, что указывает на дозозависимый характер его нефротоксичности [2].

Таким образом, анализ фармакокинетических данных показывает, что наибольшим потенциальным риском для почек среди препаратов первого ряда обладает пиразинамид (за счет активных метаболитов), тогда как изониазид и рифампицин в стандартных дозах существенного повреждающего действия не оказывают, а риск этамбутола реализуется преимущественно при превышении дозировки. Это послужило теоретической основой для настоящего клинического исследования.

### **3. Материалы и методы исследования**

Дизайн исследования: проведено ретроспективное когортное исследование.

Место и сроки проведения: исследование выполнено на базе КОГБУЗ "Областной клинический противотуберкулезный диспансер". Проанализированы истории болезни пациентов, проходивших лечение в период с 2023 год по 2025 год.

Критерии включения:

- возраст от 25 до 60 лет;
- получение первого режима противотуберкулезной терапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол);
- исходно сохранная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствует ХБП С1–С3а);
- наличие данных о концентрации креатинина крови до начала лечения и через 4–6 недели терапии.

Критерии исключения:

- ВИЧ-инфекция;
- системные заболевания соединительной ткани;
- сахарный диабет с микроальбуминурией или диабетической нефропатией;
- подтвержденная патология почек до начала лечения (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь);
- беременность и лактация.

Характеристика выборки: в исследование включено 60 пациентов (50 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 32 до 58 лет (средний возраст  $42,3 \pm 6,2$  года). Исходная концентрация креатинина в среднем составила  $71,4 \pm 12,6$  мкмоль/л, расчетная СКФ (по формуле СКD-EPI) –  $108,4 \pm 13,3$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Методы оценки нефротоксичности: критерием нефротоксичности являлось повышение уровня креатинина сыворотки крови в 1,5 раза и более от исходного через 4–6 недель терапии. Данный критерий соответствует стадии «Risk» (R) по классификации острого повреждения почек RIFLE [4]. СКФ рассчитывалась по формуле СКD-EPI (2009).

Статистический анализ: статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel. Рассчитывались средние арифметические значения (M), стандартное отклонение (SD), минимальные и максимальные значения. Для сравнения показателей до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



#### 4. Результаты исследования

В исследование включено 60 пациентов (50 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 32 до 58 лет (средний возраст  $42,3 \pm 6,2$  года). Исходная концентрация креатинина в среднем составила  $71,4 \pm 12,6$  мкмоль/л, расчетная СКФ (по формуле СКД-ЕП) –  $108,4 \pm 13,3$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Через 4-6 недель терапии первым режимом у всех 60 пациентов зафиксировано повышение уровня креатинина. Средний уровень креатинина после лечения составил  $87,4 \pm 22,1$  мкмоль/л, средняя СКФ –  $94,3 \pm 20,5$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Таким образом, среднее повышение креатинина составило 16,0 мкмоль/л (22,4%), среднее снижение СКФ на 14,1 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (снижение на 13,0%). При анализе динамики креатинина с помощью критерия Вилкоксона установлено, что у всех пациентов с зафиксированными изменениями наблюдалось только повышение уровня креатинина. Сумма рангов положительных сдвигов составила 1830, отрицательные сдвиги отсутствовали ( $W = 0$ ,  $p < 0,001$ ).

##### **Частота клинически значимой нефротоксичности.**

У 53 пациентов (88,3%) повышение уровня креатинина носило незначительный характер и не превышало 1,5 раза от исходного значения.

У 7 пациентов (11,7%) зафиксировано повышение креатинина в 1,5 раза и более, что соответствует критериям острого повреждения почек (стадия «Risk» по классификации RIFLE).

Отрицательной динамики (снижения уровня креатинина) не наблюдалось ни в одном случае. Все выявленные изменения носили однонаправленный характер – только в сторону ухудшения функции почек.

Среди 7 пациентов с клинически значимой нефротоксичностью (11,7% от общей выборки) повышение уровня креатинина составило от 1,5 до 1,51 раза относительно исходного, что соответствует критериям острого повреждения почек (стадия «Risk» по RIFLE).

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у данных пациентов варьировало от 25 до 39% от исходного уровня. У 6 из 7 пациентов (85,7%) снижение СКФ превышало 25%.

Все случаи нефротоксичности развились на фоне применения стандартных доз препаратов первого ряда, без превышения рекомендуемых.

#### 5. Выводы

1. В результате проведенного анализа динамики лабораторных показателей у 60 пациентов с исходно сохранной функцией почек, получающих первый режим противотуберкулезной терапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), установлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации через 4–6 недель лечения. Среднее повышение креатинина составило 22,4%, а среднее снижение СКФ – 13,0%, что подтверждает влияние стандартной терапии на функциональное состояние почек.

2. Частота развития острого повреждения почек (стадия «Risk» по классификации RIFLE) в исследуемой группе составила 11,7% (7 из 60 пациентов). У всех этих пациентов зафиксировано повышение уровня креатинина в 1,5 раза и более, причем у 85,7% из них (6 пациентов) снижение СКФ превысило 25%, что указывает на развитие клинически значимого ренального повреждения на фоне стандартных доз препаратов.

3. Полученные данные обосновывают необходимость обязательного динамического контроля функции почек (определение уровня креатинина и расчет СКФ) у всех пациентов, получающих первый режим противотуберкулезной терапии, даже при исходно нормальных показателях. Учитывая, что нефротоксические проявления зафиксированы у 11,7% пациентов, целесообразно проводить скрининг функции почек не позднее 4–6 недель от начала лечения для своевременной коррекции терапии и предотвращения дальнейшего повреждения почечной ткани



**Список литературы:**

1. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации: проект 2025 г. / разработ.: Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – [Б.м.: б.и.], 2025. – 223 с. – Текст: непосредственный.
2. РЛС®: энциклопедия лекарственных препаратов: [сайт]. – URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 4.03.2026).
3. Вишневский Д.А., Зубань О.Н., Прокопович М.А., Чотчаев Р.М., Артамонов В.В., Андропова Н.В. Клиническая характеристика больных туберкулезом с нефрологической патологией. Туберкулез и болезни легких. 2025;103 (3): 47-51.
4. Сухих Е.А., Астахов А.А., Губанов М.А., Недбайло И.Н. Прогностическая ценность шкалы RIFLE у больных в ОРИТ. Непрерывное медицинское образование и наука. 2019;14 (2): 35-39.
5. Иванова Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
6. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В.Ю. Мишин. – Москва: МИА, 2007

