

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

РЕЦЕПТ

2024, том 27, № 5

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2024 Volume 27 Number 5



Виктор Эмброс
(1953)

Гэри Равкан
(1952)



Американские ученые первыми открыли фундаментальный принцип регулирования активности генов. Они проводили свои исследования на черве-нематоде — *C. Elegans*, у которого не развивались некоторые типы клеток, и в итоге выделили крошечные фрагменты генетического материала, или микроРНК, которые были необходимы для развития червей. Дальнейшая работа показала, что этот процесс не является уникальным для червей, а представляет собой основной компонент жизни на Земле. Нобелевская премия 2024 года.

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2024, том 27, № 5

2024 Volume 27 Number 5

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

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

Адрес редакции:

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, 67,
офис 1103, п/я 5.
Тел.: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

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

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

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

Подписано в печать: 21.10.2024

Формат 70x100 1/16.

Печать офсетная

Тираж 1 500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

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

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2024

Belarus

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founders:

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

Address:

67 Timiryazev str., office 1103, Minsk, 220035.
Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Subscription

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

In electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 21.10.2024

Format 70x100 1/16.

Litho

Circulation is 1 500 copies

Order №

Printed in printing house

© "Prescription"

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

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Кожанова И. Н., доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

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

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

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

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

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент (Минск)

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

Воронов Г. Г., доцент кафедры организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

Жилевич Л. А., кандидат медицинских наук, Республиканский геронтологический центр (Минск)

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

Лихачев С. А., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

Лукьянов А. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

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

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

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

Романова И. С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет, эксперт Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск)

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

Сосонкина В. Ф., председатель совета Республиканского общественного объединения фармацевтических работников «ФАРМАБЕЛ» (Минск)

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

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

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

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

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

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

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2024, том 27, № 5

2024 Volume 27 Number 5

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

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

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Подписка

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

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

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

Подписано в печать: 21.10.2024

Дата выхода в свет: 31.10.2024

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Адрес типографии: 220030, Республика Беларусь,
г. Минск, пл. Свободы, 23, офис 103

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Russia

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and publisher address:

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

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Subscription

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

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 21.10.2024

Release date 31.10.2024

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

16+

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editor-in-chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexander S. Pochkaylo, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk)

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

Sergey A. Likhachev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk)

Alexander M. Lukyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

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

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

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

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

Irina S. Romanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

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

Valentina F. Sasonkina, Chairperson of the Council of the Republican Public Association of Pharmaceutical Specialists «FARMABEL» (Minsk)

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

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

Gennady G. Voronov, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization, Belarusian State Medical University (Minsk)

Lyudmila A. Zhilevich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Republican Gerontological Center (Active Longevity) (Minsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

11 октября 2024 г. в Минске в рамках III Минского международного медицинского форума состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Организационные технологии преодоления антибиотикорезистентности». Цель конференции – обмен передовым опытом и знаниями в области организации антибиотикотерапии в стационарных и амбулаторных условиях у детей и взрослых в условиях роста антибиотикорезистентности.

На конференции были представлены доклады о научных, практических и организационных аспектах использования антибактериальных препаратов.

Так, в докладе Карпова И.А. (заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «БГМУ», д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Литвинчук Д.В., доцент кафедры инфекционных болезней УО «БГМУ», к.м.н., доцент) «Клинические аспекты COVID-19: противовирусная терапия» обсуждались следующие вопросы: приводит ли назначение ремдесивира к более быстрому клиническому улучшению у госпитализированных пациентов с COVID-19, снижает ли ремдесивир летальность от всех причин у госпитализированных пациентов с COVID-19, какие факторы ассоциированы с эффективностью ремдесивира. Представлены результаты проведенного на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска открытого когортного клинического исследования с участием 11 203 госпитализированных пациентов за февраль 2020 – июнь 2023 г. Было продемонстрировано, что назначение ремдесивира ассоциировано с более быстрым разрешением дыхательной недостаточности и выпиской; назначение ремдесивира ассоциировано с меньшей вероятностью летального исхода от любых причин; наибольшие различия в летальности наблюдались у пациентов с дыхательной недостаточностью и в период преобладания варианта дельта; возраст до 55 лет, вакцинация против COVID-19 в анамнезе и назначение в первые 7 дней заболевания ассоциированы с большей эффективностью ремдесивира.

Профессор Тапальский Д.В. (директор Института физиологии Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор; Карпова Е.В., Гомельский государственный медицинский университет, к.м.н.) в докладе «Новые антибиотики и новые комбинации для преодоления лекарственной устойчивости» отметил, что 17 мая 2024 г. ВОЗ опубликовала обновленный Список приоритетных бактериальных патогенов (BPPL), включающий 15 семейств антибиотикорезистентных



бактерий, выделенных в группы критического, высокого и среднего уровней приоритетности (WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2024). В документе содержатся рекомендации по разработке новых необходимых методов лечения, призванных остановить распространение устойчивости к противомикробным препаратам. Изменения по сравнению с 2017 г. отражают динамичную природу устойчивости к противомикробным препаратам, требующую принятия специальных мер.

В сравнении со Списком BPPL 2017 г. в 2024 г. были исключены 5 комбинаций «патоген – антибиотик» и добавлены 4 новые комбинации. Также для *Shigella* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* изменились уровни приоритетности. В Список были добавлены *Mycobacterium tuberculosis*, Enterobacterales (устойчивые к цефалоспорином III поколения), стрептококки групп А и В, *Salmonella Typhi* и, наоборот, были исключены из Списка *Helicobacter pylori* (устойчивый к кларитромицину) и *Campylobacter* spp. (устойчивый к фторхинолонам). Приоритетом № 1 (критический уровень резистентности) стали *Acinetobacter baumannii* (резистентность (R) к карбапенемам), Enterobacterales (R к цефалоспорином III поколения), Enterobacterales (R к карбапенемам), *Mycobacterium tuberculosis* (R к рифампицину).

В докладе представлена информация о проведении оценки чувствительности/резистентности XDR-штаммов *K. pneumoniae*, полученных в стационарах республики, к новым антибактериальным препаратам: цефидероколу, новым ингибиторзащищенным цефалоспорином (цефтазидиму/авибактаму) и карбапенемам (имипенему/релебактаму, меропенему/ваборбактаму), а также к азтреонаму/авибактаму, плазომину, эрава-циклину. На фоне выраженной устойчивости к коли-стину отмечено снижение эффективности комбинаций антибиотиков, эмпирически назначаемых для лечения госпитальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Выявлена устойчивость отдельных карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii* к новым антибиотикам.

Цели комбинированной антибактериальной терапии – обеспечение терапевтической эффективности при лечении полимикробных инфекций, предупреждение возникновения антибиотикорезистентности в процессе лечения, достижение синергизма антибиотиков для преодоления устойчивости «проблемных» возбудителей (экстремально резистентных – XDR,

панрезистентных – PDR). Сочетание различных механизмов устойчивости у штаммов одного вида определяет эффективность/неэффективность не только отдельных антибиотиков, но и их комбинаций. Поэтому специалисты отметили, что больше не существует универсальных схем эмпирической комбинированной антибиотикотерапии, и поскольку эффективность комбинаций антибиотиков является трудно предсказуемой, появилась необходимость использования *in vitro* тестов для выбора оптимальной терапии для конкретного пациента.

В докладе «Интегральная картина устойчивости микроорганизмов в многопрофильных стационарах» Романовой И.С. (заведующая кафедрой клинической фармакологии УО «БГМУ», к.м.н., доцент; Кардаш О.Ф., доцент кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ», к.м.н., доцент; Левшина Н.Н. и Ромашко Ю.В., отделение клинической микробиологии ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии») представлена объемная информация, основанная на материалах ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии». С 2005 г. ведется анализ информации от организаций здравоохранения (ОЗ) Минска с использованием аналитического программного обеспечения WHONET, позволяющего осуществлять регистрацию и оформление результатов микробиологического исследования, вести базу данных микроорганизмов, выделяемых в ОЗ, проводить анализ ситуации по основным проблемам антибактериальной резистентности и инфекционного контроля. В анализ были включены только те антибиотики, к которым микроорганизм может быть потенциально чувствителен. Набор антибактериальных средств для каждого микроорганизма сформирован в соответствии с действующими рекомендациями CLSI и EUCAST (*Enterococcus faecalis/faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, иные представители *Enterobacterales*) по определению чувствительности к антибиотикам. Девять ОЗ Минска имеют микробиологическую лабораторию. Представленный в докладе анализ проведен в трех из них на основании годового отчета базы WHONET за 2023 г.

Профессор Дзядзько А.М. (заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., профессор) в докладе «Хронический реанимационный пациент и проблемы антибиотикорезистентности» отметил некоторые прямые и косвенные проблемы хронического реанимационного пациента: экономический ущерб,

обнуление результатов хирургии – их девальвация, биологическая опасность – «чашка Петри», доступность реанимационной койки, причины расширения коечного фонда ОИТР, необходимость длительной реабилитации, выгорание и деморализация коллектива. Он также поделился опытом интенсивной терапии тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией, среди которых были трансплантированные пациенты с подтвержденным COVID-19 (печень, почка, легкие), беременные женщины с COVID-19 и другие пациенты, в т. ч. медицинские работники, нуждавшиеся в интенсивной терапии. Был сформирован подход к интенсивной терапии тяжелых реанимационных пациентов: упор на поэтапную синдромную интенсивную терапию, ежедневную переоценку состояния и внимание к деталям (стратегия принятия решения), персонализация помощи и интенсивная терапия «мелочей».

В докладе «Организация контроля антибактериальной и противогрибковой терапии в многопрофильном стационаре: возможности информационных технологий в качестве инструмента поддержки решений по назначению или ограничению использования антибактериальных препаратов» Гавриленко Л.Н. (доцент кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ», к.м.н., доцент; Кенденков О.И., специалист РКФЛ УП «ЦЭИЗ») представлена информация о том, что в соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf) в каждом многопрофильном стационаре с целью обеспечения основы для сокращения распространения устойчивых к противомикробным препаратам микроорганизмов необходимы разработка и внедрение в практику принципов стандартизации лечебного процесса, основанных на формулярной системе, клинических протоколах диагностики и лечения, клинико-экономическом анализе (ABC/VEN/DDD) и оценке эффективности затрат, а также создание в каждом стационаре системы клинико-фармакологических информационных технологий в качестве инструмента поддержки решений по назначению или ограничению использования антибактериальных препаратов. Современные информационные технологии поддержки принятия решений в многопрофильном стационаре позволяют решать сразу несколько задач: обучение врачей-специалистов рекомендациям по противомикробной терапии – это ключевая функция программ противомикробной терапии; создание локальных протоколов противомикробной и противогрибковой терапии в зависимости

от профильности ОЗ, оптимизация использования антимикробных средств, облегчение проведения мониторинга потребления антибактериальных средств, контроль за антибиотикорезистентностью микроорганизмов. Положительным трендом может служить создание в многопрофильных ОЗ Минска и некоторых республиканских научно-практических центрах отделов клинической фармакологии и инфекционного контроля. Сегодня доступны разнообразные возможности информационных технологий как инструмента поддержки решений по назначению или ограничению использования антибактериальных и противогрибковых препаратов (Сычев Д.А., <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-30-32>): автоматизация клинических рекомендаций и руководств, разработка шаблонов (стандартов) лекарственных назначений или рекомендаций по выбору антибактериальных средств в ОЗ с учетом профильности оказания медпомощи; анализ лекарственных назначений на наличие показаний и противопоказаний, на оптимальность выбранных режимов дозирования, анализ межлекарственных взаимодействий (на основе инструкций по медицинскому применению) (экспертиза фармакотерапии проводится врачом – клиническим фармакологом в ОЗ); анализ лекарственных назначений с учетом индивидуальных особенностей пациентов (беременность, лактация, результаты фармакогенетического тестирования и т. д.) (проводится врачом – клиническим фармакологом в ОЗ); анализ выбранных режимов дозирования с учетом функционального состояния печени и почек у пациентов; выявление «проблемных» назначений (полипрагмазии, избыточного назначения, нерационального комбинирования и пр.). Стандартные схемы могут быть интегрированы в информационную систему ОЗ для ведения электронной истории болезни. Эффективность и безопасность информационных технологий во многом зависят от качества информационных баз и алгоритмов принятия решений, используемых при их разработке.

Доклад «Антибиотикорезистентность у детей с сепсисом» профессора Романовой О.Н. (заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки, д.м.н., профессор; Сергиенко Е.Н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «БГМУ», к.м.н., доцент; Коломиец Н.Д., заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ», д.м.н., профессор) посвящен цели ознакомить с подходами к определению сепсиса у детей, вы-

деляемыми бактериями, их резистентностью к антибиотикам и методами преодоления путем назначения рациональной антибактериальной терапии. Рост частоты сепсиса обусловлен широким использованием инвазивных методик, улучшением выживаемости тяжелых пациентов, в т. ч. с хроническими заболеваниями (преморбидный фон), увеличением количества иммунологически скомпрометированных пациентов, случаев ассоциации микроорганизмов, ростом полирезистентной микрофлоры (неадекватная антибактериальная терапия). Этиологическая структура сепсиса у детей разнообразна и представлена в диссертационной работе доцента, к.м.н. Сергиенко Е.Н.: «В этиологической структуре сепсиса (n=227) преобладали грамотрицательные бактерии (58,1%), грамположительные микроорганизмы составили 29,1%, грибы (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*) – 1,3%, смешанная флора – 11,5%. Спектр грамотрицательных возбудителей (n=132) был следующий: *N. meningitidis* – 69,6%, *K. pneumoniae* – 6,1%, *H. influenzae* – 8,3%, *P. aeruginosa* – 5,3%, *A. baumannii* – 3,8%, *Salm. enteritidis* – по 3,0%, *E. coli* – 1,5%, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Salm. pseudotuberculosis* – по 0,8%. Среди грамположительных бактерий (n=66) стрептококки составили 65,2%, стафилококки – 34,8%». Своевременная антимикробная терапия должна быть целью терапии для детей с септическим шоком, чем дольше время до начала антимикробной терапии, тем выше смертность. Рекомендована эмпирическая терапия широкого спектра одним или несколькими противомикробными препаратами для покрытия максимально возможных возбудителей. Терапевтический лекарственный мониторинг, там, где это возможно, может определить индивидуальные противомикробные дозы для достижения максимального эффекта при минимизации токсичности. При сепсисе использование непрерывных или продленных инфузий с нагрузочными дозами, в отличие от дробного введения, может привести к улучшению исходов у пациентов, которых лечили бета-лактамами антибиотиками. Для концентрационно- и времязависимых антибиотиков оптимизация дозы должна включать в себя корректировку интервала введения, а не вводимой дозы. У детей с септическим шоком или сепсис-ассоциированной органной дисфункцией, которые получают противомикробные препараты, рекомендуется ежедневная оценка (например, клиническая, лабораторная) возможности деэскалации антимикробной терапии. Определение

продолжительности антимикробной терапии зависит от локализации инфекции, микробной этиологии, ответа на лечение и способности контроля источника бактериемии. В заключение профессор Романова О.Н. отметила необходимость включения мер инфекционного контроля в медицинскую практику (приказы на уровне руководства клиники, изоляция пациентов, рациональная антибактериальная терапия, тщательная обработка рук медперсонала и т. д.), учета факторов риска развития бактериальных инфекций, проведения рациональной антибактериальной терапии с участием врача – клинического фармаколога в консилиуме, подчеркнула этиологию сепсиса в зависимости от возраста пациента и бактериального пейзажа отделения.

В докладе «Рациональная организация современной антибиотикотерапии» профессор Матвеев В.А. (профессор кафедры педиатрии ПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», д.м.н., профессор) поделился опытом и принципами организации индивидуализированной фармакотерапии противомикробными препаратами в педиатрической практике в условиях многопрофильного стационара с учетом клинико-фармакологической характеристики лекарственных препаратов, персонализированного профиля пациента и коморбидных состояний, эпидемиологической ситуации, аспектов безопасности фармакотерапии.

В докладе «Принципы использования антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях как возможность предотвращения развития антибиотикорезистентности» профессор Кожанова И.Н. (профессор кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ», д.м.н.) сделала акцент на требованиях к пероральным формам антибактериальных препаратов: предсказуемая биодоступность, отсутствие фармацевтических взаимодействий, удобный режим дозирования, высокий уровень безопасности, приемлемая стоимость. Дана сравнительная характеристика аминопенициллинам, в т. ч. комбинированным с клавулановой кислотой, макролидам, цефалоспорином II–III поколений, тетрациклином, фторированным хинолонам. Подчеркнута активность кларитромицина в отношении *Haemophilus influenzae*, сопоставимая с активностью азитромицина, левофлоксацина, моксифлоксацина и обосновывающая применение при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и придаточных пазух носа, остром среднем отите у детей, инфекциях кожи и мягких тканей. Внимание специалистов было обращено на информацию Комитета по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC EMA) о безопасности фторхинолонов:

о необходимости повторно, дополнительно информировать специалистов системы здравоохранения и держателей регистрационных удостоверений об ограничении применения хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах в связи с риском развития серьезных инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций, а также о том, что фторхинолоны не следует применять: для лечения инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без антибактериальной терапии, таких как инфекционные заболевания горла – фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит; для лечения небактериальных инфекций, например небактериального (хронического) простатита; для предупреждения диареи путешественника или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (инфекции, которая не распространяется за пределы мочевого пузыря); для лечения легких и средней степени тяжести бактериальных инфекций, за исключением случаев, когда другие антибактериальные лекарственные средства, рекомендованные для лечения этих инфекций, не могут быть использованы. Фторхинолоны противопоказаны детям (суставные побочные эффекты у детей оцениваются в 2–3% (Lancet Inf Dis., 2003;3:537), за исключением таких заболеваний, как сибирская язва (ципрофлоксацин, левофлоксацин), осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит (ципрофлоксацин), инфекции при муковисцидозе (ципрофлоксацин).

В докладе «Амбулаторный микробиологический мониторинг как технология контроля уровня резистентности внебольничных патогенов» доцент Скепьян Е.Н. (доцент кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ», к.м.н., доцент) представила материалы собственного исследования, целью которого было проанализировать спектр и чувствительность к противомикробным лекарственным препаратам патогенов, вызывающих внебольничные инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) у детей в соответствии с применяемой фармакотерапией. Были проанализированы результаты обследования на бактериурию перед началом антибиотикотерапии 292 детей с ИМВП, обращавшихся за амбулаторной помощью в 3-ю городскую детскую клиническую поликлинику г. Минска с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. В исследование включали пациентов со степенью бактериурии от 10⁵ и выше КОЕ/мл. Получены следующие результаты: бактериальные ассоциации с комбинацией различных возбудителей были обнаружены у детей с ИМВП (n=12), преимущественно у девочек (n=8); были установлены

различные варианты бактериальных ассоциаций, наряду с основным грам- возбудителем ИМВП *Escherichia coli*, в отдельных случаях был выявлен *Enterococcus faecalis*, а также были зарегистрированы комбинации грам+ и грам- микроорганизмов. Таким образом, ИМВП являются одной из актуальных проблем детской урологии и нефрологии и характеризуются этиологической мультифакторностью, могут быть вызваны моно- и микст-инфекцией. При назначении противомикробной терапии рекомендуется ориентироваться на региональные данные о спектре и чувствительности уропатогенов с целью выбора наиболее эффективного препарата для терапии. Наличие у ребенка симптомов острой ИМВП требует назначения эмпирической антибактериальной терапии еще до того, как станут известны возбудитель и спектр его чувствительности к антибиотикам. Выбор антибиотика для лечения ИМВП у детей определяется локальными паттернами противомикробной чувствительности. До начала терапии должны быть произведены посевы мочи (а в случае высокой лихорадки у детей первого года жизни также посевы крови), чтобы при необходимости в дальнейшем можно было осуществить коррекцию терапии.

В докладе «Эпидемиологические и фармакоэпидемиологические аспекты управления антибактериальной терапией в условиях роста антибиотикорезистентности» Малинка Т.В. (врач – клинический фармаколог ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь; Кожанова И.Н., профессор кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ», д.м.н., доцент) проинформировала о разработанной ВОЗ классификации антибиотиков AWaRe, которая включает 180 наименований препаратов, разделенных на 3 группы: доступные (Access) 48 наименований – должен быть обеспечен максимальный доступ к препаратам этой группы как препаратам первой линии терапии; поднадзорные (Watch) 110 наименований, резервные (Reserve) 22 наименования. Методика AWaRe реализована как часть Перечня основных лекарственных средств ВОЗ и направлена на сдерживание тенденции к росту устойчивости и повышение безопасности и эффективности использования антибиотиков. Применение классификации AWaRe позволяет провести количественный анализ потребления антибактериальных препаратов в соответствии с группами «доступные», «поднадзорные» и «резервные». Совместное проведение эпидемиологического и фармакоэпидемиологических анализов позволяет реализовать комплексный подход к контролю за применением антибактериальных препаратов на различных этапах:

предварительном, текущем, заключительном. Ежегодно в клиниках республики осуществляют аналитическую деятельность различных вариантов. Для формирования цельной картины использования антибактериальных препаратов в настоящий момент реализуется НИОК(Т)Р «Разработать типовую программу управления антибиотикотерапией в многопрофильных больничных учреждениях», целью которой является разработка национальных подходов к формированию локальных стандартов управления антибиотикотерапией на основе популяционных эпидемиологических, клинико-фармакологических и экономических данных. В настоящее время анализируются 4 многопрофильные клиники с коечным фондом от 504 до 1004 коек. Для определения интенсивности потребления лекарственных средств в многопрофильных учреждениях проводится DDD-анализ антибактериальных препаратов. В настоящий момент в Республике Беларусь в соответствии с приказом Министерства здравоохранения от 30.10.2017 № 1246 «Об организации работы врача – клинического фармаколога организации здравоохранения» предписано ежегодное проведение DDD-анализа только антибиотиков резерва. Однако данные, полученные в ходе исследования, показали, что оптимальным является анализ всех примененных антибиотиков. Данный факт обусловлен тем, что интенсивность потребления антибиотиков, не относящихся к резервным, в ряде случаев превышает таковую для резервных. Соответственно, оценка интенсивности использования исключительно антибиотиков резерва не дает нам полной картины и не позволяет оценить вклад антибиотиков других групп. Также стоит отметить целесообразность сопоставления данных ABC- и DDD-анализов, так как зачастую значительные финансовые затраты не влекут за собой рост потребления препарата, а свидетельствуют о высокой цене на конкретное наименование лекарственного средства. Совместное применение ABC- и DDD-анализов при разработке локальных программ управления антибиотикотерапией позволяет сформировать информационную базу, которая в последующем сможет стать индикатором качества внедряемых мероприятий.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор



Оригинальные исследования

Буйневич И.В., Сверж Ж.Е., Коржич Т.А.,
Новикова Е.В., Кулешова Е.А.
Эпидемическая опасность очагов
туберкулезной инфекции 667

Солодовникова В.В., Климук Д.А.,
Пивовар М.В., Ветушко Д.А.,
Яцкевич Н.В., Скрыгина Е.М.
Проблемы диагностики
туберкулеза костей и суставов
в Республике Беларусь 674

Васильченко Я.В., Львова Н.Л.
Ограничения жизнедеятельности
пациента с туберкулезом органов дыхания
с позиции Международной классификации
функционирования, ограничений
жизнедеятельности и здоровья 681

Климук Д.А., Калечиц О.М., Рузанов Д.Ю.,
Данькова А.В., Куцко М.А.
Диагностические предикторы
наличия туберкулеза у пациентов
с инфекцией COVID-19 690

Клиническая фармакология

Дедюшко Г.В., Гавриленко В.Э.,
Мелеховец И.В., Миранович К.О.,
Шеремета А.А., Рынкевич М.М.,
Заневский Л.И.
Анализ потребления антимикробных
средств в пульмонологических
отделениях Брестской области 698

Терапия

Мелеховец И.В.,
Мацкевич С.А., Шульжик И.М.
Место варфарина в профилактике
и терапии сердечно-сосудистых
заболеваний 707

Антонович Ж.В.
Сердечные аритмии,
вызванные приемом
антимикробных препаратов 714

Павловская Т.С.
Хроническая ишемия головного мозга:
возможности патогенетической
коррекции астенического синдрома
и когнитивных нарушений 734

Реабилитация

Ванда А.С., Малькевич Л.А., Барбук О.А.,
Газиумарова М.С., Барабаш Т.Н.
Дифференцированный
подход к нагрузочному
тестированию и физической
реабилитации пациентов
после реваскуляризации миокарда 745

Основина И.П., Довгалюк Ю.В.,
Чистякова Ю.В.
Особенности ведения
реабилитационного процесса
в амбулаторной
кардиореабилитации 752

Довгалюк Ю.В., Чистякова Ю.В.,
Основина И.П., Золотарева А.А.
Роль различных нагрузочных
тестов в разработке программ
физической реабилитации
третьего этапа пациентов после
острого инфаркта миокарда 764

Экспериментальная фармацевтика

Лукашов Р.И., Гурина Н.С.
Эхинацеи пурпурной трава:
выделение фракций биологически
активных веществ при поэтапной
обработке 774

Original research

*Buinevich I., Sverzh Zh., Korzhich T.,
Novikova E., Kuleshova E.*
Epidemic Danger of Tuberculosis
Infection Nidi 668

*Solodovnikova V., Klimuk D., Pivovar M.,
Vetushko D., Yatskevich N., Skrahina A.*
Diagnostics Problems of Bones and Joints
Tuberculosis in the Belarus 675

Vasilchenko Y., Lvova N.
Limitations of Life Activity of a Patient
with Tuberculosis of the Respiratory
Organs from the Standpoint
of the International Classification
of Functioning, Limitations
of Life Activity and Health 682

*Klimuk D., Khalechits A., Ruzanov D.,
Dankova A., Kutsko M.*
Diagnostic Predictors
of the Presence of Tuberculosis
in Patients with COVID-19 691

Clinical pharmacology

*Dedyushko G., Gavrilenko V.,
Melekhovets I., Miranovich K.,
Sheremeta A., Rynkevich M., Zanevsky L.*
Analysis Consumption of Antimicrobial
Agents in Pulmonology Departments
of the Brest Region 699

Therapy

*Melekhovets I.,
Matskevich S., Shulzhik I.*
The Place of Warfarin in the Prevention
and Therapy of Cardiovascular Diseases 708

Antanovich Zh.
Cardiac Arrhythmias Caused
by Antimicrobial Drugs 715

Pavlovskaya T.
Chronic Cerebral Ischemia:
Possibilities of Pathogenetic
Management of Asthenic Syndrome
and Cognitive Impairment 735

Rehabilitation

*Vanda A., Malkevich L., Barbuk O.,
Gaziumarova M., Barabash T.*
A Differentiated Approach
to Stress Testing and Physical
Rehabilitation of Patients
after Myocardial Revascularization 746

*Osnovina I., Dovgalyuk Yu.,
Chistyakova Yu.*
Features of the Rehabilitation
Process in Outpatient
Cardiac Rehabilitation 753

*Dovgalyuk Yu., Chistyakova Yu.,
Osnovina I., Zolotareva A.*
The Role of Various Stress Tests
in the Development of Physical
Rehabilitation Programs
for Stage 3 Patients after Acute
Myocardial Infarction 765

Experimental pharmaceuticals

Lukashou R., Gurina N.
Purple Coneflower Herb:
Stepwise Processing for Isolation
of Biologically Active
Substances Fractions 775



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.5.001>



Буйневич И.В.¹✉, Сверж Ж.Е.¹, Коржич Т.А.², Новикова Е.В.², Кулешова Е.А.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Эпидемическая опасность очагов туберкулезной инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Буйневич И.В., сбор материала – Сверж Ж.Е., Коржич Т.А., Новикова Е.В., Кулешова Е.А.; обработка материала, написание текста – Буйневич И.В., Сверж Ж.Е.; редактирование – Буйневич И.В.

Подана: 07.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: tb_pulm@gsmu.by

Резюме

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции. В Республике Беларусь показатель заболеваемости детей, проживающих в условиях контакта с бактериовыделителем, составил 322,4 на 100 тыс. человек. Целью работы является оценка эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции в развитии туберкулеза у детей. Проведен анализ медицинской документации детей, состоявших на учете в IV группе диспансерного наблюдения по поводу контакта с туберкулезным пациентом в филиале № 1 учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в течение 2015–2023 гг. Оценили возрастной состав контактных детей, структуру пациентов, формирующих очаги туберкулезной инфекции. Вероятность развития туберкулеза у детей больше связана с возрастом, чем с половой принадлежностью, в отличие от взрослых. Наиболее подверженными являются дети школьного возраста (от 6 до 14 лет). Среди индексных пациентов большую часть составляют отцы, чем матери, т. к. мужчины туберкулезом болеют чаще, но следует помнить, что контакт с больной матерью особенно опасен для детей 0–5 лет. Контакты с проживающими рядом дедушками и бабушками, старшими братьями и сестрами, частые контакты детей с больными дядей и тетей также играют большую роль в развитии детского туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез у детей, очаги туберкулезной инфекции, индексные пациенты, туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

Buinevich I.¹✉, Sverzh Zh.¹, Korzhich T.², Novikova E.², Kuleshova E.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Epidemic Danger of Tuberculosis Infection Nidi

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design and research – Buinevich I., collection of material – Sverzh Zh., Korzhich T., Novikova E., Kuleshova E.; processing the material, writing the text – Buinevich I., Sverzh Zh.; editing – Buinevich I.

Submitted: 07.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: tb_pulm@gsmu.by

Abstract

The incidence of tuberculosis in children is considered an important prognostic epidemiological indicator reflecting the general epidemic situation of tuberculosis in the region. This is due to the fact that tuberculosis in children most often occurs immediately after contact with the source of infection. In the Republic of Belarus, the incidence rate of children living in conditions of contact with a bacterium excretor was 322.4 per 100 thousand people. The aim of the work is to assess the epidemic danger of tuberculosis infection nidi in the development of tuberculosis in children. An analysis of the medical records of children registered in the IV group of dispensary observation due to contact with a tuberculosis patient in branch No. 1 of the Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital during 2015–2023 was carried out. The age composition of contact children, the structure of patients forming of tuberculosis infection nidi were assessed. The likelihood of developing tuberculosis in children is more associated with age than with gender, unlike adults. The most susceptible are school-age children (from 6 to 14 years old). Among index patients, fathers account for a larger proportion than mothers, since men are more likely to get tuberculosis, but it should be remembered that contact with a sick mother is especially dangerous for children aged 0–5 years. Contacts with grandparents, older brothers and sisters living nearby, and frequent contacts of children with sick uncles and aunts also play a major role in the development of childhood tuberculosis.

Keywords: tuberculosis in children, tuberculosis infection nidi, index patients, tuberculosis with multiple and extensive drug resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что заболеваемость туберкулезом ежегодно снижается, по оценкам экспертов ВОЗ, эта проблема не утратила своей актуальности для здравоохранения и общества в целом [1]. В 2023 г. доля детского туберкулеза в мире составила 12%. Ежегодно в Республике Беларусь заболевают туберкулезом около 1,3 тыс. человек. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Гомельской области (23,7 на 100 тыс.). Последний пиковый уровень заболеваемости в Республике Беларусь приходился на 2004 г. (66,1 на 100 тыс.), после чего наблюдается ежегодное снижение показателя. В 2023 г. заболеваемость всеми формами туберкулеза (с учетом рецидивов) снизилась до 16,9 на 100 тыс. населения, детей – 1,2 на 100 тыс. детского населения, что составило 1,7% от всех заболевших.

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции [2]. Наиболее подвержены инфицированию и заболеванию дети младшего возраста, проживающие в семейных очагах туберкулезной инфекции. В Республике Беларусь показатель заболеваемости детей, проживающих в условиях контакта с бактериовыделителем, составил 322,4 на 100 тыс. человек [3].

Дети подвержены большому риску перехода латентной туберкулезной инфекции в активную форму заболевания, вследствие чего являются целевой группой для проведения профилактического лечения. В условиях напряженной эпидемической ситуации по туберкулезу среди взрослого населения целесообразно в первую очередь сосредоточить усилия на предупреждении инфицирования и заболевания туберкулезом детей из очагов туберкулезной инфекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции в развитии туберкулеза у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинской документации детей, состоявших на учете в IV группе диспансерного наблюдения (IV ГДН) по поводу контакта с туберкулезным пациентом в филиале № 1 учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в течение 2015–2023 гг. Всего в исследование включено 437 детей из очагов туберкулезной инфекции в возрасте от 0 до 17 лет. Проанализированы 276 очагов, в которых зарегистрированы 453 взрослых пациента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По степени эпидемической опасности очаги туберкулезной инфекции делятся на 4 группы. Критериями для определения степени эпидемической опасности очага являются наличие и массивность бактериовыделения у индексного пациента, лекарственная устойчивость обнаруженной микобактерии туберкулеза (МБТ), ВИЧ-инфекция у пациента с туберкулезом, проживание в очаге детей и/или беременных женщин, социально-бытовые условия, соблюдение санитарно-эпидемиологического режима [4]. Наибольшую опасность для инфицирования и заболевания туберкулезом детей имеют очаги, в которых есть пациенты с массивным бактериовыделением, особенно родители. При наблюдении детей в тубдиспансере IV группа делится на подгруппы: IVA – лица, находящиеся в контакте с пациентами с туберкулезом – бактериовыделителями, IVБ – группа для диспансерного наблюдения детей, контактирующих с пациентами с активным туберкулезом без бактериовыделения [5].

Возрастно-половое распределение детей, контактирующих с пациентами с туберкулезом, представлено в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в IV ГДН мальчиков и девочек почти одинаковое количество, различий по полу нет. Вероятность развития туберкулеза у детей больше связана с возрастом, чем с половой принадлежностью, в отличие от взрослых.

Таблица 1
Возрастно-половое распределение детей из очагов туберкулезной инфекции
Table 1
Age and gender of children from tuberculosis infection nidi

Возраст, лет	IVA ГДН				IVБ ГДН				Всего IV ГДН	
	м (абс.)	ж (абс.)	Всего		м (абс.)	ж (абс.)	Всего		м+ж (абс.)	% (ДИ)
			абс.	% (ДИ)			абс.	% (ДИ)		
0–5	69	55	124	30,1% (26,0–35,1)	10	11	21	75,9% (56,5–89,7)	145	33,2% (28,8–37,8)
6–14	92	108	200	49% (44,1–54,0)	2	5	7	24,1% (10,3–43,5)	207	47,4% (42,6–52,2)
15–17	44	40	84	20,6% (16,8–24,8)	-	1	1	3,4% (0,1–17,8)	85	19,5% (15,8–23,5)
Всего	205	203	408	93,3% (90,6–95,4)	12	17	29	6,6% (4,5–9,4)	437	100%

По данным литературы, больше подвержены риску заболевания дети в возрасте до 5 лет, особенно при контакте с больными родителями. Среди обследованных дети в возрасте до 5 лет составили 33,2% (ДИ 28,8–37,8%). Вторая возрастная категория, когда резко увеличивается заболеваемость туберкулезом, – это подростки 15–17 лет. У нас таких пациентов было 19,5% (ДИ 15,8–23,5%). Самой многочисленной оказалась группа детей школьного возраста от 6 до 14 лет – 47,4% (ДИ 42,6–52,2%). Если у детей до 5 лет еще имеется поствакцинальный (БЦЖ) иммунитет, то у детей младшего школьного возраста, как правило, иммунитет угасает. Для этой группы детей контакт с больным туберкулезом становится особенно опасным.

За исследуемый период на диспансерный учет поставили 437 детей из 276 очагов туберкулезной инфекции. Таким образом, в среднем в очаге проживало более одного ребенка. Кроме того, в одном очаге могли находиться несколько индексных пациентов.

На вероятность развития туберкулеза у детей влияет длительность и близость контакта с больным. Характеристика пациентов (всего 453 человека), формирующих очаги, представлена в табл. 2.

Таблица 2
Характеристика пациентов, формирующих очаги туберкулезной инфекции
Table 2
Characteristics of patients forming tuberculosis infection nidi

Возраст, лет	Мать, n=109		Отец, n=180		Брат, сестра, n=29		Дедушка, бабушка, n=61		Дядя, тетя, n=74	
	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)
0–5	36	33,0% (24,3–42,7)	45	25% (18,9–32,0)	14	48,3% (29,4–67,5)	22	36,1% (24,2–49,4)	19	25,7% (16,2–37,2)
6–14	59	54,1% (44,3–63,7)	88	48,9% (41,4–56,4)	6	20,7% (8,0–39,7)	29	47,5% (34,6–60,7)	51	68,9% (57,1–79,2)
15–17	14	12,8% (7,2–20,6)	47	26,1% (19,9–33,2)	9	31,0% (15,3–50,8)	10	16,4% (8,2–28,1)	4	5,4% (1,5–13,3)
Всего	109	24% (20,2–28,3)	180	39,7% (35,2–44,4)	29	6,4% (4,3–9,1)	61	13,5% (10,5–17,0)	74	16,3% (13,1–20,1)



В структуре пациентов, страдающих туберкулезом, соотношение мужчин и женщин примерно 2,5 : 1, т. е. мужчины туберкулезом болеют чаще. Среди индексных пациентов отцы составили 39,7% (ДИ 35,2–44,4%). На втором месте по частоте – мать (24% (ДИ 20,2–28,3%)). Необходимо учитывать, что контакт с больной матерью особенно опасен для детей 0–5 лет, в нашем исследовании таких случаев было 33,0% (ДИ 24,3–42,7%). Контакты с родителями были выявлены у 289 детей, что составило 63,8% (ДИ 59,2–68,2%). На третьем месте среди индексных пациентов – дяди и тети, имеющие частый контакт с детьми, что составило 16,3% (13,1–20,1%). Контакты с проживающими рядом дедушками и бабушками, старшими братьями и сестрами также представляют значительную опасность и составляют 13,5% (ДИ 10,5–17,0%) и 6,4% (ДИ 4,3–9,1%) соответственно. Таким образом, тесный семейный контакт является группой повышенного риска в развитии туберкулеза у детей. При сравнении разных возрастных категорий детей самой многочисленной была группа школьников 6–14 лет.

Ежегодно заболеваемость туберкулезом снижается. Соответственно, снижается количество очагов туберкулезной инфекции и пациентов, взятых на учет по IV ГДН. Если в 2016 г. в 44 очагах проживали 74 ребенка, то в 2023 г. на учет взяты 15 очагов и 20 детей.

Очаги туберкулезной инфекции представлены индексными пациентами с разной давностью выявления туберкулеза, а также лекарственной устойчивостью МБТ. В 2021 г. в Республике Беларусь была изменена диспансерная группировка контингентов противотуберкулезных организаций здравоохранения, поэтому распределение индексных пациентов по группам диспансерного наблюдения и контактных детей оценили только за два года – 2022 г. и 2023 г. (табл. 3).

Таблица 3
Распределение индексных пациентов по группам диспансерного наблюдения
Table 3
Distribution of index patients by dispensary observation groups

ГДН	Дети 0–5 лет		Дети 6–14 лет		Дети 15–17 лет		Всего	
	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)	абс.	% (ДИ)
IA (новые случаи ЛЧ-ТБ)	4	26,7% (7,8–55,1)	6	18,2% (7,0–35,5)	2	18,2% (2,3–51,8)	12	20,3% (11,0–32,8)
IB (ЛЧ-ТБ ранее леченные)	2	13,3% (1,7–40,5)	6	18,2% (7,0–35,5)	2	18,2% (2,3–51,8)	10	16,9% (8,4–29,0)
IIA (новые случаи РУ-ТБ)	6	40% (16,3–67,7)	14	42,4% (25,5–60,8)	6	54,5% (23,4–83,3)	26	44,1% (31,2–57,6)
IIB (рецидивы РУ-ТБ)	1	6,7% (0,2–31,9)	7	21,2% (9,0–38,9)	1	9,1% (0,2–41,3)	9	15,3% (7,2–27,0)
III (паллиатив)	-	-	-	-	-	-	-	-
Очаги смерти	2	13,3% (1,7–40,5)	-	-	-	-	2	3,4% (0,4–11,7)
Всего	15	25,4% (15,0–38,4)	33	55,9% (42,4–68,8)	11	18,6% (9,7–30,9)	59	100%

Примечания: ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез; РУ-ТБ – рифампицин-устойчивый туберкулез.

Всего под наблюдение взяты 25 индексных пациентов и 59 детей. Наибольшее количество детей (44,1% (ДИ 31,2–57,6%)) контактировали с пациентами из IIA ГДН, которая включает в себя новые случаи рифампицин-устойчивого туберкулеза (РУ-ТБ), рецидивы после устойчивого лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ), другие формы лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) и пациентов с РУ-ТБ для возобновления терапии после неудачи в лечении и потери для последующего наблюдения, т. е. в эпидемическом отношении это самые опасные пациенты.

На втором месте дети из контакта с пациентами IA ГДН (20,3% (ДИ 11,0–32,8%)). В данную группу входят новые случаи ТБ без бактериовыделения и с ЛЧ-ТБ, в том числе моно- и полирезистентные формы, кроме лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, рецидивы ТБ, пациенты с ЛЧ-ТБ для возобновления лечения (после неудачи в лечении, потери для последующего наблюдения).

На третьем месте (16,9% (ДИ 8,4–29,0%)) дети, контактировавшие с индексными пациентами IB ГДН. Это пациенты с ЛЧ-ТБ, в том числе моно- и полирезистентные формы, кроме лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, с рецидивом ЛЧ-ТБ, без бактериовыделения, после завершения (прекращения) лечения в IA ГДН.

IIБ группу составили пациенты с РУ-ТБ, рецидивами и другими случаями РУ-ТБ после завершения (прекращения) лечения в IIA ГДН. В нашем случае количество детских контактов с такими индексными пациентами было 15,3% (ДИ 7,2–27,0%).

Несколько детей проживали в очагах, где индексные пациенты умерли от туберкулеза (3,4% (ДИ 0,4–11,7%)).

Результаты данного распределения индексных пациентов по группам диспансерного наблюдения показывают, что РУ-ТБ – туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя, который является глобальной проблемой в борьбе с туберкулезом. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ в Республике Беларусь в 2023 г. составил 78,2%, против целевого ориентира в 75%, установленного в плане действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона [6]. Снижению распространения МЛУ-ТБ способствует повышение эффективности лечения пациентов данной категории, которое зависит от качества диагностики, адекватности назначенного лечения, включения в схему терапии новых противотуберкулезных лекарственных средств.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность развития туберкулеза у детей больше связана с возрастом, чем с половой принадлежностью, в отличие от взрослых. Наиболее подверженными являются дети школьного возраста (от 6 до 14 лет).

Наибольшую опасность для инфицирования и заболевания представляют очаги, в которых есть пациенты с массивным бактериовыделением и лекарственной устойчивостью МБТ.

На вероятность развития туберкулеза у детей влияет длительность и близость контакта с больными, особенно если этими больными являются родители. Среди индексных пациентов большую часть составляют отцы, чем матери, т. к. мужчины туберкулезом болеют чаще, но следует помнить, что контакт с больной матерью особенно опасен для детей 0–5 лет. Контакты с проживающими рядом дедушками и бабушками, старшими братьями и сестрами, частые контакты детей с больными дядей и тетей также играют большую роль в появлении туберкулеза у детей.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Tuberculosis Report 2023. World Health Organization [Electronic resource]. 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (accessed 6 September 2024).
2. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., et al. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;1(96):11–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17.
3. Gorbach L.A. Tuberculosis incidence in children in tuberculosis infection nidi. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):302.
4. Instructions for organizing work in nidi of tuberculosis infection and identifying contact persons: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 15 dated January 13, 2014. Available at: https://www.gotkb.by/documents/norm_akt/3.01.2014%D0%B3%E2%84%9615.pdf (accessed 6 September 2024).
5. Instructions for dispensary observation of patients of anti-tuberculosis healthcare organizations: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 1542 dated December 7, 2021. Available at: <http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/ftiziatrii/files/1542.pdf> (accessed 6 September 2024).
6. Consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. [Electronic resource]. 2020. Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (accessed 6 September 2024).



Солодовникова В.В.✉, Климук Д.А., Пивовар М.В., Ветушко Д.А., Яцкевич Н.В.,
Скрягина Е.М.

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

Проблемы диагностики туберкулеза костей и суставов в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Солодовникова В.В.; написание текста, редактирование – Климук Д.А.; сбор и обработка материала – Пивовар М.В., Ветушко Д.А.; концепция и дизайн исследования – Скрягина Е.М., Яцкевич Н.В.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: varvaras@tut.by

Резюме

В Республике Беларусь в 2023 году, по данным республиканского регистра «Туберкулез», удельный вес случаев внелегочного туберкулеза составил 6%, из которых почти половина (44%) случаев приходилась на туберкулез костей и суставов. По международным данным, примерно половину случаев туберкулеза костей и суставов составляет туберкулез позвоночника. При несвоевременных постановке диагноза и лечении данная патология приводит к инвалидизации и существенному снижению качества жизни пациентов. Одними из главных методов борьбы с туберкулезом являются ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения. Эффективность лечения туберкулеза в первую очередь зависит от определения модели лекарственной чувствительности (ЛЧ) и адекватной химиотерапии. Республика Беларусь входит в список 30 стран с высоким бременем рифампицин-устойчивого туберкулеза и является одной из 18 высокоприоритетных стран по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ. В нашей стране имеет место недостаточное бактериологическое подтверждение туберкулеза костей и суставов (2022 г. – 5%, 2021 г. – 8%, 2020 г. – 11%), в отличие от других стран, где бактериологическое подтверждение составляет от 35% до 87% всех случаев данной формы заболевания.

Проведено ретроспективное исследование результатов бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза костей и суставов у пациентов, зарегистрированных с 2019 по 2023 год в республиканском регистре «Туберкулез». Всего в исследование было включено 290 пациентов. Бактериологическое подтверждение туберкулеза было выполнено только 47 (16%) пациентам, из которых у 40 (14%) была определена модель лекарственной чувствительности. При этом лекарственно-устойчивый туберкулез был выявлен у 22 (55%) человек; лекарственно-чувствительный – у 18 (45%) пациентов. Необходимо отметить, что у 243 (84%) пациентов не было проведено бактериологическое подтверждение заболевания и не определена модель ЛЧ. Наибольшее количество пациентов было зарегистрировано в Гомельской области – 198 (68%) человек. При этом в этой же области имеет место самое низкое

бактериологическое подтверждение диагноза – 6%, только в 4% случаев определена модель ЛЧ.

Бактериологическое подтверждение туберкулеза костей и суставов и определение модели ЛЧ имеют место у небольшого числа пациентов в Республике Беларусь, что не позволяет своевременно поставить диагноз и назначить эффективное лечение.

Ключевые слова: туберкулез костей и суставов, бактериологическое подтверждение, модель лекарственной чувствительности

Solodovnikova V.✉, Klimuk D., Pivovar M., Vetushko D., Yatskevich N., Skrahina A.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthiology,
Minsk, Belarus

Diagnostics Problems of Bones and Joints Tuberculosis in the Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection and processing, data analysis, text writing, editing – Solodovnikova V.; text writing, editing – Klimuk D.; material collection and processing – Pivovar M., Vetushko D.; research concept and design – Skrahina A., Yatskevich N.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: varvaras@tut.by

Abstract

In the Republic of Belarus in 2023, according to the republican Tuberculosis register, the proportion of cases of extrapulmonary tuberculosis was 6%, of which almost half (44%) of cases were tuberculosis of bones and joints. According to international data, approximately half of cases of tuberculosis of bones and joints are tuberculosis of the spine. With untimely diagnosis and treatment, this pathology leads to disability and a significant decrease in the quality of life of patients. One of the main methods of fighting tuberculosis is early diagnosis and timely initiation of adequate treatment. The effectiveness of tuberculosis treatment primarily depends on the definition of a drug sensitivity model (DS) and adequate chemotherapy. The Republic of Belarus is included in the list of 30 countries with a high burden of rifampicin-resistant tuberculosis and is one of the 18 high priority countries for tuberculosis control in the WHO European Region. In our country, there is insufficient bacteriological confirmation of tuberculosis of bones and joints (2022 – 5%, 2021 – 8%, 2020 – 11%), unlike in other countries, where bacteriological confirmation ranges from 35% to 87% of all cases of this form of the disease.

A retrospective study of the results of bacteriological confirmation of the diagnosis of tuberculosis of bones and joints in patients registered from 2019 to 2023 in the republican register of Tuberculosis was conducted. A total of 290 patients were included in the study. Bacteriological confirmation of tuberculosis was performed in only 47 (16%) patients, of which 40 (14%) had a drug sensitivity model. At the same time, drug-resistant tuberculosis was detected in 22 (55%) people; drug-sensitive – in 18 (45%) patients. It should be noted that in 243 (84%) patients, bacteriological confirmation of the disease was not performed

and the DS model was not determined. The largest number of patients was registered in the Gomel region – 198 (68%) people. At the same time, the lowest bacteriological confirmation of the diagnosis takes place in the same area – 6%, only in 4% of cases the DS model was determined.

Bacteriological confirmation of tuberculosis of bones and joints and determination of the HP model occur in a small number of patients in the Republic of Belarus, which does not allow timely diagnosis and effective treatment.

Keywords: tuberculosis of bones and joints, bacteriological confirmation, model of drug sensitivity

■ ВВЕДЕНИЕ

Глобальный отчет Всемирной организации здравоохранения о туберкулезе 2020 года показал, что внелегочный туберкулез (туберкулез других органов и нервной системы) составляет 16% зарегистрированных случаев туберкулеза в мире. Его доля варьирует от 8% в Западно-Тихоокеанском регионе до 24% в Восточно-Средиземноморском регионе [1]. Чаще всего внелегочный туберкулез поражает лимфатические узлы, плевру, кости и суставы, мочеполовой тракт и нервную систему (туберкулезный менингит) [2]. В странах с высоким уровнем дохода наблюдается рост количества случаев внелегочного туберкулеза в структуре заболеваемости [3].

В 2023 году, по данным республиканского регистра «Туберкулез», удельный вес случаев туберкулеза других органов и нервной системы в структуре заболеваемости данной патологией в Республике Беларусь составил 6%, из которых почти половина (44%) приходилась на туберкулез костей и суставов.

Туберкулез костей и суставов является наиболее распространенным в области внелегочного туберкулеза – около 50% случаев. Наиболее часто встречаемой формой туберкулеза костей и суставов является туберкулез позвоночника (около половины случаев) [4]. Для туберкулеза позвоночника характерно разрушение межпозвонкового дискового пространства и прилежащих тел позвонков, что может приводить к тяжелой стойкой инвалидизации пациентов [6]. При несвоевременных постановке диагноза и лечении данная патология оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Симптомы заболевания, такие как боли в спине, нарушение движений, снижение чувствительности, мышечная слабость, приводят к существенным ограничениям жизнедеятельности и инвалидности. Одними из главных методов борьбы с туберкулезом являются ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения. В случае туберкулеза костей и суставов диагностика осложняется трудностями получения биоматериала, так как костный материал можно получить только при инвазивном вмешательстве (биопсии, резекции). Кроме того, даже из костного операционного материала не всегда можно получить культуру *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и, соответственно, данные о ее устойчивости [7].

Эффективность лечения туберкулеза в первую очередь зависит от определения модели лекарственной чувствительности и адекватной химиотерапии. Республика Беларусь входит в список 30 стран с высоким бременем рифампицин-устойчивого туберкулеза и является одной из 18 высокоприоритетных стран по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ [8].



В нашей стране имеет место недостаточное бактериологическое подтверждение туберкулеза костей и суставов (2022 г. – 5%, 2021 г. – 8%, 2020 г. – 11%), в отличие от других стран, где бактериологическое подтверждение составляет от 35% до 87% всех случаев данной формы заболевания [9].

Проблема диагностики туберкулеза костей и суставов является актуальной для Республики Беларусь; повышение эффективности диагностики непосредственно связано с назначением схемы лечения, которая соответствует модели лекарственной чувствительности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование результатов бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза костей и суставов у пациентов, зарегистрированных с 2019 по 2023 год в республиканском регистре «Туберкулез». Всего в исследование было включено 290 пациентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные демографические характеристики пациентов с туберкулезом костей и суставов, включенных в исследование, указаны в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в группу было включено 58% мужчин (168 человек) и 42% женщин (122 человека) в возрасте от 6 до 89 лет, средний возраст составил 58 лет. Большинство пациентов проживало в городах – 70%. Больше всего пациентов было из Гомельской области – 68%, меньше всего – из Брестской и Могилевской областей (2% и 2% соответственно).

Таблица 1
Исходные демографические характеристики пациентов с туберкулезом костей и суставов в Республике Беларусь, 2019–2023 гг. (n=290)
Table 1
Initial demographic characteristics of patients with tuberculosis of bones and joints in the Republic of Belarus, 2019–2023 (n=290)

Характеристики		n	%
Возраст в годах, средний; СО		58; 6–89	14,2
Пол	мужской	168	58
	женский	122	42
Тип проживания	городской	204	70
	сельский	86	30
Область	г. Минск	14	5
	Брестская	5	2
	Витебская	9	3
	Гомельская	198	68
	Гродненская	11	4
	Минская	46	16
	Могилевская	7	2
Работа	Да	83	29
	Нет	207	71

Окончание таблицы 1

Характеристики		n	%
Неработающие	Декретный отпуск	2	1
	Дети + студенты	4	1
	Пенсионер	132	46
	Инвалид	32	11
	Пенсионер + инвалид	18	6
	Не работают	37	13
Локализация	Позвоночник	243	84
	Суставы	32	11
	Другие кости	15	5
ВИЧ		20	7
Сахарный диабет		33	11

Примечание: СО – стандартное отклонение.

Большинство были неработающими – 207 (71%) пациентов, в основном по причине пенсионного возраста – 132 (46%). По локализации туберкулезного процесса большую часть случаев – 243 (84%) – составил туберкулез позвоночника, на втором месте был туберкулез суставов – 32 (11%). ВИЧ-инфекция наблюдалась у 20 (7%) пациентов, сахарный диабет – у 33 (11%).

Клинические и бактериологические данные пациентов с туберкулезом костей и суставов, зарегистрированных в Республике Беларусь за 2019–2023 годы, представлены в табл. 2.

Таблица 2
Клинические и бактериологические данные пациентов с туберкулезом костей и суставов в Республике Беларусь, 2019–2023 гг. (n=290)
Table 2
Clinical and bacteriological data of patients with tuberculosis of bones and joints in the Republic of Belarus, 2019–2023 (n=290)

Характеристики		n	%
История лечения туберкулеза	впервые выявленный	269	93
	ранее леченный	21	7
Бактериологическое подтверждение	Да	47	16
	Нет	243	84
GeneXpert	положительный	43	15
Результат исходной микроскопии мазка	положительный	15	5
Результат исходной культуры	положительный	30	10
Модель ЛЧ	Да	40	14
	Нет	250	86
Тип лекарственной устойчивости	ЛЧ	18	45
	Моно	3	8
	МЛУ	14	35
	Пре-ШЛУ	5	12

Примечания: ЛЧ – лекарственно-чувствительный; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость.



Таблица 3
Бактериологические данные пациентов с туберкулезом костей и суставов в Республике Беларусь, 2019–2023 гг.
Table 3
Bacteriological data of patients with tuberculosis of bones and joints in the Republic of Belarus, 2019–2023

Области	Всего выявлено, n (%)	Бакт. подтверждение, n (%)	GeneXpert, n (%)	Скопия, n (%)	Посев, n (%)	Модель ЛЧ, n (%)
г. Минск	14 (5)	5 (36)	5 (36)	1 (7)	3 (21)	3 (21)
Брестская	5 (2)	4 (80)	4 (80)	3 (60)	2 (40)	4 (80)
Витебская	9 (3)	6 (67)	6 (67)	0 (0)	3 (33)	6 (67)
Гомельская	198 (68)	11 (6)	9 (5)	4 (2)	7 (4)	7 (4)
Гродненская	11 (4)	6 (55)	5 (45)	2 (18)	5 (45)	6 (55)
Минская	46 (16)	10 (22)	9 (20)	3 (7)	5 (11)	9 (20)
Могилевская	5 (2)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	5 (100)	5 (100)
Пролечено в РНПЦПиф	23 (8)	19 (79)	19 (79)	6 (25)	14 (58)	17 (74)
Все	290 (100)	47 (16)	43 (15)	15 (5)	30 (10)	40 (14)

Как видно из табл. 2, практически все пациенты (93%) были впервые выявленными. При проведении пункции пораженного участка бактериологическое подтверждение туберкулеза с определением модели ЛЧ было выполнено только 47 (16%) пациентам. При этом лекарственно-устойчивый туберкулез был выявлен у 22 человек (55%), лекарственно-чувствительный – у 18 (45%) пациентов. Необходимо отметить, что у 243 (84%) пациентов не было проведено бактериологическое подтверждение заболевания (не проведена диагностическая пункция пораженного участка) и не определена модель ЛЧ.

В табл. 3 представлены бактериологические данные пациентов с туберкулезом костей и суставов, зарегистрированных в Республике Беларусь за 2019–2023 годы.

Из табл. 3 видно, что больше всего пациентов было зарегистрировано в Гомельской области – 198 (68%) человек. При этом в этой же области имеет место самое низкое бактериологическое подтверждение диагноза – у 11 (6%) человек. И только у 7 (4%) пациентов определена модель ЛЧ.

Меньше всего пациентов с туберкулезом костей и суставов зарегистрировано в Брестской и Могилевской областях (по 2%), но при этом практически у всех есть бактериологическое подтверждение диагноза и определена модель ЛЧ.

Из 290 пациентов было направлено в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии для диагностики и лечения только 23 пациента (8%). При этом бактериологическое подтверждение было выполнено в 79% случаев, а модель ЛЧ определена в 74% случаев.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всего в исследование было включено 290 пациентов. Бактериологическое подтверждение туберкулеза было выполнено только 47 (16%) пациентам. Модель лекарственной чувствительности была определена только у 40 (14%) пациентов. При этом лекарственно-устойчивый туберкулез был выявлен у 22 человек (55%), лекарственно-чувствительный – у 18 (45%) пациентов. Необходимо отметить,

что у 243 (84%) пациентов не было проведено бактериологическое подтверждение заболевания и не определена модель ЛЧ. Больше всего пациентов было зарегистрировано в Гомельской области – 198 (68%) человек. При этом в этой же области имеет место самое низкое бактериологическое подтверждение диагноза – 6%. И только в 4% случаев определена модель ЛЧ.

Бактериологическое подтверждение туберкулеза костей и суставов и определение модели ЛЧ имеют место у небольшого числа пациентов в Республике Беларусь, что не позволяет своевременно поставить диагноз и назначить эффективное лечение. Данная ситуация свидетельствует о необходимости направлять пациентов с подозрением на туберкулез костей и суставов в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии для дальнейшей постановки диагноза и назначения адекватного лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (2021). *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: WHO.
2. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18:20432.
3. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1350–7. doi: 10.1086/605559
4. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18:20431.
5. Korbli M, Estrov Z. Adult stem cells fortissue repair – a new therapeutic concept. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:570–582.
6. Jin W, et al. Complete debridement for treatment of thoracolumbar spinal tuberculosis: a clinical curative effect observation. *The Spine Journal.* 2014;14:964–970.
7. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: A review. *J Spinal Cord Med.* 2011 Sep;34(5):440–454.
8. Lavrenchuk L, Minogina T, Vakhrusheva D, et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates isolated from bone resections of patients with tuberculous spondylitis. *Clin microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2023;25(4):421–427. (in Russian)
9. World Health Organization (2023). *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: WHO.
10. Guillouzoic A, Andrejak C, Peuchant O, et al. Treatment of Bone and Joint Tuberculosis in France: A Multicentre Retrospective Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2529. doi: 10.3390/jcm9082529.8
11. Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2010;4(3):214–222.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.5.008>
УДК 616-036.86-616.2.5]:001.33(100)



Васильченко Я.В.✉, Львова Н.Л.

Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы
и реабилитации, Минск, Беларусь

Ограничения жизнедеятельности пациента с туберкулезом органов дыхания с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание статьи – Васильченко Я.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Львова Н.Л.

Подана: 23.08.2024

Принята: 18.09.2024

Контакты: yanavasilchenko093@gmail.com

Резюме

Туберкулез в настоящее время является социально значимым и особо опасным инфекционным заболеванием. Множественная лекарственная устойчивость вносит дополнительную сложность в решение этой проблемы как в Республике Беларусь, так и во всем мире. Оказание комплексной медицинской помощи пациентам со множественной лекарственной устойчивостью к туберкулезу предусматривает длительный прием препаратов первого и второго ряда, в результате чего развиваются стойкие нарушения многих функций организма, приводящие к стойким ограничениям жизнедеятельности и инвалидности.

Целью исследования было провести оценку ограничений жизнедеятельности (нарушенных функций организма, ограничений активности и участия) у пациентов с туберкулезом органов дыхания с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 224 пациента с туберкулезом органов дыхания трудоспособного возраста, впервые направленных на медико-реабилитационную экспертную комиссию для определения инвалидности. Среди обследованных пациентов было 168 (75%) мужчин и 56 (25%) женщин. Средний возраст обследованного контингента составил $47,38 \pm 10,63$ года. В ходе клинического, клинико-функционального исследования состояния пациентов, включенных в исследование, была проведена оценка нарушенных функций организма, вовлеченных в патологический процесс при туберкулезе органов дыхания, и ограничений активности и участия, формирующих ограничения жизнедеятельности у данной группы пациентов, с позиции Международной классификации функционирования.

В ходе данного исследования нами был сформирован перечень доменов Международной классификации функционирования, характеризующий ограничения жизнедеятельности у включенных в исследование пациентов с туберкулезом органов

дыхания. Данный перечень содержит домены категории «нарушенные функции организма», которые вовлечены в данный патологический процесс и изменения в которых наиболее тесно связаны с ограничениями в доменах категории «активность и участие».

Ключевые слова: Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, туберкулез органов дыхания, медико-социальная экспертиза, ограничения жизнедеятельности, нарушения функций организма, ограничения активности и участия

Vasilchenko Y.✉, Lvova N.

National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation,
Minsk, Belarus

Limitations of Life Activity of a Patient with Tuberculosis of the Respiratory Organs from the Standpoint of the International Classification of Functioning, Limitations of Life Activity and Health

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection and processing of material, data analysis, writing of the article – Vasilchenko Y.; concept and design of the study, editing of the article – Lvova N.

Submitted: 23.08.2024

Accepted: 18.09.2024

Contacts: yanavasilchenko093@gmail.com

Abstract

Tuberculosis is currently a socially significant and especially dangerous infectious disease. Multiple drug resistance adds complexity to the solution of this problem both in the Republic of Belarus and worldwide. Comprehensive medical care for patients with multidrug-resistant tuberculosis, which involves long-term use of first- and second-line drugs, results in persistent impairment of many functions of organs and body systems, leading to persistent limitations of life activity and disability.

The purpose of the study is to assess the limitations of life activities (impaired body functions, limitations of activity and participation) in patients with tuberculosis of the respiratory organs from the standpoint of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health (ICF).

To achieve the set objective, the study included 224 patients with tuberculosis of the respiratory organs of working age, who were first referred to the medical rehabilitation expert commission to determine disability. Among the examined patients, there were 168 (75%) men and 56 (25%) women. The average age of the examined contingent was 47.38 ± 10.63 years. In the course of the clinical, clinical and functional study of the condition of patients included in the study, an assessment was made of the impaired functions of the body involved in the pathological process in tuberculosis of the respiratory organs and limitations of activity and participation that form limitations of life in this group of patients, from the standpoint of the ICF.

In the course of this study, we formed a list of ICF domains characterizing the limitations of life activities in patients with tuberculosis of the respiratory organs included in the study, which includes domains of the category "impaired body functions" involved in this pathological process, changes in which are most closely related to limitations in the domains of the category "activity and participation".

Keywords: International classification of functioning, disability and health, respiratory tuberculosis, medical and social examination, disability, impairment of bodily functions, restrictions on activity and participation

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез в настоящее время является социально значимым и особо опасным инфекционным заболеванием. Проблема туберкулеза актуальна в связи с его распространенностью, длительностью и тяжестью течения, а также тяжестью первичной инвалидности лиц молодого и среднего возраста [1].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе с туберкулезом, это заболевание как медико-социальная проблема сохраняет сегодня свою актуальность и все еще представляет угрозу для общественного здравоохранения [2]. В 2022 г., согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество случаев заболевания туберкулезом во всем мире составило 10,6 миллиона человек, включая 5,8 миллиона мужчин, 3,5 миллиона женщин и 1,3 миллиона детей [3].

Лекарственная устойчивость вносит дополнительную сложность в решение этой проблемы как в Республике Беларусь, так и во всем мире. По данным, приведенным в Глобальном докладе ВОЗ о туберкулезе (2023 г.), Республика Беларусь входит в список 30 стран с самым высоким бременем рифампицин-резистентного и множественнорезистентного туберкулеза в мире, достигая 49% среди зарегистрированных случаев этого заболевания [3].

Распространение устойчивых к противотуберкулезным препаратам клинических форм туберкулеза представляет особую трудность для здравоохранения, поскольку такие формы хуже поддаются лечению, а само лечение связано с большими затратами по сравнению с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза [4].

Оказание комплексной медицинской помощи пациентам с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью предусматривает длительный прием препаратов второго ряда, в результате чего развиваются стойкие нарушения многих функций органов и систем организма, приводящие к стойким ограничениям жизнедеятельности и инвалидности [5].

В настоящее время инструментом, помогающим оценить не только состояние здоровья, но и в целом функционирование конкретного индивидуума, является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая позволяет оценить последствия заболевания в виде социальных последствий для человека с учетом факторов окружающей среды и личностных особенностей [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку ограничений жизнедеятельности (нарушенных функций организма, ограничений активности и участия) у пациентов с туберкулезом органов дыхания с позиции МКФ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексная оценка нарушенных функций организма, ограничений жизнедеятельности проводилась на основании клинического, клинико-функционального исследования состояния пациента с туберкулезом органов дыхания, которое включало следующие методы: анамнестический, физикальный, клинико-инструментальный, клинико-лабораторный и клинико-экспертный. Объем диагностических исследований выполнен согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов с туберкулезом [7], что позволило оценить тяжесть и характер течения заболевания, степень выраженности функциональных нарушений со стороны пораженных органов и систем организма.

Оценка нарушенных функций организма проводилась в соответствии с классификацией основных видов нарушений функций органов и систем организма [8], категорий жизнедеятельности – в соответствии с классификацией основных категорий жизнедеятельности и степени выраженности их ограничений по функциональным классам (ФК), которые ранжируются по 5-балльной шкале, принятой за 100%: ФК 0 – ограничение жизнедеятельности отсутствует или незначительное (0–4%); ФК 1 – легкое ограничение жизнедеятельности (5–25%); ФК 2 – умеренное ограничение жизнедеятельности (26–50%); ФК 3 – выраженное ограничение жизнедеятельности (51–75%); ФК 4 – резко выраженное ограничение жизнедеятельности или полная утрата способности (76–100%) [9].

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 224 пациента с туберкулезом органов дыхания трудоспособного возраста, впервые направленных на медико-реабилитационную экспертную комиссию для определения инвалидности. Средний возраст обследованного контингента составил $47,38 \pm 10,63$ года. Среди обследованных пациентов было 168 (75,0%, 95 ДИ: 68,9–80,2) мужчин, средний возраст которых составил $49,24 \pm 10,24$ года, и 56 (25,0%, 95 ДИ: 19,7–31,1) женщин, средний возраст которых составил $41,82 \pm 9,89$ года.

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка резистентности микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Среди всех пациентов с множественной лекарственной устойчивостью было 147 (64,6%, 95 ДИ: 59,2–71,5) пациентов, с широкой лекарственной устойчивостью – 42 (18,7%, 95 ДИ: 14,2–24,4) пациента, с монорезистентностью – 30 (13,4%, 95 ДИ: 0,9–1,8) и с полирезистентностью – 5 (2,2%, 95 ДИ: 0,1–0,5) пациентов.

Среди проведенного лечения противотуберкулезная химиотерапия назначалась 183 (81,7%, 95 ДИ: 76,1–86,2) пациентам с туберкулезом органов дыхания, включенным в исследование; хирургическое лечение проведено у 6 (2,7%, 95 ДИ: 0,1–0,5) пациентов, и сочетание противотуберкулезной химиотерапии и хирургического лечения применялось у 35 (15,6%, 95 ДИ: 11,5–20,9) пациентов с данной патологией.

Проведена оценка распределения пациентов, включенных в исследование, в зависимости от остаточных изменений в легких после проведенной противотуберкулезной химиотерапии. Фиброзные изменения встречались у 158 (70,5%,

95 ДИ: 64,3–76,1) пациентов, фиброзно-очаговые – у 8 (3,6%, 95 ДИ: 0,2–0,7), плевропневмосклероз – у 3 (1,3%, 95 ДИ: 0,04–0,4), буллезно-дистрофические – у 6 (2,7%, 95 ДИ: 0,1–0,5) пациентов с данной патологией. У 49 (21,8%, 95 ДИ: 16,9–27,7) пациентов изменений в легких не было выявлено.

В ходе клинической, клинико-функциональной оценки состояния пациентов, включенных в исследование, нами были выделены основные виды нарушенных функций организма. Наиболее часто встречались нарушения функций дыхания – у 224 (100%, 95 ДИ: 98,3–100,0) человек, функций иммунитета – у 223 (99,5%, 95 ДИ: 97,5–100,0), функций обмена веществ и метаболизма – у 71 (31,7%, 95 ДИ: 25,9–38,1) пациента. Нарушения функций выделения встречались у 62 (27,7%, 95 ДИ: 22,2–33,9), функций кровообращения – у 58 (25,9%, 95 ДИ: 20,6–32,0) человек.

У пациентов, включенных в исследование, наиболее часто отмечались нарушения следующих категорий жизнедеятельности: способности к самообслуживанию – у 36 (16,1%, 95 ДИ: 11,8–21,4) пациентов, способности к самостоятельному передвижению – у 98 (43,7%, 95 ДИ: 37,4–50,3), способности к трудовой деятельности – у 222 (99,1%, 95 ДИ: 96,8–99,8) пациентов, включенных в исследование.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ Microsoft Excel, Statistica 10 на персональном компьютере.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки ограничений жизнедеятельности у пациентов, включенных в исследование, с позиции МКФ нами были отобраны домены, характеризующие нарушения функций организма у пациентов с данной патологией и содержащие коды, наиболее значимые для экспертной оценки (табл. 1).

Категории «глубина дыхания» (b4402) и «дополнительные дыхательные функции» (b450) оценивались по показателям спирометрии, «темпы дыхания» (b4400) – по показателям частоты дыхания в покое и при физической нагрузке. «Функции дыхательных мышц» (b445) рассматривали по участию вспомогательных мышц в акте дыхания, а категорию «функции дыхания другие уточненные» (b4408) – по частоте и длительности обострений заболевания.

Категории «кислородные транспортные функции крови» (b4301) оценивались по показателям сатурации крови кислородом, «функции иммунной системы» (b435) – по степени выраженности нарушений клеточного иммунитета на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии.

Категории «темпы сердечных сокращений» (b4100), «ритм сердечных сокращений» (b4101), «сократительная сила миокарда» (b4102), «функции артериального давления» (b420) оценивались путем подсчета частоты сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке, по данным ультразвукового исследования сердца, холтеровского мониторирования электрокардиограммы и суточного мониторирования артериального давления.

Категории «функции толерантности к физической нагрузке» (b455) и «дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и неуточненные» (b469) оценивались с помощью теста с 6-минутной ходьбой, степень выраженности одышки – по шкале Medical Research Council.

Таблица 1
Процентное распределение нарушений функций организма, вовлеченных в патологический процесс при туберкулезе органов дыхания, по степени тяжести у пациентов, включенных в исследование
Table 1
Percentage distribution of disorders of body functions involved in the pathological process in tuberculosis of the respiratory system, according to severity in patients included in the study

Код	Блоки, категории	Нарушения функций организма (Р, %)				
		незначительные	легкие	умеренные	тяжелые	абсолютные
Функции дыхательной системы						
b4400	темп дыхания	42,8	48,2	5,8	1,3	–
b4402	глубина вдоха	7,1	21,8	12,9	10,7	1,3
b4408	функции дыхания другие уточненные	50,4	36,6	7,6	2,2	–
b445	функции дыхательных мышц	27,2	9,4	2,2	0,4	0,4
b450	дополнительные дыха- тельные функции	19,6	17,8	26,8	15,6	4,0
Дополнительные функции и ощущения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем						
b455	функции толерантности к физической нагрузке	53,6	15,6	9,4	2,2	–
b469	дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и не- уточненные	52,7	16,1	9,4	2,7	–
Функции сердечно-сосудистой системы						
b4100	темп сердечных сокра- щений	35,3	10,7	0,4	–	–
b4101	ритм сердечных сокра- щений	37,9	2,2	0,4	–	–
b4102	сократительная сила миокарда	0,9	16,1	4,5	–	–
b420	функции артериального давления	11,6	0,9	–	–	–
Функции системы крови и иммунной системы						
b4301	кислородные транспор- тные функции крови	7,1	36,2	6,2	2,2	–
b435	функции иммунной системы	–	15,2	70,1	14,7	–
Функции выделения мочи						
b6100	фильтрация мочи	36,2	6,7	0,4	0,9	0,4
b6108	функции мочеобразова- ния другие уточненные	27,7	11,6	2,2	0,9	–
Функции, связанные с пищеварительной системой						
b530	Функции сохранения массы тела	13,8	15,6	8,5	1,3	–
Функции, относящиеся к метаболизму						
b540	общие метаболические функции	13,4	1,8	4,0	0,9	–
b545	функции водного, мине- рального и электролитно- го баланса	8,9	12,0	6,7	1,8	–



Категории «общие метаболические функции» (b540) оценивались по степени выраженности лекарственного поражения печени на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии, «функции водного, минерального и электролитного баланса» (b545) – по электролитному дисбалансу на фоне приема противотуберкулезных препаратов.

Категории «функции сохранения массы тела» (b540) показывали статус питания по индексу массы тела, «фильтрация мочи» (b6100) и «функции мочеобразования другие уточненные» (b6108) оценивались по скорости клубочковой фильтрации, относительной плотности мочи.

Для оценки степени выраженности ограничений жизнедеятельности у включенных в исследование пациентов с туберкулезом органов дыхания с позиции МКФ нами были отобраны домены категории «активность и участие», характеризующие ограничения жизнедеятельности у данной группы пациентов (табл. 2).

Ограничения в домене d450 (ходьба) оценивались по способности к самостоятельному передвижению на неограниченные и дальние расстояния, изменениям биомеханики и темпа ходьбы, затратам времени на ходьбу, использованию при необходимости лекарственных средств и (или) технических средств социальной реабилитации.

Ограничения в доменах d540 (одевание), d520 (уход за частями тела), d630 (приготовление пищи) и d640 (выполнение работ по дому) оценивались по следующим критериям: дробность выполнения, затраты времени, сокращение объема с использованием при необходимости технических средств социальной реабилитации, нуждаемость в помощи других лиц при удовлетворении некоторых регулируемых повседневных бытовых потребностей и нерегулируемых насущных потребностей.

Ограничения в домене d850 (оплачиваемая работа) оценивались по способности к трудовой деятельности в обычных и (или) вредных условиях труда, влиянию неблагоприятных производственных факторов и условий труда на течение и исход заболевания.

Нами была изучена корреляционная зависимость с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена между степенью выраженности нарушений функций организма и ограничениями активности и участия у пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2
Процентное распределение ограничений активности и участия у включенных в исследование пациентов с туберкулезом органов дыхания по степени выраженности
Table 2
Percentage distribution of activity and participation restrictions in patients with respiratory tuberculosis included in the study by severity

Домены МКФ категории «активность и участие»	Степень выраженности ограничений (Р, %)				
	нет	легкие	умеренные	тяжелые	абсолютные
d540 (одевание)	34,4	6,2	4,0	–	–
d450 (ходьба)	55,3	31,7	8,9	4,0	–
d520 (уход за частями тела)	34,4	6,2	4,0	–	–
d630 (приготовление пищи)	37,0	5,3	2,2	–	–
d850 (оплачиваемая работа)	0,9	13,4	71,4	–	14,3
d640 (выполнение работ по дому)	37,0	5,3	2,2	–	–

Выявлена статистически значимая связь между доменами категории «функции организма» b4400 (темп дыхания), b4402 (глубина вдоха), b4408 (функции дыхания другие уточненные), b445 (функции дыхательных мышц), b450 (дополнительные дыхательные функции), b455 (толерантность к физической нагрузке), b469 (дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и не уточненные), b4301 (кислородные транспортные функции крови), b420 (артериальное давление), b4100 (темп сердечных сокращений), b4101 (ритм сердечных сокращений), b4102 (сократительная сила миокарда), b435 (функции иммунной системы), b530 (функции сохранения массы тела), b540 (общие метаболические функции), b6100 (фильтрация мочи), b6108 (выделения мочи другие не уточненные) и доменами категории «активность и участие» d450 (ходьба), d640 (выполнение работ по дому) ($p > 0,05$).

Выявлена статистически значимая связь между степенью выраженности нарушений в доменах категории «функции организма» b4400 (темп дыхания), b4402 (глубина вдоха), b4408 (функции дыхания другие уточненные), b445 (функции дыхательных мышц), b450 (дополнительные дыхательные функции), b455 (толерантность к физической нагрузке), b469 (дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и не уточненные), b4301 (кислородные транспортные функции крови), b4100 (темп сердечных сокращений), b4101 (ритм сердечных сокращений), b4102 (сократительная сила миокарда), b435 (функции иммунной системы) и доменами категории «активность и участие» d540 (одевание), d520 (уход за частями тела), d630 (приготовление пищи) ($p > 0,05$).

Выявлена статистически значимая связь между степенью выраженности нарушений в доменах категории «функции организма» b435 (функции иммунной системы), b4400 (темп дыхания), b4402 (глубина вдоха), b4408 (функции дыхания другие уточненные), b445 (функции дыхательных мышц), b450 (дополнительные дыхательные функции), b455 (толерантность к физической нагрузке), b469 (дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и не уточненные), b4301 (кислородные транспортные функции крови) и доменом категории «активность и участие» d850 (оплачиваемая работа) ($p > 0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования нами был сформирован перечень доменов МКФ, характеризующий ограничения жизнедеятельности у включенных в исследование пациентов с туберкулезом органов дыхания. Данный перечень включает домены категории «нарушенные функции организма», которые вовлечены в данный патологический процесс и изменения в которых наиболее тесно связаны с ограничениями в доменах категории «активность и участие».

В перечень МКФ входят следующие домены категории «функции организма»: b4400 (темп дыхания), b4402 (глубина дыхания), b4408 (функции дыхания другие уточненные), b445 (функции дыхательных мышц), b450 (дополнительные дыхательные функции), b455 (функции толерантности к физической нагрузке), b469 (дополнительные функции и ощущения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем другие уточненные и не уточненные), b4100 (темп сердечных сокращений), b4101 (ритм сердечных сокращений), b4102 (сократительная сила миокарда), b420 (функции артериального давления), b4301 (кислородные транспортные функции

крови), b435 (функции иммунной системы), b6100 (фильтрация мочи), b6108 (функции мочеобразования другие уточненные), b530 (функции сохранения массы тела), b540 (общие метаболические функции), b545 (функции водного, минерального и электролитного баланса) – и домены категории «активность и участие»: d450 (ходьба), d540 (одевание), d520 (уход за частями тела), d630 (приготовление пищи), d640 (выполнение работ по дому), d850 (оплачиваемая работа).

Применение разработанного нами перечня доменов МКФ будет направлено на повышение качества медико-социальной экспертизы пациентов с туберкулезом органов дыхания путем дифференцированной оценки степени выраженности развившихся стойких нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности при туберкулезе органов дыхания, а также на профилактику утяжеления первичной инвалидности, социальную защиту и социальную интеграцию пациентов с туберкулезом органов дыхания в семью, коллектив, общество.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Domnickij O.A., Kalinkin A.V., Kozlova O.S., et al. Tuberculosis-related disability at the time of improved epidemiological situation. *Bulletin of the medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2019;(4):135–139. (in Russian)
2. Borodulina E.A., Domnickij O.A., Borodulina E.V. Disability in patients with tuberculosis in modern conditions. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(6):11–15. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(6).11-15 (in Russian)
3. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023*. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (accessed 25.04.2024).
4. Hakimova R.A. Widespread drug resistance and prevalence among first-time tb patients. *Economy and society*. 2021;(9):798–803. Available at: <https://sciup.org/140255042> (accessed 11.06.2024). (in Russian)
5. Vol'f S.B. Adverse reactions to tuberculosis chemotherapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(3):141–146. (in Russian)
6. Smychek V.B. (2015) *Osnovy MKF [IFF basics]*. Minsk: [b. i.]. (in Russian)
7. *Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children)*. Resolution of the Ministry of Health of Republic of Belarus 16 December, 2022 № 118. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339589p> (accessed 26.04.2024). (in Russian)
8. *On issues of conducting a medical and social examination*. Resolution of the Ministry of Health of Republic of Belarus 9 June, 2021 № 77: ed. from 14 September, 2023 № 136. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136972> (accessed 11.06.2024). (in Russian)
9. *On approval of a method for assessing disability in the consequences of diseases and injuries, conditions in persons over the age of 18 years*. Order of the Ministry of Health of Republic of Belarus 4 February, 2022 № 131: ed. from 10 May, 2022 № 606. Online service of ready-made legal solutions Ilex. Minsk, 2024. (in Russian)



Климук Д.А.✉, Калечиц О.М., Рузанов Д.Ю., Данькова А.В., Куцко М.А.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста – Климук Д.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Рузанов Д.Ю.; написание текста, редактирование – Калечиц О.М.; сбор и обработка материала – Данькова А.В., Куцко М.А.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: dzklm99@yahoo.com

Резюме

По прогнозам ВОЗ, в осенне-зимний период ожидаются новые всплески случаев инфекции COVID-19. В качестве первоочередной меры реагирования ВОЗ рекомендует оптимизировать использование ограниченных ресурсов здравоохранения и обеспечить продолжение работы важнейших служб в области здравоохранения (в том числе фтизиатрической) во время массового распространения COVID-19. Снижение уровня диагностики туберкулеза может быть связано не только с организационными, но и с медицинскими факторами. В этой связи необходимо использование критериев диагностики туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19.

В результате когортного проспективного нерандомизированного исследования социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг. ($n=96$), установлено, что диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)). Статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являлись доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% и 50–69% и наличие двустороннего патологического процесса в сочетании с умеренным повышением содержания С-реактивного белка (16,0–49,0 мг/л).

Выявленные диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуются к использованию в клинической практике в целях своевременной диагностики туберкулеза и начала адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, коинфекция COVID-19, стационарное лечение, диагностика туберкулеза

Klimuk D.✉, Khalechits A., Ruzanov D., Dankova A., Kutsko M.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Diagnostic Predictors of the Presence of Tuberculosis in Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, data analysis, text writing – Klimuk D.; conception and design of the study, editing – Ruzanov D.; text writing, editing – Khalechits O.; collection and processing of material – Dankova A., Kutsko M.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: dzklm99@yahoo.com

Abstract

WHO predicts that new outbreaks of COVID-19 infections are expected during the fall and winter periods. As a priority response, WHO recommends optimizing the use of limited health resources and ensuring that critical health services (including tuberculosis services) continue to operate during COVID-19 mass spread. The decline in tuberculosis diagnosis rates may be due to organizational as well as medical factors. In this regard, there is a need for criteria for the diagnosis of tuberculosis in patients with COVID-19 infection.

As a result of a cohort prospective non-randomized study of socio-demographic and clinical characteristics of COVID-19/tuberculosis patients receiving inpatient treatment in TB hospitals between 2021–2023 (n=96), we found that the diagnostically significant factors of high probability of TB detection in COVID-19 patients were belonging to the age groups 35–44 years (odds ratio (OR) 2.9091 (1.5619–5.4184)) and 44–54 years (OR 1.0909 (0.7473–1.5925)), being male (OR 2.8400 (1.9866–4.0601)) and having a history of diabetes mellitus (OR 2.0182 (1.0657–3.8219)). Statistically significant predictors of tuberculosis in patients with COVID-19 infection were the proportion of lung tissue lesions between 30–49% and 50–69% and the presence of a bilateral pathologic process combined with a moderate elevation of C-reactive protein (16.0–49.0 mg/L).

The revealed diagnostic predictors of tuberculosis presence in patients with COVID-19 infection are recommended for use in clinical practice in order to timely diagnose tuberculosis and start adequate chemotherapy.

Keywords: tuberculosis, COVID-19 coinfection, inpatient treatment, tuberculosis diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

После завершения пандемии COVID-19 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала перейти к долгосрочному ведению COVID-19. По прогнозам ВОЗ, в осенне-зимний период ожидаются новые всплески случаев инфекции COVID-19, госпитализации и смертей, которые могут сопровождаться ростом активности гриппа или респираторных вирусных инфекций [1].

Чтобы подготовиться к вероятному росту нагрузки на систему здравоохранения, необходимо возобновить работу над мерами реагирования на вспышки COVID-19

и снижения их последствий. В качестве первоочередной меры реагирования ВОЗ рекомендует оптимизировать использование ограниченных ресурсов здравоохранения и обеспечить продолжение работы важнейших служб (в том числе фтизиатрической) во время массового распространения COVID-19.

Одной из тактических задач службы здравоохранения является сохранение уровня диагностики заболеваний при наличии ограниченных ресурсов. В период пандемии COVID-19 сообщалось о повсеместном снижении уровня проводимых диагностических исследований на туберкулез. Так, в Республике Беларусь в период пандемии количество выполненных диагностических тестов было снижено более чем на 30%, что привело к недовыявлению пациентов с туберкулезом и искажению истинной эпидемиологической картины туберкулеза. Снижение числа лиц, больных туберкулезом в различных странах мира, не является благоприятным показателем, так как связано с объективными причинами низкого выявления пациентов с туберкулезом в связи с проведением противоэпидемических мероприятий по поводу распространения COVID-19 [2].

Тем не менее снижение уровня диагностики туберкулеза может быть связано не только с организационными, но и с медицинскими факторами. Обе патологии обладают похожими факторами риска: возраст, диабет, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких [3]. Существуют данные об отсутствии явных клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза при протекании инфекции COVID-19 [4]. В связи с вышеизложенным вопрос комплексной диагностики туберкулеза продолжает оставаться актуальным. Из накопленных данных можно сделать некоторые выводы о тактике проведения исследований на туберкулез в период эпидемического подъема COVID-19. Быстрый доступ к радиологическим исследованиям при COVID-19 также способствует обнаружению туберкулеза [5]. Компьютерная томография может служить более чувствительным методом не только для диагностики, но и для дифференциальной диагностики COVID-19 с другими патологическими состояниями [6].

В постпандемийный период продолжается исследование накопленных данных, полученные выводы позволяют обосновать некоторые рекомендации в отношении диагностики туберкулеза при наличии инфекции COVID-19. Выводы по исследованию из Индии, страны, на которую приходится более четверти случаев заболевания туберкулезом в мире, свидетельствуют о необходимости одновременного тестирования как на туберкулез, так и на COVID-19 при нетипичном проявлении симптомов у пациентов [7]. Необходимо применение бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования с целью раннего выделения ДНК микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности микобактерий уже в условиях инфекционного стационара с целью подбора и назначения адекватной терапии. Данная необходимость может быть обусловлена прогнозом более тяжелого течения туберкулезной инфекции у пациентов с туберкулезом [8].

При возможном эпидемическом подъеме заболеваемости COVID-19 целесообразно использовать определенные диагностические критерии наличия туберкулеза как сопутствующего заболевания, что будет способствовать снижению эпидемического риска распространения туберкулеза и улучшит исход обоих заболеваний.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг., в исследование было включено 96 пациентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформирована группа проспективного наблюдения в стационарных условиях из числа пациентов с COVID-19 (имеющих лабораторное подтверждение COVID-19 и изменения на рентгенограмме легких) на основе сплошного скрининга с целью выявления туберкулеза. Проведен анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом в проспективной группе.

Установлено, что наибольшее количество пациентов было зарегистрировано в возрастных группах 35–44 лет (33 пациента, 34,4%, ДИ 26,3–48,2) и 45–54 лет (36 пациентов, 37,5%, ДИ 27,4–45,9), наименьшее – в возрастных группах 18–24 года (2 пациента, 2,8%, ДИ –0,8–5,2) и более 65 лет (4 пациента, 4,2%, ДИ 0,2–8,5).

Среди мужчин наибольшее количество пациентов было зарегистрировано в возрастных группах 35–44 лет и 45–54 лет (26 (36,6%, ДИ 26,7–49,7) и 28 (39,4%, ДИ 26,7–50,4) пациентов в каждой группе соответственно), наименьшее – в возрастных группах 18–24 года (2 пациента, 2,8%, ДИ –1,1–6,9) и более 65 лет (3 пациента, 4,2%, ДИ 0-0,4–9,4). Большинство пациентов в исследуемой когорте имели оплачиваемую работу – 67 человек (69,6%, ДИ 60,2–79,0), 2 человека были учащимися (2,1%, ДИ –0,8–5,2).

Следует отметить, что отрицательный ВИЧ-статус имел 91 пациент (98,9%, ДИ 96,8–101,0) и только один пациент с туберкулезом имел положительный тест на ВИЧ-инфекцию (1,1%, ДИ –1,0–3,2).

Однако изучение иммунных свойств вируса COVID-19 по геномным данным свидетельствует о более частом сочетании заболевания туберкулезом, COVID-19 и ВИЧ-инфекцией.

В исследуемой когорте не было зарегистрировано случаев внелегочного туберкулеза или сочетанных форм легочного и внелегочного туберкулеза.

Таблица 1
Характеристика клинических типов пациентов с туберкулезом и COVID-19 (абсолютные числа) (n=96)
Table 1
Characterization of clinical types of patients with TB and COVID-19 (absolute numbers) (n=96)

Тип случаев туберкулеза	Мужчины			Женщины			Всего		
	Абс. числа	%	ДИ 95%	Абс. числа	%	ДИ 95%	Абс. числа	%	ДИ 95%
Впервые выявленный	68	95,8	91,6–100,5	25	100	100–100	93	96,9	92,8–100,4
Рецидивы	3	4,2	–0,5–9,3	0	0	–	3	3,1	–0,4–6,9
Прочие ранее леченные	0	0	–	0	0	–	0	0	–
Итого	71	100	–	25	100	–	96	100	–

Как видно из данных табл. 1, преобладали случаи впервые выявленного туберкулеза (93 пациента, 96,9%, ДИ 92,8–100,4), выявлено малое количество рецидивов (3 пациента, 3,1%, ДИ –0,4–6,9), случаев ранее леченного туберкулеза за исключением рецидивов не зарегистрировано.

Среди мужчин зарегистрировано подавляющее большинство новых случаев туберкулеза (68 пациентов, 95,8%, ДИ 91,6–100,5), зафиксировано малое количество рецидивов (3 пациента, 4,2%, ДИ –0,5 – –9,3). Среди женщин не зафиксировано случаев рецидива туберкулеза, отмечены только новые случаи (25 пациентов, 100,0%, ДИ 100–100).

Как видно из табл. 2, в отношении типа лекарственной устойчивости возбудителя в исследуемой когорте преобладали пациенты с лекарственно-чувствительной формой туберкулеза (65 пациентов, 67,7%, ДИ 58,4–77,6). Прочие формы лекарственной устойчивости возбудителя были представлены в когорте в равных долях: МЛУ – 12 пациентов, 12,5%, ДИ 5,8–19,0; пре-ШЛУ (пре-широкая лекарственная устойчивость) – 12 пациентов, 12,5%, ДИ 5,8–19,0; ШЛУ – 7 пациентов, 7,6%, ДИ 2,2–13,0.

Высокая частота выявления МЛУ-возбудителя свидетельствует о несвоевременной диагностике туберкулеза у пациентов с COVID-19.

Определенный интерес представляет частота и характер сопутствующей патологии у пациентов с туберкулезом в сочетании с коронавирусной инфекцией (табл. 3).

Таблица 2
Характеристика типа лекарственной устойчивости у пациентов проспективной группы (абсолютные числа) (n=96)
Table 2
Characterization of drug resistance type in patients of the prospective group (absolute numbers) (n=96)

Тип лекарственной устойчивости	Абс. числа	%	ДИ 95%
ЛЧ	65	67,7	58,4–77,6
МЛУ	12	12,5	5,8–19,0
Пре-ШЛУ	12	12,5	5,8–19,0
ШЛУ	7	7,3	2,2–13,0
Всего	96	100	–

Таблица 3
Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с туберкулезом и COVID-19 (n=40)
Table 3
Characterization of comorbidities in patients with tuberculosis and COVID-19 (n=40)

Сопутствующие заболевания	Абс. числа	%*	ДИ 95%
ХОБЛ, БЭБ	7	7,6	2,2–13,0
Сахарный диабет	15	16,3	8,8–23,9
Заболевания почек и мочевыводящей системы	4	4,3	0,2–8,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11	12,0	5,3–18,6
Парентеральные вирусные гепатиты	3	3,3	–0,4–6,9
Онкологические заболевания	0	0,0	–
Всего	40	43,5	33,1–52,0

Примечание: * расчет доли пациентов с сопутствующими заболеваниями произведен по отношению к общей выборке исследования (96 пациентов).



Как видно из данных табл. 3, наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями являлись сахарный диабет (15 пациентов, 16,3%, ДИ 8,8–23,9) и заболевания желудочно-кишечного тракта (11 пациентов, 12,0%, ДИ 5,3–18,6).

Результаты наших исследований совпадают с данными других исследователей о частоте хронической сопутствующей патологии органов дыхания у пациентов с туберкулезом и COVID-19 (1–5%), часто приводящей к летальному исходу.

Проведен анализ диагностических признаков туберкулеза у пациентов с COVID-19. Результаты анализа приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, статистически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)).

В отношении других признаков туберкулеза у пациентов с COVID-19 статистической значимости не выявлено: женский пол (ОР 0,3521 (0,2463–0,5034)), прочие

Таблица 4
Диагностические риски выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 (n=96)
Table 4
Diagnostic risks of TB detection in patients with COVID-19 (n=96)

Показатель	Значение показателя, абс. (%)	Отношение рисков (ОР), 95% ДИ, p<0,001
Возраст		
18–24	2 (2,1)	–
25–34	11 (11,5)	0,1818 (0,0414–0,7986)
35–44	33 (34,4)	2,9091 (1,5619–5,4184)
45–54	36 (37,5)	1,0909 (0,7473–1,5925)
55–65	10 (10,4)	0,2778 (0,1463–0,5273)
>65	4 (4,2)	0,4000 (0,1299–1,2315)
Пол		
Мужской	71 (74,0)	2,8400 (1,9866–4,0601)
Женский	25 (26,0)	0,3521 (0,2463–0,5034)
Занятость		
Работающий	67 (69,8)	0,4328 (0,3108–0,6029)
Неработающий	29 (43,2)	
ВИЧ+		
Да	0 (0)	–
Нет	96 (100,0)	–
Диабет		
Да	15 (37,5)	2,0182 (1,0657–3,8219)
Нет	25 (62,5)	
Другие заболевания		
Да	24 (25,0)	0,3333 (0,2313–0,4803)
Нет	72 (75,0)	
Туберкулезный контакт		
Да	1 (1,0)	0,0105 (0,0015–0,0740)
Нет	95 (99,0)	

заболевания в анамнезе (ОР 0,3333 (0,2313–0,4803)), отсутствие постоянной занятости (ОР 0,4328 (0,3108–0,6029)), а также отношение к другим возрастным группам, согласно результатам анализа, не являются диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19.

Наличие ВИЧ-инфекции, исходя из опыта эпиднадзора по туберкулезу в республике, а также наличие в анамнезе туберкулезного контакта могут считаться диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза. Однако в данном исследовании в исследуемой группе пациентов отсутствовали случаи ВИЧ-инфекции, а также о туберкулезном контакте было сообщено в одном случае. Ввиду малого числа (отсутствия) указанных признаков в выборке сделать вывод об их диагностической значимости не представляется возможным.

Изучены рентгенологические признаки и значения показателей крови (С-реактивный белок), которые могут являться диагностически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19. Результаты представлены в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являются доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% (ОР 15,638 (6,243–39,170)) и 50–69% (ОР 9,4068 (3,738–23,675)), а также наличие двустороннего патологического процесса в легких (ОР 2,778 (1,546–4,983)), при этом отмечается умеренное повышение значения С-реактивного белка в пределах 16,0–29,0 мг/л (9,667 (ОР 4,368–21,393)) либо в пределах 30,0–49,0 мг/л (ОР 4,394 (1,953–9,884)), что для инфекции COVID-19 в целом нехарактерно.

Таблица 5
Диагностически значимые предикторы туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 (n=96)
Table 5
Diagnostically significant predictors of tuberculosis in patients with COVID-19 infection (n=96)

Показатель	Значение показателя, абс. (%)	Отношение рисков (ОР), 95% ДИ, p<0,001
Рентгенологические признаки (1)		
% поражения легочной ткани		
10–29%	6 (6,3%)	–
30–49%	49 (51,0%)	15,638 (6,243–39,170)
50–69%	37 (38,5%)	9,4068 (3,738–23,675)
70% и более	4 (4,2%)	0,652 (0,178–2,388)
Рентгенологические признаки (2)		
Односторонний процесс	36 (37,5%)	–
Двухсторонний процесс	60 (62,5%)	2,778 (1,546–4,983)
Содержание С-реактивного белка (мг/л)		
0,5–15,0	9 (9,4%)	–
16,0–29,0	48 (50,0%)	9,667 (4,368–21,393)
30,0–49,0	30 (31,3%)	4,394 (1,953–9,884)
51,0–110,0	6 (6,3%)	0,644 (0,220–1,887)
>110,0	3 (3,1%)	0,3112 (0,082–1,1890)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг, в исследование было включено 96 пациентов.

Установлено, что диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)).

Статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являлись доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% и 50–69% и наличие двустороннего патологического процесса в сочетании с умеренным повышением содержания С-реактивного белка (16,0–49,0 мг/л).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуются к использованию в клинической практике в целях своевременной диагностики туберкулеза и начала адекватной химиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Strategy considerations for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and other respiratory viruses in the WHO European Region during autumn and winter 2022/23: protecting the vulnerable with agility, efficiency, and trust.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Electronic resource. Date of access 26.08.2024. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361170/WHO-EURO-2022-5851-45616-65595-rus.pdf> (in Russian)
2. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *MedRxiv and BioRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582
3. Savinceva E., Isaeva P., Nizamova G. Tuberculosis and COVID-19: medical and social aspects. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2022;100(3):13–17. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17
4. Crisan-Dabija R., Grigorescu C., Pavel C.A. et al. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Can. Respir. J.* 2020;2020:1401053. doi: 10.1155/2020/1401053
5. Ekaterincheva O., Malkova A., Karev V. et al. Features of tuberculosis diagnostics on the background of COVID-19. *Zhurnal infektologii*. 2021;13(1):117–123. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123
6. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Iyengar K.P., Jain V.K. Tuberculosis and COVID-19 in India – double trouble! *Indian J. Tuberc.* 2020;67(4S):175–176. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.014
8. Guglielmetti L., Veziris N., Aubry A. et al. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a casecase study. *Int J Tuberc. and lung dis.* 2018;22(1):54–59. doi: 10.5588/ijtld.17.0387



Дедюшко Г.В.¹✉, Гавриленко В.Э.¹, Мелеховец И.В.², Миранович К.О.³, Шеремета А.А.⁴, Рынкевич М.М.⁵, Заневский Л.И.⁶

¹ Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

² Брестская центральная городская больница, Брест, Беларусь

³ Барановичская городская больница № 2, Барановичи, Беларусь

⁴ Брестская детская областная больница, Брест, Беларусь

⁵ Пинская центральная больница, Пинск, Беларусь

⁶ Кобринская центральная районная больница, Кобрин, Беларусь

Анализ потребления антимикробных средств в пульмонологических отделениях Брестской области

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дедюшко Г.В. – разработка концепции исследования, сбор, анализ, обобщение и систематизация данных, анализ и систематизация данных литературы; Гавриленко В.Э. – план написания статьи, постановка цели статьи, организация сбора и анализа данных, редактирование статьи; Мелеховец И.В. – сбор и систематизация данных учреждения здравоохранения, критический анализ литературы, редактирование статьи; Миранович К.О. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения, помощь в интерпретации результатов; Шеремета А.А. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения; Рынкевич М.М. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения; Заневский Л.И. – сбор, систематизация и анализ данных учреждения здравоохранения.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: vn.clinicpharm@bokb.by

Резюме

Обобщен опыт применения антимикробных препаратов в пульмонологических отделениях больниц Брестской области на основании проведенного сравнительного DDD-анализа потребления базовых и резервных антимикробных препаратов, а также ABC/VEN-анализа в педиатрическом стационаре. Описываются основные проблемы и даются рекомендации по рациональному использованию антибактериальных препаратов при бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей, направленные на замедление текущих темпов роста антибиотикорезистентности и одновременное улучшение результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: антибиотик, микроорганизм, пульмонологический, антибиотикорезистентность

Dedyushko G.¹✉, Gavrilenko V.¹, Melekhovets I.², Miranovich K.³, Sheremeta A.⁴,
Rynkevich M.⁵, Zanevsky L.⁶

¹ Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

² Brest Central City Hospital, Brest, Belarus

³ Baranovich City Hospital No. 2, Baranovich, Belarus

⁴ Brest Children's Regional Hospital, Brest, Belarus

⁵ Pinsk Central Hospital, Pinsk, Belarus

⁶ Kobrin Central District Hospital, Kobrin, Belarus

Analysis Consumption of Antimicrobial Agents in Pulmonology Departments of the Brest Region

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dedyushko G. – study design, collection, analysis, generalization and systematization of data, analysis and systematization of literature data; Gavrilenko V. – the plan of writing the article, the purpose of the article, the organization of data collection and analysis, editing the article; Melekhovets I. – collection, systematization and analysis of health care institution data, critical literature analysis, article editing; Miranovich K. – collection, systematization and analysis of health care institution data, assistance in interpreting results; Sheremeta A. – collection, systematization and analysis of health care institution data; Rynkevich M. – collection, systematization and analysis of health care institution data; Zanevsky L. – collection, systematization and analysis of health care institution data.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: vn.clinicpharm@bokb.by

Abstract

The experience of using antimicrobial drugs in the pulmonary departments of the Brest region was summarized based on the comparative DDD analysis of the consumption of basic and reserve antimicrobial drugs, as well as ABC/VEN analysis in a pediatric hospital. The main problems are described and recommendations are given for the rational use of antibacterial drugs for bacterial infections of the lower respiratory tract, aimed at slowing down the current growth rate of antibiotic resistance and simultaneously improving patient outcomes.

Keywords: antibiotic, microorganism, pulmonary, antibiotic resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей – одна из основных причин смерти от инфекционных заболеваний во всем мире [1]. Антибиотики являются необходимым компонентом терапии бактериальных инфекций нижних дыхательных путей (БИНДП), таких как пневмонии, бронхиты, обострения хронической обструктивной болезни легких. Тем не менее и сегодня продолжают дискуссии относительно того, какие антибиотики наиболее подходят для эмпирической терапии БИНДП в стационарных условиях. Также повышенная устойчивость к противомикробным препаратам становится причиной тяжелых инфекций, осложнений и более длительного пребывания в больнице. Сегодня устойчивость к противомикробным препаратам является глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая усугубляется чрезмерным использованием антибиотиков во всем мире [2].

Появление патогенов, устойчивых ко многим классам антимикробных средств, ставит под угрозу нашу способность эффективно лечить распространенные инфекции и проводить оперативные вмешательства, жизнепасающие и улучшающие качество жизни, включая кесарево сечение, замену крупных суставов, трансплантацию органов и другие операции. Возникновение и распространение антибиотикорезистентности ускоряется неправильным и зачастую избыточным использованием антимикробных препаратов (АМП) для лечения, профилактики или контроля инфекций [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение рациональности использования базовых и резервных антимикробных препаратов в пульмонологических отделениях с целью оптимизации схем антимикробной терапии пациентов пульмонологического профиля, а также для сдерживания антибиотикорезистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье проведен сравнительный DDD-анализ потребления базовых и резервных антибиотиков в пульмонологических отделениях многопрофильных стационаров Брестской области, а также ABC/VEN-анализ потребления АМП в педиатрическом многопрофильном стационаре за 2023 год.

Для возможности сравнения данные по потреблению антибиотиков представлены в виде таблиц с указанием результатов проведенного в стационарах DDD-анализа потребления антибиотиков (табл. 1, 2). Стационар № 6 детский, поэтому здесь был применен только ABC/VEN-анализ. Относительно низкий уровень потребления АМП в стационаре № 5 обусловлен в основном 3-м уровнем оказания плановой медицинской помощи и малой долей пролеченных пневмоний.

Таблица 1
Сравнительный анализ потребления базовых АМП в пульмонологических отделениях Брестской области
Table 1
Comparative analysis of the consumption of basic AMA in the pulmonological departments of the Brest region

МНН АМП базовых	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Левифлоксацин	532,9	438,95	239	314,38	94,29	0
Цефтриаксон	695,7	350,28	335	21,3	6,88	1982,92 (5,87%)
Цефотаксим	2,4	325,95	1,8	78,56	13,76	9354,87 (27,6%)
Цефепим	32,4	94,07	60,8	23,96	16,71	1444,94 (4,28%)
Амоксициллин/клавуланат	18,5	42,49	1	16,1	1,57	364,74 (1,08%)
Азитромицин	104	29,35	1,08	106,2	24,68	4300,79 (12,7%)
Моксифлоксацин	3,8	23,52	61	33,2	24,33	0
Кларитромицин	0	20,46	24	9,6	7,22	989 (2,93%)
Цефтазидим	0	4,47	0	0	9,34	0
Амикацин	5,7	3,48	52,7	0,66	34,41	0
Ципрофлоксацин	5,6	0	45	6,3	0	201,66 (0,60%)

Окончание таблицы 1

МНН АМП базовых	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Цефоперазон	0	0	13	0	27,53	0
Метронидазол	6,4	0	68	0	7,21	0
Цефазолин	0,4	0	0	0	0,08	0
Амоксициллин	0	0	0,6	0	3,6	274,88 (0,81%)
Цефуроксим	0	0	0,4	0	0,49	0
Доксициклин	0	0	0	1,3	19,17	0
Спирамицин	0	0	0	0	4,91	666,58 (1,97%)
Нифуроксазид	0	0	0	0	0	468,5 (1,39%)
Бициллин-5	0	0	0	0	0	118,62 (0,35%)
Фуразидин	0	0	0	0	0,49	100,07 (0,30%)
Ко-тримоксазол	0	0	0	0	0,98	0
Эритромицин	0	0	0	0	4,17	0

Таблица 2
Сравнительный анализ потребления резервных АМП в пульмонологических отделениях Брестской области
Table 2
Comparative analysis of the consumption of reserve AMA in the pulmonological departments of the Brest region

МНН АМП резерва	Количество DDD на 100 пролеченных пациентов					ABC/VEN
	Стационар № 1	Стационар № 2	Стационар № 3	Стационар № 4	Стационар № 5	Стационар № 6
Меропенем	8,5	22,98	55,7	2,99	2,94	5573,11 (16,50%)
Дорипенем	0	11,92	5,8	0	0	0
Имипенем/циластатин	8,9	11,57	82,5	0	9,83	0
Линезолид	1,9	9,27	41,18	0	0,49	1301,71 (3,85%)
Ванкомицин	2,4	8,84	57	1,33	2,45	2071,99 (6,13%)
Пиперациллин/тазобактам	0,7	3,52	20	0	2,84	0
Цефоперазон/сульбактам	0	2,23	15	0	9,58	15,5 (0,05%)
Колистин	0,14	1,04	6,17	0	0,21	2947,12 (8,72%)
Тейкопланин	0	0	38,2	0	0	1062,02 (3,14%)
Ампициллин/сульбактам	0,75	28,05	6,7	0	3,31	0
Эртапенем	0	0	5,5	0	0	0
Тигециклин	0	0	5,4	0	0	541,09 (1,60%)

В основе DDD-анализа лежит мониторинг универсальной единицы измерения потребления лекарственного средства – DDD (Defined Daily Dose – «установленная суточная доза») [4]. DDD – это предполагаемая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. DDD-анализ относится к фармакоэпидемиологическому виду и отражает интенсивность назначения препаратов в стационаре [5]. Этот анализ помогает выявить проблемы, вызванные избыточным либо недостаточным потреблением препаратов.

Данные о потреблении лекарственных средств могут представляться в виде ряда показателей, которые позволяют проводить сравнения потребления лекарственных средств между регионами, отдельными учреждениями здравоохранения или отделениями. Количество установленных поддерживающих доз на 100 пролеченных пациентов за определенный период времени (NDDD / 100 пролеченных пациентов / год) рассчитывается как частное от произведения (NDDD лекарственных средств в год $\times$ 100), деленного на число госпитализированных пациентов (100 койко-дней) в течение года [6].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Табл. 1 показывает приоритетность выбора базового АМП в соответствии с показателями DDD в различных пульмонологических отделениях стационарных учреждений области, в т. ч. доминирующего комбинированного их использования. Вместе с тем следует отметить, что в различных пульмонологических отделениях отличается структура нозологий и разнится объем структуры заболеваемости пневмониями.

Анализ показал, что лидирующие места по потреблению среди антибактериальных препаратов в пульмонологических отделениях области занимают цефтриаксон в стационарах № 1 и 3, левофлоксацин – в стационарах № 2, 4 и 5, цефотаксим – в стационаре № 6.

Цефтриаксон неоправданно широко используется врачами как стартовая антибактериальная терапия при таких патологических состояниях, как внегоспитальная пневмония, среднетяжелое и тяжелое обострение хронической обструктивной болезни легких (при подтвержденной бактериальной природе обострения), обострение хронического бронхита (при подозрении на бактериальную природу обострения или ее подтверждении), абсцесс легких. Данный препарат является цефалоспориновым антибиотиком 3-го поколения широкого спектра действия для парентерального введения, активен в отношении грамположительных аэробных (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. пенициллинрезистентный) и т. д.), анаэробных (*Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) микроорганизмов, а также в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *vulgaris* и т. д. [7]. Рутинное назначение данного препарата с сомнительным профилем безопасности в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии далеко не всегда является оправданным. В части клинических случаев более рациональным шагом будет назначение препаратов из группы защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат) в монотерапии либо в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин).

При необходимости использования для стартовой антибактериальной терапии цефалоспоринов 3-го поколения, согласно клиническим протоколам диагностики и лечения пневмоний, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. № 768 и от 29.12.2015 г. № 1301, следует рассмотреть альтернативный антибиотик – цефотаксим (доминирующий по потреблению среди бета-лактамов в стационарах № 4 и 6). Данный АМП также обладает широким спектром действия. Цефотаксим активен в отношении грамположительных аэробных (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. пенициллинрезистентный) и т. д.), грамотрицательных аэробных (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella*

catarrhalis, *Proteus mirabilis*, *vulgaris*) микроорганизмов, анаэробных микроорганизмов (виды *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* spp.) [8].

Сомнительный по оправданности лидер потребления в пульмонологических отделениях области – левофлоксацин (стационары № 2, 4 и 5), антибактериальный препарат из группы респираторных фторхинолонов 3-го поколения. Спектр действия данного антибактериального препарата достаточно широк: к нему чувствительны грамположительные аэробные (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* и т. д.), грамотрицательные аэробные (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *vulgaris*) микроорганизмы, анаэробные микроорганизмы (*Peptostreptococcus* spp.). Кроме того, следует отметить, что данный антибактериальный препарат активен в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*) [9]. Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения пневмоний, утвержденным приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. № 768 и от 29.12.2015 г. № 1301, при лечении различных заболеваний пульмонологического профиля на стационарном этапе левофлоксацин назначается как альтернативный препарат при неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Проанализировав ряд медицинских карт пациентов, находящихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях стационаров области, можно отметить, что в некоторых случаях данный препарат неоправданно назначался пациентам в качестве стартовой терапии в комбинации с цефалоспорином 3-го поколения либо защищенными пенициллинами. Левофлоксацин выпускается в форме раствора для инфузий и таблеток для перорального приема. Это позволяет соблюдать принцип ступенчатости антибактериальной терапии, т. е. двухэтапного применения антибактериальных препаратов с переходом после парентерального пути введения на пероральный при клинико-лабораторной стабилизации состояния пациента. С целью уменьшения потребления левофлоксацина рекомендовано следить за тем, чтобы данный препарат не использовался как стартовый антибиотик, если к тому нет убедительных показаний. При выборе антибактериального препарата для комбинированной стартовой антибактериальной терапии следует отдавать приоритет препаратам из классов макролидов (азитромицин, кларитромицин), если уровень резистентности к ним *Streptococcus pneumoniae* по данным локального мониторинга не превышает 25%.

Если возникает необходимость использования фторхинолонов, в качестве препарата выбора можно рассматривать моксифлоксацин (особенно в случае, если предполагаемый возбудитель является анаэробом либо если у пациента есть нарушения функции почек). Данный лекарственный препарат является фторхинолоном 4-го поколения, обладает спектром активности, схожим с препаратами из группы фторхинолонов 3-го поколения, и дополнительно антианаэробной активностью. Кроме того, данный препарат не требует коррекции дозы по клиренсу креатинина, что дает ему преимущество при лечении пациентов с сопутствующей патологией почек [10]. В клинических протоколах по лечению пульмонологических заболеваний моксифлоксацин предлагается на выбор наряду с левофлоксацином в качестве альтернативной терапии инфекций при неэффективности стартовой антибактериальной терапии.

Важно помнить, что фторхинолоны не рекомендованы для стартовой эмпирической АМТ. Комитет по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовал ограничить использование фторхинолоновых и хинолоновых антибиотиков (применяемых внутрь, инъекционно или ингаляционно) после обзора инвалидизирующих и потенциально долгосрочных побочных эффектов, зарегистрированных при приеме этих лекарств [11].

По результатам DDD-анализа следует отметить сомнительную оправданность комбинированного использования лидеров среди базовых АМП – левофлоксацина с цефтриаксоном, цефепимом (стационары № 1, 2 и 3) – и относительно скромную позицию защищенного пенициллина – амоксициллина/клавулановой кислоты (АКК) (стационары № 3, 5 и 6). АКК, согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пневмоний, рекомендован для стартовой антибактериальной терапии пневмонии легкого и среднетяжелого течения. При недостаточной эффективности монотерапии АКК применяется в сочетании с азитромицином или кларитромицином. К препарату АКК обычно чувствительны грамположительные аэробные (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* и т. д.), грамотрицательные аэробные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.) микроорганизмы, анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides*, *Fusobacterium* и др.) [12]. Однако использование АКК в клинической практике не столь широко, как того требуют клинические протоколы диагностики и лечения пациентов пульмонологического профиля. Кроме того, достаточно часто при выборе стартовой антибактериальной терапии клиницисты неоправданно отдают предпочтение цефалоспорином 3-го поколения в соответствии со стратификацией риска развития антибиотикорезистентности (СКАТ) [13].

Препарат цефепим, используемый в отделениях пульмонологии, является антибактериальным препаратом из группы цефалоспоринов 4-го поколения, активным в отношении большого количества грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, включая *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Данный антибактериальный препарат в большинстве случаев использовался в качестве стартовой антибактериальной терапии у пациентов с установленными факторами риска развития инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa* (в анамнезе – длительный прием глюкокортикостероидов, бронхоэктазы, муковисцидоз, прием нескольких курсов либо длительный прием цефалоспоринов и/или фторхинолонов до момента госпитализации), а также у пациентов в качестве стартовой терапии абсцессов легких. Врачам стационаров рекомендовано использовать антисинегнойные антибактериальные препараты (цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин) в качестве стартовой антибактериальной терапии только в случае наличия у пациента установленных факторов риска развития инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*.

Мизерный объем потребления «непульмонологических» АМП в отдельных стационарах № 5 и 6 свидетельствует об особенностях контингента и пролеченной непрофильной коморбидной патологии.

Табл. 2 отражает приоритетность выбора АМП резерва в соответствии с показателями DDD. Из группы резервных антибиотиков наиболее часто в пульмонологических отделениях назначаются АМП группы карбапенемов: имипенем/циластатин (стационары № 1, 3 и 5), меропенем (стационары № 2 и 6). Также широко

использовались пиперациллин/тазобактам (стационар № 3), ампициллин/сульбактам (стационар № 2), цефоперазон/сульбактам (стационар № 5), линезолид и тейкопланин (стационар № 3). Среди АМП резерва в отдельных стационарах (№ 3 и 5) проведена ротация доминирующего ранее меропенема с имипенемом, в стационаре № 5 также с цефоперазоном/сульбактамом, а в стационаре № 2 – с ампициллином/сульбактамом, что является позитивным направлением в сдерживании антибиотикорезистентности. На фоне доминирующего потребления карбапенемов, за исключением стационара № 4, отмечается неоправданно малое потребление защищенных пенициллинов (пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам).

В стационарах № 1 и 4 отмечается сравнимо наиболее низкий уровень общего потребления DDD АМП резерва. Сравнительный анализ потребления базовых АМП и резерва показывает, что наивысший уровень потребления АМП резерва в стационаре № 3 коррелирует с наименьшим уровнем потребления базовых АМП, особенно защищенных пенициллинов, пациентами 1-й группы в соответствии со стратификацией риска развития антибиотикорезистентности.

Применение антибиотиков резерва обусловлено в том числе и полученными результатами микробиологических исследований. Среди резистентных штаммов микроорганизмов наиболее распространены внутрибольничные изоляты: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Более того, широкое использование резервных АМП в условиях нереанимационных отделений стационаров, особенно в пандемийный период, оказало большое влияние на глобальный рост антибиотикорезистентности, что вызывает опасения и требует внедрения стратегий по взвешенному применению антибиотиков.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный DDD-анализ потребления АМП является действенным инструментом управления антимикробной терапией, дает возможность обнаружить имеющиеся проблемы и повысить эффективность работы по упорядочению лекарственного обеспечения и рационализации антибиотикотерапии. Проведение оценки расхода АМП в пульмонологических отделениях стационаров позволит принимать управленческие решения по рационализации антибиотикотерапии, оптимизации объемов и спектра применяемых АМП в соответствии с нозологиями пульмонологических отделений.

Приоритетными в использовании при отсутствии противопоказаний у стационарных пациентов пульмонологического профиля должны быть только бета-лактамы антимикробные препараты. Более того, должное рациональное доминирование бета-лактамов среди базовых АМП и резерва на основании проведенных фармакоэпидемиологических исследований объясняется их наибольшей безопасностью, эффективностью и доступностью.

С целью рационального проведения антимикробной терапии врачам в клинической практике необходимо руководствоваться клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь по диагностике и лечению заболеваний пульмонологического профиля, а также алгоритмами стратификации пациентов, нуждающихся в проведении антибактериальной терапии, по группам риска инфицирования полирезистентными возбудителями в соответствии

с рекомендациями SKAT (ESBL, карбапенемрезистентные энтеробактерии, полирезистентные неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), MRSA).

В связи с этим особенно актуально в стационарах внедрение системного подхода к обучению и поддержке медицинских работников в неукоснительном соблюдении научно обоснованных рекомендаций по назначению и применению оптимальных схем антимикробной терапии. Обучение медицинских работников и высокая приверженность соблюдению клинических протоколов лечения и рекомендаций имеют решающее значение в обеспечении эффективности АМП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feldman C., Richards G. Appropriate antibiotic management of bacterial lower respiratory tract infections. *F1000Res*. 2018 Jul 23;7:F1000 Faculty Rev-1121. doi: 10.12688/f1000research.14226.1
2. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Dec;5(6):229–41. doi: 10.1177/2042098614554919
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
4. Migal' T., Adamenko E., Gavrilenko L., et al. *Application of pharmacoepidemiological and pharmacoepidemiological methods in the development of the drug formulary of public health organizations*. Minsk, 2010. (in Russian)
5. Savchenkova L. V., Saidova M. N., Jabarov I. P., et al. Complex analysis of antibiotics consumption in a multidisciplinary hospital of the Republic of Tajikistan. *Bulletin of VolgGMU*. 2017;4(64). doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-99-103
6. Dedyushko G., Karpitsky A. DDD-analysis of antibacterial reserve consumption and its role in the management of antimicrobial therapy. *Prescription*. 2023;26(1):9–22.
7. Instructions for the medical use of ceftriaxone. www.rceth.by
8. Instructions for the medical use of cefotaxime. www.rceth.by
9. Instructions for the medical use of levofloxacin. www.rceth.by
10. Instructions for the medical use of moxifloxacin. www.rceth.by
11. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects Annex III Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and the package leaflets. 05 October 2018. EMA/668915/2018
12. Instruction for medical use of the drug Amclav. www.rceth.by
13. Yakovlev S., Briko N., Sidorenko S., et al. *SKAT program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) program in inpatient medical care. Russian clinical recommendations*. Moscow, 2018. 156 p.
14. Instructions for the medical use of cefepime. www.rceth.by

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.5.002>
УДК 616.1-07/08:615.273.53



Мелеховец И.В.¹, Мацкевич С.А.²✉, Шульжик И.М.¹

¹ Брестская центральная городская больница, Брест, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Место варфарина в профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мелеховец И.В. – критический анализ литературы, сбор и анализ данных, редактирование статьи; Мацкевич С.А. – разработка концепции исследования, анализ и систематизация данных литературы, редактирование статьи; Шульжик И.М. – анализ публикации, обсуждение содержания статьи.

Подана: 11.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В последние годы пересматриваются подходы к назначению антикоагулянтных препаратов: расширяется перечень показаний для антикоагулянтной терапии и профилактики, появляются новые лекарственные средства в данной группе, замещающие целиком или частично ранее используемые антикоагулянты. Удобство в применении, растущая доступность делают новые пероральные антикоагулянты приоритетными во врачебных назначениях. Однако полная замена классического варфарина на сегодняшний день не представляется возможной по ряду причин. В статье представлен обзор научных данных о проблеме определения места варфарина в клинической практике, обобщаются современные данные о применении пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, кардиология, венозная тромбоэмболия

Melekhovets I.¹, Matskevich S.²✉, Shulzhik I.¹

¹ Brest Central City Hospital, Brest, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Place of Warfarin in the Prevention and Therapy of Cardiovascular Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Melekhovets I. – critical literature analysis, data collection and analysis, article editing; Matskevich S. – study design, analysis and systematization of literature data, article editing; Shulzhik I. – analysis of the publication, discussion of the article content.

Submitted: 11.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

In recent years, approaches to the prescription of anticoagulant drugs have been revised: the list of indications for anticoagulant therapy and prevention has expanded, new drugs in this group appear, replacing in whole or in part previously used anticoagulants. Ease of use and increasing availability make new oral anticoagulants a priority in medical prescriptions. However, a complete replacement of classical warfarin is not possible today for a number of reasons. The article provides an overview of scientific data on the problem of determining the place of warfarin in clinical practice, and summarizes current data on the use of oral anticoagulants.

Keywords: anticoagulants, warfarin, cardiology, venous thromboembolism

Тромбоэмболические заболевания связаны со значительной заболеваемостью и смертностью во всем мире и представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Тромбоз возникает в результате окклюзии сосудов и клинически чаще всего проявляется инфарктом миокарда – 5 на 1000 человек в год, инсультом – 1,3–4,1 на 1000 человек в год, венозной тромбоэмболией (ВТЭ) – 1–3 на 1000 человек в год [1]. ВТЭ обычно проявляется тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Лечение тромбоза и профилактика тромбоэмболических осложнений – одни из важнейших задач фармакотерапии. Антиагрегантные препараты в основном используются для лечения артериальных тромбозов, таких как инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, в то время как для профилактики и лечения ВТЭ применяются антикоагулянты. Американское общество гематологии в 2018 г. выпустило обновление своих рекомендаций по лечению венозного тромбоза, включая профилактическое применение у госпитализированных пациентов. В настоящее время рекомендации предполагают использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) вместо антагонистов витамина К (АВК) для большинства состояний ВТЭ [2]. И в нашей стране с появлением лекарственных препаратов (ЛП) группы ПОАК, с повышением их ценовой доступности наблюдается все более широкое внедрение их в клиническую практику. В то же время применение

варфарина в последние годы резко сократилось на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи. Например, только в УЗ «Брестская центральная городская больница» с 2021 по 2023 г. затраты на варфарин снизились в 2,6 раза (2021 г. – 1165,81 руб., 2022 г. – 1165 руб., 2023 г. – 453 руб.). При этом за аналогичный период затраты на ривароксабан выросли в 11,6 раза (2021 г. – 819,4 руб., 2022 г. – 1833 руб., 2023 г. – 9487,6 руб.) [3]. Возникает вопрос: возможна ли сегодня полная замена варфарина ПОАК?

Варфарин получил свое название от аббревиатуры WARF (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation – Исследовательский фонд выпускников Университета Висконсина) и окончания -arin, указывающего на связь с кумарином [4]. История открытия варфарина началась в 20-е гг. XX в. На территории Канады и США регистрировались вспышки гибели коров по причине кровотечений. Было установлено, что кровотечения развивались после употребления коровами в пищу испорченного сена из донника. В 1939 г. биохимик Карл Пауль Линк совместно с учениками в своей микрохимической лаборатории выделили токсичный компонент из испорченного донника. Вещество обладало антикоагулянтными свойствами и оказалось эффективным антагонистом витамина К. Так был получен первый антикоагулянтный ЛП – дикумарол. Карл Линк налажил синтез дикумарола и его аналогов, одновременно изучая их антикоагулянтные свойства. В результате исследований в 1948 г. был синтезирован варфарин, который был в 5–10 раз эффективнее дикумарола. Варфарин изначально применялся в качестве яда для грызунов [4].

Исследования по применению варфарина в качестве антикоагулянта для терапии пациентов были начаты после того, как в 1951 г. призывник армии США принял несколько доз варфарина в составе яда для грызунов, пытаясь покончить жизнь самоубийством, но полностью выздоровел в госпитале, где ему вводили витамин К (уже тогда известный как специфический антидот) [5].

В 1954 г. варфарин был одобрен для клинического использования у людей в качестве средства, снижающего свертываемость крови. И уже в 1955 г. 34-й президент США Дуайт Эйзенхауэр успешно принимал его после перенесенного инфаркта миокарда [6]. С тех пор и до недавнего времени варфарин являлся, по сути, единственным пероральным антикоагулянтом и активно использовался в фармакотерапии и профилактике тромбозов.

Варфарин и сегодня является «золотым стандартом» для оценки действенности новых пероральных антикоагулянтов. Он обладает доказанной эффективностью и используется по следующим показаниям: профилактика системной эмболии у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, лечение и профилактика венозного тромбоза и легочной эмболии, профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца, лечение и профилактика транзиторной церебральной ишемической атаки [7].

После более двадцати лет применения варфарина в клинической практике только в 1978 г. был открыт механизм его действия [8]. Варфарин является антагонистом витамина К, конкурентно ингибирует субъединицу 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К, что сопровождается нарушением синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), а также факторов регуляции свертывания крови – белка С и белка S [9]. Противосвертывающий эффект варфарина наблюдается на 2–3-и сутки от начала приема, с достижением максимального эффекта к 5–7-му дню приема.

После отмены этого ЛП восстановление активности факторов свертывания крови происходит на 4–5-е сутки [7]. Варфарин принимается пациентом один раз в день во второй половине дня или вечером. Таким образом, врач имеет возможность индивидуализировать дозу варфарина для пациента в тот же день на основе последних лабораторных показателей [10]. При назначении варфарина необходимо оценить риск развития кровотечений и решить вопрос об организации проведения лабораторного мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО). МНО, или INR (international normalized ratio), – это показатель, отражающий антикоагулянтную активность варфарина. Эффективность антикоагулянтной терапии антагонистов витамина К является контролируемой и полноценной, если МНО находится в терапевтическом диапазоне >70% времени [11]. В большинстве клинических ситуаций требуется поддержание МНО в пределах от 2 до 3, в данном интервале достигается оптимальное соотношение эффективности и безопасности ЛП. Уровень МНО необходимо сохранять в интервале 2,5–3,5 при рецидивирующих тромбозах, обусловленных антифосфолипидным синдромом, при наличии механических искусственных клапанов сердца, при осложненном инфаркте миокарда [12].

Пациентам, длительно принимающим варфарин, при наличии возможности целесообразно пользоваться автоматическим коагулометром для измерения МНО в домашних условиях.

В первые недели применения варфарина могут появляться кожные некрозы, причем чаще у женщин [13], механизм их развития связан с недостаточностью протеина С [14]. Снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С в первые дни приема варфарина опережает снижение содержания витамин К-зависимых факторов свертывания. Врожденная недостаточность протеинов С и S может стать причиной развития тромбоза венул и капилляров подкожно-жировой клетчатки (варфариновый некроз), в связи с этим прием варфарина должен начинаться с малых доз и одновременно с введением гепарина [7]. Индивидуальная чувствительность к варфарину определяется генетическими факторами, лекарственными взаимодействиями, патологией внутренних органов и потреблением витамин К-содержащих продуктов. Пациенту необходимо сообщать лечащему врачу о любых изменениях в приеме ЛП и значительных изменениях в диете, а также усилить мониторинг состояния свертывающей системы крови. Дополнительным пособием в индивидуальном подборе и коррекции дозы варфарина являются онлайн-калькуляторы варфарина (WarfarinDosing.org; Globalrph.com/medcalcs), которые учитывают вес, рост, пол, возраст, расу, принимаемые ЛП и генетические особенности.

Нарушение функции печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку он метаболизируется в клетках печени, а также гепатоциты продуцируют факторы свертывания крови. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение варфарина противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг. Также при применении варфарина важно учитывать ряд негативных факторов: постепенное нарастание эффекта ЛП и постепенное его уменьшение при отмене, узкое терапевтическое окно, частые геморрагические осложнения, большое количество межлекарственных взаимодействий и взаимодействий с пищевыми компонентами [7].

В литературе описаны случаи повышенной чувствительности к варфарину, обусловленные полиморфизмами некоторых генов. Применение варфарина в такой

ситуации часто проявляется массивными кровотечениями [15]. Кровотечение является также наиболее частой нежелательной реакцией при применении пероральных антикоагулянтов. С особой осторожностью следует назначать антикоагулянты пациентам с высоким риском кровотечения (желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе; с бактериальным эндокардитом; после недавно перенесенного ишемического инсульта; принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарные препараты и др.). В случаях развития кровотечений на фоне приема варфарина требуется отмена препарата, при необходимости – введение витамина К, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы [7].

Нежелательные свойства варфарина в некоторой степени устранены в группе ПОАК. ЛП данной группы непосредственно ингибируют факторы свертывания крови – IIa (дабигатрана этексилат), Xa (ривароксабан, апиксабан). При этом частота применения ривароксана в кардиологической практике белорусских врачей значительно превышает другие ЛП группы ПОАК. Нередко он является единственным прямым оральным антикоагулянтом в стационарах. Для ПОАК характерны улучшенная безопасность и широкое терапевтическое окно. Пациентам, принимающим ПОАК, не требуется рутинный контроль состояния свертывающей системы крови и индивидуальный подбор дозы ЛП. Это значительно упрощает работу врачам и повышает качество жизни пациентов. Однако в этом есть и обратная сторона: специалист не может оценить у конкретного пациента степень опасности геморрагических осложнений и достаточность терапии. Опасения особенно актуальны в группах пожилых пациентов и лиц с почечной недостаточностью. При этом в настоящее время в Республике Беларусь нет доступных специфических антидотов для ЛП группы ПОАК.

Предпочтение ПОАК следует отдавать при неклапанной фибрилляции предсердий при наличии трудностей в подборе дозы или невозможности организации лабораторного мониторинга активности варфарина. Однако в ситуациях клапанной фибрилляции предсердий показан прием варфарина. К тому же доказана эффективность варфарина и в отношении первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Согласно результатам метаанализа Hart R.G. и соавт., варфарин уменьшал вероятность мозгового инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на 60% по сравнению с группой плацебо-контроля, на 40% – в сравнении с аспиринотерапией и на 26% снижал общую смертность [16].

Нет данных, подтверждающих безопасность и эффективность ПОАК у пациентов с искусственными клапанами сердца, поэтому у данной категории пациентов они не применяются. В исследовании RE-ALIGN, которое включало пациентов с механическими протезами аортального или митрального клапана, проводилось сравнение эффективности ПОАК дабигатрана в дозе не менее 50 нг/мл с варфарином (доза варфарина была подобрана по показателям МНО). Однако данное исследование было прекращено досрочно в связи с существенно большим числом тромбоэмболических осложнений и кровотечений в группе дабигатрана в сравнении с варфарином [17, 18].

ПОАК не рекомендуются и для пациентов с тромбозом в анамнезе и антифосфолипидным синдромом (АФС). Применение ПОАК на фоне АФС может быть связано с повышением частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью

при СКФ <15 мл/мин применение ПОАК противопоказано в связи с отсутствием клинических данных и значительным повышением риска кровотечений. Применение варфарина допустимо у данной категории пациентов. Ривароксабан также противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлду – Пью) [19].

В большинстве случаев нет необходимости в переводе на ПОАК пациентов, приверженных к лечению варфарином и контролирующим МНО. Но для пациентов, начинающих антикоагулянтную терапию, при отсутствии противопоказаний, целесообразно рассмотреть назначение ЛП из группы ПОАК.

Показания к применению ПОАК продолжают расширяться. Но, несмотря на это, остается ряд клинических ситуаций, когда единственно возможным или более предпочтительным антикоагулянтом является варфарин. Это обусловлено как недостаточностью клинических исследований ПОАК у отдельных групп пациентов, так и уникальностью механизма действия варфарина. Варфарин продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с:

- механическими искусственными клапанами сердца;
- фибрилляцией предсердий при протезированных механических клапанах сердца;
- фибрилляцией предсердий при среднетяжелом и тяжелом митральном стенозе;
- антифосфолипидным синдромом и тромбозом в анамнезе;
- тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) при необходимости назначения антикоагулянтной терапии;
- тромбозом левого желудочка [20];
- хронической постэмболической легочной гипертензией [21].

К тому же варфарин является единственным оральным антикоагулянтом, у которого возможен контроль эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии: показатель МНО является простым, надежным и доступным способом этого контроля. Длительное время нахождения МНО в заданном терапевтическом диапазоне – во многом залог эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии варфарином.

Однако необходимо помнить, что применение варфарина требует обучения пациента, постоянного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции и сопряжено с рядом ограничений [22].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marco Heestermans, Géraldine Poenou, Hind Hamzeh-Cognasse et al. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. Published online. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214
2. Damilola Ashorobi, Muhammad Atif Ameer, Roberto Fernandez. Thrombosis. Published online. 2024 Feb 12. www.ncbi.nlm.nih.gov
3. Pharmacoeconomic data according to the annual ABC reports of the Brest Central City Hospital.
4. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins. 1959;1:97–107. doi: 10.1161/01.cir.19.1.97
5. Bogachev V.Yu. Warfarin... Death is delayed. *Russian Medical Journal*. 2013;15:797–803.
6. Jerold A. Last, The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicological Sciences*. 2002;66(1):4–6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.1.4>
7. *Instructions for the medical use of warfarin*. www.rceth.by.
8. Shubik Yu.V. Warfarin and its place in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Medical Council*. 2015;17:38–43. (In Russian). doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-38-43
9. Patel S., Singh R., Preuss C.V. et al. Warfarin – 2023. www.ncbi.nlm.nih.gov
10. McKenzie J.A., Wilson-Clark S., Prout J., et al. Improving warfarin therapy by establishing a hospital-based pharmacist-run clinic in Jamaica. Granada, 2018. www.ncbi.nlm.nih.gov.

11. Novikova N.A., Volovchenko A.N. Warfarin: place in modern anticoagulant therapy. *Specialized medical journal*. 2016;1:50–58. (In Russian). doi.org/10.21518/2307-1109-2016-1-50-58
12. Vavilova T.V. Anticoagulants in clinical practice. *Journal Medical Council*. 2015;12:44–47. (In Russian).
13. Carlos-Alves J., Soares I.F., Cruz J.P., Ferreira A. Serious skin necrosis induced by warfarin. *J. Acta Med Port*. 2013;26(5):621. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.1999>
14. Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(11):901–904. DOI: 10.2146/ajhp090240
15. Levitskaya E.S., Kastanayan A.A., Leonova G.N. et al. Hypersensitivity to warfarin in the practice of a therapist. Clinical case. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;22(1):3392. (In Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3392
16. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
17. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14. doi: 10.1111/jth.12500
18. Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699–705. (In Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
19. *Instructions for medical use of rivaroxaban*. www.rceth.by
20. Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Atherothrombosis*. 2020;1:134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152/
21. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Cardiological Journal*. 2021;1:6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
22. Galtsova O.A., Zakharenko A.G. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy: indirect and direct oral anticoagulants*. Mn., 2019; 40 p. (In Russian).



Антонович Ж.В.

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

Сердечные аритмии, вызванные приемом антимикробных препаратов

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: zhanonovich@mail.ru

Резюме

Антимикробные препараты, такие как некоторые макролиды и фторхинолоны, флуконазол, аминохинолоны, могут удлинять интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» – torsades de pointes (TdP). У пациентов, принимающих препараты, потенциально вызывающие TdP, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга интервала QT, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса. Внимание к факторам риска, включая коррекцию электролитных нарушений препаратами калия и магния (Панангин®), может способствовать предотвращению этой жизнеугрожающей аритмии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить общую частоту возникновения аритмий, вызванных приемом антибиотиков, их основные механизмы и оптимальные методы снижения риска. Важное значение имеет повышение осведомленности врачей о том, что аритмия у пациента может быть лекарственно-индуцированной.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные аритмии, антимикробные препараты, интервал QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», механизмы, факторы риска, мониторинг, лечение, электролитные нарушения, коррекция, панангин

Antanovich Zh.

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

Cardiac Arrhythmias Caused by Antimicrobial Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

Antimicrobial drugs, like some macrolides and fluoroquinolones, fluconazole, aminoquinolones, can prolong the QT interval and cause torsade de pointes (TdP). Strategies of enhanced electrocardiographic monitoring of the QT interval, monitoring of renal and hepatic function, and monitoring and maintenance of electrolyte balance are necessary in patients taking drugs that have the potential to cause TdP. Attention to risk factors, including correction of electrolyte disturbances with potassium and magnesium supplements (Panangin), may help prevent this life-threatening arrhythmia. Further research is needed to better define the overall incidence of antibiotic-induced arrhythmias, their underlying mechanisms, and optimal methods to reduce risk. It is important to raise awareness among physicians that a patient's arrhythmia may be drug-induced.

Keywords: drug-induced arrhythmias, antimicrobial drugs, QT interval, torsade de pointes, mechanisms, risk factors, monitoring, treatment, electrolyte disturbances, correction, panangin

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных лекарственных препаратов, широко используемых в амбулаторной и стационарной клинической практике, многие могут вызывать или усугублять различные аритмии.

Антимикробные препараты, антиаритмические и психотропные средства, а также препараты других фармакологических групп (противоопухолевые, анестетики, антидепрессанты и др.) способны удлинять интервал QT и приводить к развитию желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» – torsades de pointes (TdP) [1, 2].

Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в миллисекундах от начала комплекса QRS до конца зубца T) (рис. 1) [3].

Его продолжительность зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (обратно пропорционально) [3].

Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются скорректированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc или QTk), определяемым по формулам Базетта и Фредерика [3, 4].

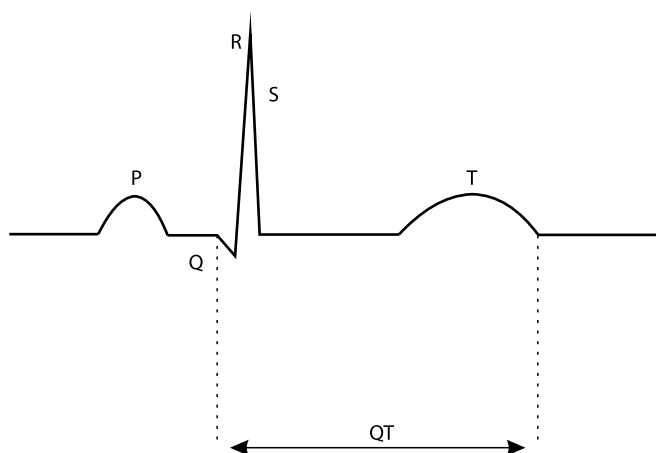


Рис. 1. Интервал QT на электрокардиограмме [3]

Fig. 1. Interval QT on the electrocardiogram [3]

Формула Базетта:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

где QT_c – интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений.

В норме QT_c составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин [3]. Патологическим интервал QT считается при значении более 500 мс [3].

TdP – полиморфная ЖТ на фоне удлинённого интервала QT (рис. 2) [1]. Полиморфная ЖТ отличается нестабильной, меняющейся конфигурацией QRS-комплексов [3]. Электрокардиограмма (ЭКГ) во время TdP характеризуется «скручиванием» направленности комплексов QRS относительно изоэлектрической линии (рис. 2) [1, 3, 5].

Лекарственные препараты также могут провоцировать другие аритмии, включая брадиаритмии, фибрилляцию предсердий / трепетание предсердий, предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, мономорфную ЖТ и синдром Бругада [1, 2].



Рис. 2. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» [1]

Fig. 2. Torsades de pointes [1]

Некоторые лекарственно-индуцированные аритмии (брадиаритмии, предсердная тахикардия, реципрокная узловая тахикардия) являются значимыми преимущественно из-за их симптомов; другие (мономорфная ЖТ, синдром Бругада, TdP) часто приводят к серьезным последствиям, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) [1–3, 5, 6].

Для одних лекарственных препаратов механизмы возникновения аритмий хорошо известны, тогда как для других – неясны и остаются плохо изученными.

Факторы риска (ФР) развития лекарственно-индуцированных аритмий представляют несомненный интерес для клинициста и четко определены, в частности для тахикардии типа «пируэт» [1]. Для профилактики лекарственно-индуцированных аритмий и снижения рисков важна модификация ФР, например, коррекция электролитных нарушений препаратами калия и магния с целью предупреждения развития тахикардии типа «пируэт» [1]. У пациентов с немодифицируемыми ФР, такими как врожденные аномалии (изменения проводящей системы сердца, полиморфизм ионных каналов), заболевания сердца с дилатацией полостей, ишемией миокарда, при необходимости приема препарата, потенциально вызывающего аритмию, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического и другого мониторинга для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий [1].

Лечение включает в себя прекращение приема препарата, вызвавшего аритмию, и последующую терапию конкретной аритмии согласно современным клиническим рекомендациям. В случае передозировки может потребоваться детоксикация [1].

Осведомленность о лекарственных препаратах, которые могут вызывать разного рода аритмии, и лекарственно-индуцированных аритмиях имеет важное значение в клинической практике.

Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию типа «пируэт» – Torsades de pointes

TdP представляет собой полиморфную ЖТ, связанную с удлинением интервала QT, скорректированного по ЧСС (рис. 2) [1–7].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – самый частый наследственный синдром из группы каналопатий (частота 1 : 3000 – 1 : 2500 населения), характеризующийся удлинением интервала QT на ЭКГ покоя ($QT_c > 460$ мс у женщин и $QT_c > 440$ мс у мужчин), синкопальными состояниями и высоким риском ВСС вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3, 5].

Выделяют 2 типа синдрома LQTS [5]:

- 1-й тип – синдром Романо – Уорда – обусловлен мутациями в 12 различных генах, передается аутосомно-доминантным путем.
- 2-й тип – синдром Джервелла – Ланге – Нильсена – обусловлен мутациями в 2 генах, передается аутосомно-рецессивным путем. При этом типе обязательным отличительным признаком является врожденная глухота, она двусторонняя, перцепторного типа, не затрагивает низкий звуковой спектр. Возникает вследствие потери функции кортиева органа, из-за критического снижения количества ионов калия в омывающей его жидкости [5].

Таким образом, удлинение интервала QT может передаваться по наследству и быть врожденным либо иметь приобретенный характер. В этом случае наиболее частой его причиной является прием различных лекарств [1–3, 8].

Лекарственные препараты, включая терфенадин, астемизол, грепафлоксацин, цисаприд и левометадил, были изъяты с рынка США и других мировых рынков по причине смертей, связанных с TdP. Однако более 200 различных лекарств, способных индуцировать TdP, остаются на сегодняшний день доступными на рынке [8].

Частота TdP среди населения в целом неизвестна, но, как сообщается, она колеблется от 2,5 до 4,0 на 1 миллион человеко-лет у мужчин и женщин соответственно до 4,0 на 100 000 человек в год [9, 10]. Заболеваемость TdP среди пациентов в отделениях интенсивной терапии за 2-месячный период составила 0,07%; в 6% случаев остановка сердца была вызвана TdP [11]. Истинную заболеваемость TdP среди населения в целом трудно установить, и, вероятно, она существенно недооценена из-за занижения данных случаев обращений в организации фармаконадзора, отсутствия специального кода для TdP в 9-й и 10-й редакциях Международной классификации болезней и того факта, что многие пациенты с TdP не доживают до обращения в больницу [9, 12].

Центр образования и исследований в области терапии штата Аризона, США, регулярно обновляет список лекарственных препаратов, которые могут провоцировать TdP, удлиняя интервал QT [8]. В данном списке препараты, удлиняющие интервал QT, классифицированы в зависимости от их связи с риском TdP (известный, возможный или условный) и необходимости избегать их назначения у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT [8].

Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию TdP, представлены в табл. 1 [8].

Таблица 1
Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие аритмию TdP [8]
Table 1
Drugs that prolongs QT interval and cause arrhythmia TdP [8]

Группа препарата	Препарат	Частота, %	Механизм
Анестетики	Пропопол	1,93/млн	Ингибирование каналов I_{Ks} и I_{to}
	Севофлуран	–	
Антиаритмические	Амиодарон	0,7–0,8% при приеме внутрь; 1,5% при в/в введении	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дизопирамид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дофетилид	1–10*	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}
	Дронедарон	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Флекаинид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Гидрохинидин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ибутилид	1,2–11,5	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}
	Прокаинамид	0,3–6	Ингибирование каналов I_{Kr} в первую очередь активным метаболитом н-ацетилпрокаинамидом
	Хинидин	2–12	Ингибирование каналов I_{Kr} , I_{K1} и I_{to}
	Соталол	0,2–23,6	Ингибирование каналов I_{Kr} , augmentation по каналам I_{Na-L}^{**}

Окончание таблицы 1

Группа препарата	Препарат	Частота, %	Механизм
Антибиотики	Эритромицин	0,4	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Азитромицин	0,97***	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Кларитромицин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Рокситромицин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ципрофлоксацин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левифлоксацин	0,2	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Моксифлоксацин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противогрибковые	Флуконазол	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Пентамидин	До 21	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противомалярийные	Хлорохин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Гидроксихлорохин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противоопухолевые	Акларубицин (антраци- клин)	–	Не ясно
	Триоксид мышьяка	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Оксалиплатин	0,07	Не ясно
	Вандетаниб (ингибитор тирозинкиназы)	1,4–2,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
Антидепрессанты (СИОЗС)	Циталопрам	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Эсциталопрам	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противорвотные	Домперидон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дроперидол	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ондансетрон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Нейролептики	Хлорпромазин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Галоперидол	3,6	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левомепромазин	–	Не ясно
	Левосульприд	–	Не ясно
	Пимозид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Сульпирид	–	Не ясно
	Сультоприд	–	Не ясно
	Тиоридазин	–	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
Ингибитор холинэстеразы	Донепезил	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Спазмолитик, вазоди- лататор	Папаверина гидрох- лорид	–	Ингибирование каналов $I_{\#}$
Наркотик	Кокаин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Миорелаксант	Теродилин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Агонист опиоидов	Метадон	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Ингибиторы фосфоди- эстеразы-3 (антитром- боцитарные)	Анагрелид	–	Не ясно
	Цилостазол	–	Не ясно
Психоактивные	Ибогаин	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Токсин	Цесиум хлорид	–	Ингибирование каналов I_{Kr}
Сосудосуживающее средство	Терлипрессин	–	Не ясно

Примечания: I_{Kr} – быстрая составляющая калиевого тока, I_{Ks} – медленная составляющая калиевого тока, I_{K1} – калиевый ток внутренний, I_{to} – внешний калиевый ток, I_{Na-L} – поздний натриевый ток; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; – – неизвестно; * частота выше у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и может достигать 10%, если вводятся дозы, превышающие рекомендованные, или если доза не корректируется у пациентов с заболеванием почек; ** энантиомер d-сotalола; *** у 0,97% пациентов с корригированным по частоте сердечных сокращений интервалом QT >450 миллисекунд во время терапии азитромицином; # возможно из-за консерванта хлорбутанола.

Согласно представленным в табл. 1 данным, на фоне приема левофлоксацина частота удлинения интервала QT и развития TdP составляет 0,2%, на фоне приема эритромицина – 0,4%, тогда как при приеме азитромицина – 0,97% (у пациентов с QTк >450 миллисекунд во время терапии азитромицином) [8].

В ранний период пандемии COVID-19, в начале 2020 г., хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин широко использовались для лечения коронавирусной инфекции 2019 г. Эти препараты удлиняют интервал QT и, как известно, вызывают TdP (табл. 1) [8, 13, 14].

Частота возникновения TdP, связанной с приемом гидроксихлорохина или хлорохина при их использовании для борьбы с COVID-19, неизвестна, хотя сообщалось, что у пациентов с COVID-19 TdP ассоциировалась как с применением гидроксихлорохина в качестве монотерапии, так и в сочетании с азитромицином [15–17]. Общая частота удлинения интервала QT, связанного с приемом гидроксихлорохина или хлорохина, составляла $\approx 10\%$ [18], при этом частота встречаемости увеличивалась при добавлении к терапии азитромицина [16, 19].

Учитывая, что дисфункция ионных каналов клеточной мембраны является одним из механизмов проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки с последующим иммунновоспалительным ответом и развитием коагулопатий, можно предположить, что дисбаланс электролитов и микроэлементов в сыворотке крови играет значительную роль в развитии COVID-19 и смертности от этого заболевания [20–22]. В связи с этим сообщалось, что цинк участвует как во врожденных, так и в адаптивных иммунных реакциях и ингибирует активность РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 [23, 24]. Натрий модулирует активность иммунных клеток, и гипонатриемия тесно связана с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [25, 26]. Калий необходим для потенциальной функции мембран, в то время как у пациентов с COVID-19 часто наблюдается гипокалиемия [27, 28]. Являясь неотъемлемой частью АТФ и, следовательно, клеточной энергетики, магний представляет собой жизненно важный микроэлемент, находящийся во взаимодействии с другими важными микроэлементами, необходимыми для метаболического баланса и здоровья [29, 30]. Дефицит магния, измеряемый как по параметрам питания, так и по параметрам крови, во многом имитирует ФР COVID-19 [31–34]. Кальций, двухвалентный катион, необходим для активации лимфоцитов, и гипокальциемия часто ассоциирована со смертностью от тяжелой COVID-19 [35–39]. Дисбаланс или дефицит этих и других микроэлементов может привести к ухудшению метаболизма, увеличить риск заражения, а также прогрессирования COVID-19 до тяжелого заболевания и осложнений, включая TdP, связанную с приемом лекарственных препаратов [40, 41].

Проаритмический риск на фоне лечения аминохинолонами и азитромицином могут увеличивать многие факторы, связанные с патофизиологией COVID-19. Например, у пациентов с COVID-19 часто наблюдаются лихорадка, электролитные нарушения, включая гипокалиемию и гипермагниемию, а также системный ацидоз [28, 42–44]. В связи с этим аминохинолоны и азитромицин могли оказывать более сильное воздействие на пациентов с COVID-19 в отношении удлинения интервала QT, чем на здоровых лиц, что предполагает роль характеристик организма пациента в изменении проаритмического риска [44, 45].

Известно, что и другие препараты, предложенные для лечения пациентов с COVID-19, такие как лопинавир/ритонавир, могут удлинять интервал QT и связаны

с возможным риском TdP [8]. Было опубликовано руководство по управлению проаритмическим риском, связанным с применением этих препаратов у пациентов с COVID-19 [13, 14].

Новым направлением в респираторной медицине является длительная терапия хронических бронхолегочных заболеваний, таких как ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких, диффузный панбронхит, низкими дозами макролидов [46–51]. Длительная терапия макролидами представляет собой прием азитромицина по 250 мг в день или по 250–500 мг три раза в неделю или эритромицина по 250 мг два раза в день в течение 6–12 месяцев [46–51].

Частота обострений хронических бронхолегочных заболеваний снижается при таком использовании макролидов благодаря механизмам, не связанным с прямым антибактериальным действием, а основанным на иммуномодулирующих свойствах препаратов этой группы [47].

Длительная терапия макролидами назначается врачом-специалистом. Перед началом лечения выполняется ЭКГ на предмет удлинения интервала QTк. QTк >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин считается противопоказанием для длительной терапии макролидами. В дальнейшем ЭКГ и функциональные пробы печени контролируют через месяц лечения, а затем каждые 6 месяцев. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальных побочных эффектах длительной терапии макролидами, которые включают риски аритмий, желудочно-кишечные расстройства, нарушения слуха и равновесия и микробиологическую резистентность [47].

Механизмы развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт»

Известно, что основными механизмами ЖТ являются:

- механизм повторного входа волны возбуждения (re-entry);
- ускоренный нормальный автоматизм;
- аномальный автоматизм;
- триггерная активность, индуцированная ранней или поздней постдеполяризацией [3].

Взаимосвязь зубцов и комплексов ЭКГ и потенциала действия желудочков представлена на рис. 3 [4].

Феномен re-entry возникает, как правило, в патологически измененном миокарде с наличием зон замедленного проведения возбуждения и участков миокарда с разными по величине рефрактерными периодами [3, 5]. Поэтому пароксизмальная ЖТ в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС с наличием постинфарктных рубцов, дилатацией и ишемией миокарда, воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии, инфильтративные заболевания миокарда [3, 5].

Лекарственные препараты вызывают TdP главным образом за счет ингибирования быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}), что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и повышению восприимчивости к ранним постдеполяризациям, которые могут вызвать TdP через механизм повторного входа во 2-ю фазу (табл. 1, рис. 3) [6–8, 52].

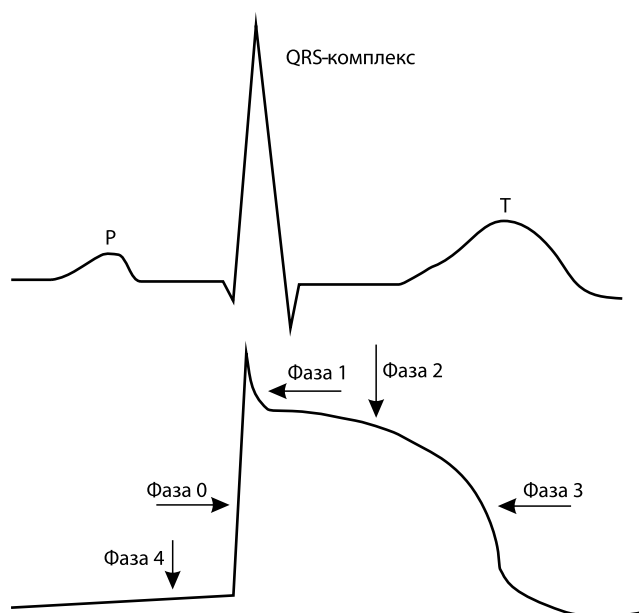


Рис. 3. Взаимосвязь электрокардиограммы и потенциала действия желудочков [4]
Fig. 3. Correlation between the electrocardiogram and the ventricular action potential [4]

Примечания:

Основные зубцы и комплексы на электрокардиограмме: зубец P представляет собой деполяризацию предсердий, комплекс QRS – деполяризацию желудочков и начальную часть реполяризации желудочков, зубец T – заключительную фазу реполяризации желудочков, интервал QT – полный период реполяризации желудочков.

Фазы потенциала действия желудочков: фаза 0 представляет собой деполяризацию желудочков, которая возникает в результате быстрого поступления натрия в кардиомиоцит; фаза 1 – начальная фаза реполяризации желудочков, обусловленная временным перемещением калия из клетки; фаза 2 – фаза плато реполяризации желудочков, обусловленная перемещением натрия и кальция в клетку; фаза 3 – заключительная фаза реполяризации желудочков, возникающая в результате выхода калия из клетки; фаза 4 – фаза покоя, поддерживаемая натриево-калиевым насосом.

Некоторые макролидные антибиотики (эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), противогрибковые (флуконазол) и противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) вызывают TdP за счет ингибирования быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}) (табл. 1) [8]. Помимо этого, эритромицин и азитромицин также удлиняют продолжительность потенциала действия желудочков частично за счет увеличения позднего натриевого тока (I_{Na-L}), воздействуя также на фосфоинозитид-3-киназный путь (табл. 1) [53].

Подобным сочетанным механизмом развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт» обладают также противоритмические препараты дофетилид, ибутилид, d-соталол и нейролептик тиоридазин (табл. 1) [8, 53].

Продолжительность потенциала действия варьируется среди эпикардиальных, миокардиальных и эндокардиальных миоцитов из-за различий в плотностях ионного

тока. Риск TdP увеличивается у пациентов с повышенной трансмуральной дисперсией/гетерогенностью реполяризации, которая может быть спровоцирована многими препаратами, индуцирующими TdP [52].

В отличие от антиаритмических препаратов хинидина и соталола, амиодарон не увеличивает дисперсию реполяризации желудочков, что может частично объяснять более низкий уровень TdP при его приеме [54].

Риск удлинения интервала QT, вызванного приемом лекарств, и TdP определяется концепцией резерва реполяризации, которая постулирует, что реполяризация модулируется множеством частично дублирующихся механизмов, включая баланс функции быстрой составляющей калиевого тока (I_{Kr}), медленной составляющей калиевого тока (I_{Ks}), позднего натриевого тока (I_{Na-L}) и других ионных токов [52].

Согласно концепции резерва реполяризации, если одна детерминанта реполяризации ненормальна или ингибирована, реполяризация (и интервал QT) могут оставаться нормальными или близкими к норме. Однако при возникновении дополнительного влияния, такого как введение препаратов, ингибирующих I_{Kr} , гипокалиемия, гипوماгнемия или другие негативные влияния на реполяризацию, резерв реполяризации уменьшается, что приводит к удлинению интервала QT и увеличению риска TdP [52].

Хотя TdP часто носит временный, самоограничивающийся характер, самопроизвольно прекращаясь, в ряде случаев она может перейти в фибрилляцию желудочков и вызвать ВСС [55, 56]. Некоторые препараты, включая типичные и атипичные антипсихотические средства, фторхинолоны и макролиды, связаны с повышенным риском ВСС или сердечно-сосудистой смерти, потенциально вызванной TdP [57].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт»

Лекарственно-индуцированная TdP редко встречается у пациентов без ФР [1, 2, 58]. ФР лекарственно-индуцированных аритмий подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые [2].

Немодифицируемые ФР представляют собой врожденные аномалии, такие как изменения проводящей системы сердца, полиморфизм ионных каналов, а также заболевания сердца с дилатацией полостей, ишемией миокарда; женский пол, возраст старше 65 лет [2, 58].

К модифицируемым ФР относятся различные электролитные нарушения (гипо-/гиперкалиемия, гипо-/гипермагниемия, гипокальциемия) [2, 5, 58].

ФР лекарственно-индуцированных аритмий включают [58]:

- удлинение интервала QT с коррекцией по частоте сердечных сокращений ($QT_c > 500$ миллисекунд или удлинение $QT_c \geq 60$ миллисекунд от исходного);
- женский пол;
- возраст > 65 лет;
- брадикардия;
- острый инфаркт миокарда;
- гипокалиемия;
- гипوماгнемия;
- гипокальциемия;
- сердечная недостаточность со снижением фракции выброса;

- одновременный прием ≥ 2 препаратов, удлиняющих интервал QT;
- TdP, вызванная лекарственными препаратами, в анамнезе;
- условия, приводящие к повышенным концентрациям в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, такие как фармакокинетические взаимодействия лекарств, быстрое внутривенное введение и неадекватная доза препарата, связанная с отсутствием ее коррекции у пациентов с заболеваниями почек или печени [58].

Установлено, что электролиты играют ведущую роль в образовании и распространении электрической деполяризации в сердце (рис. 3) [4].

Для поддержания мембранного потенциала покоя между 70 мВ и 90 мВ Na^+-K^+ -АТФаза требует присутствия калия, следовательно, гипокалиемия может вызвать повышение мембранного потенциала покоя, приводя к увеличению автоматизма, формированию аномальных импульсов в кардиомиоцитах и аритмии [2]. Помимо этого, при гипокалиемии увеличивается потенциал действия и рефрактерный период, что способствует развитию аритмии механизма re-entry [2]. Гипокалиемия ведет к удлинению реполяризации, что лежит в основе механизма развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка [5]. Тогда как гиперкалиемия обычно вызывает снижение электрической проводимости в сердце и сопровождается расширением комплекса QRS с последующей потерей зубца Р [2]. При выраженной гиперкалиемии или при быстром внутривенном введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и асистолии [2].

Магний также играет ключевую роль в образовании и распространении электрических импульсов в сердце, регулируя трансмембранный транспорт ионов натрия и калия и действуя в качестве агента, блокирующего кальций. Функционирование насоса Na^+-K^+ -АТФаза невозможно без АТФазы, которую активирует магний, способствуя внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций [2]. Дефицит магния затрудняет работу мембранной АТФазы, в результате чего страдает транспорт натрия из клетки и вход калия в клетку, нарушается равновесие калия между внутри- и внеклеточным пространством, что может приводить к изменению потенциала покоя мембраны кардиомиоцитов, изменению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия, а также к нарушениям фазы реполяризации [59, 60]. Тяжелая гипомагниемия сопровождается усилением автоматизма и повышением риска развития аритмии TdP, тогда как гипермагниемия приводит к брадикардии, атрио-вентрикулярной блокаде 1-й степени и удлинению интервала QT [2].

При дефиците магния происходит значимая потеря калия кардиомиоцитами и его замещение натрием и водой [5]. Этот процесс ионного дисбаланса существенно усугубляет ишемическое повреждение кардиомиоцитов, а иногда и сам по себе ведет к ВСС на фоне TdP [5]. Поскольку гипомагниемия часто возникает одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией, риск развития аритмий в результате дисбаланса магния может быть также связан с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией, коррекция которых невозможна без восполнения запасов магния, что указывает на необходимость контроля уровня магния при коррекции других нарушений электролитного баланса [2].

Стоит отметить, что дисбаланс электролитов, а прежде всего клинически значимые нарушения уровней калия и магния, может приводить к нарушениям ритма и проводимости даже при структурно нормальном миокарде [5].

В клинической практике наиболее часто встречаются следующие ситуации, приводящие к развитию электролитных нарушений [5]:

- применение мочегонных препаратов (прежде всего тиазидных диуретиков);
- интоксикация сердечными гликозидами;
- острое повреждение почек и хроническая болезнь почек, в т. ч. хронический гемодиализ;
- постперфузионные электролитные нарушения, непосредственно связанные с проведением искусственного кровообращения;
- массивные гемотрансфузии;
- хронические интоксикации: алкогольная/наркотическая зависимость;
- голодание и анорексия.

Длительное голодание приводит к атрофии сердечной мышцы, синусовой брадикардии, удлинению интервала QT [5]. Эти нарушения усугубляются электролитными расстройствами (включая гипофосфатемию) и могут приводить к ВСС, в том числе во время возобновления питания [5].

Электролитные нарушения могут возникать в результате приема ряда лекарственных средств и требуют коррекции препаратами калия и магния [1, 2, 5, 59, 61].

В табл. 2 представлены препараты, которые могут вызывать дисбаланс отдельных электролитов, приводящий к развитию аритмии [59, 61].

Таблица 2
Препараты, вызывающие дисбаланс отдельных электролитов, приводящий к развитию аритмии [59, 61]
Table 2
Drugs that cause an imbalance of individual electrolytes, leading to the development of arrhythmia [59, 61]

Электролитные нарушения	Препараты
Гипокалиемия	Агонисты β-адренорецепторов Инсулин Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Теofilлин Аминогликозиды Амфотерицин В Минералокортикоиды
Гиперкалиемия	Калийсберегающие диуретики Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Блокаторы рецепторов ангиотензина II Нестероидные противовоспалительные препараты Блокаторы β-адренорецепторов Дигоксин
Гипомагниемия	Тиазидные диуретики Петлевые диуретики Аминогликозиды Амфотерицин В Цисплатин Циклоспорин Дигоксин Маннитол Метотрексат Слабительные
Гипермагниемия	Антациды, содержащие магний Слабительные, содержащие магний Продукты парентерального питания Препараты лития

Причиной лекарственно-индуцированных аритмий могут быть повышенные концентрации в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, в результате лекарственных взаимодействий либо отсутствия коррекции дозы препарата у пациентов с функциональной недостаточностью почек или печени [58].

Риск развития лекарственно-индуцированной аритмии типа «пируэт» повышен у пациентов с генетической предрасположенностью. Так, было установлено, что почти 30% пациентов, у которых развивается лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, являются носителями мутаций по 1 из 5 основных генов синдрома удлиненного интервала QT, и удлинение интервала QT может проявляться, когда эти пациенты получают препарат, удлиняющий интервал QT [62]. Кроме этого, общие генетические варианты в совокупности могут увеличить риск, а полигенный показатель риска, как было показано, предопределяет TdP, вызванную лекарственными средствами [63]. Однако общий генетический скрининг для прогнозирования лекарственно-индуцированной TdP в настоящее время не рекомендуется [6].

Вероятность TdP, вызванной лекарствами, может быть снижена при коррекции модифицируемых ФР. У пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, следует поддерживать на целевом уровне сывороточный калий и магний [1, 2, 59]. Необходимо избегать одновременного назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, с препаратами, способными снижать уровни калия и магния [1, 2, 59].

У пациентов с немодифицируемыми ФР при необходимости приема препарата, потенциально вызывающего аритмию, для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния [1, 2, 59].

Поскольку внимание к ФР удлинения интервала QT важно для предупреждения развития TdP, количественная оценка риска может быть полезна при отборе пациентов, наиболее нуждающихся в мониторинге. Разработана и валидирована оценка

Таблица 3
Оценка риска для выявления пациентов с наибольшим риском удлинения интервала QTc [64]
Table 3
Risk score for identifying patients at greatest risk of QTc interval prolongation [64]

Фактор риска	Баллы
Возраст ≥68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
Калий сыворотки ≤3,5 ммоль/л	2
Интервал QTc ≥450 мс	2
Острый инфаркт миокарда	2
Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса	3
1 препарат, удлиняющий интервал QT	3
≥2 препаратов, удлиняющих интервал QT	3
Сепсис	3
Максимальный балл	21

Примечание: категория оценки риска: низкий риск – <7 баллов, умеренный риск – 7–10 баллов, высокий риск – 11 баллов.

риска для прогнозирования удлинения интервала QTк у госпитализированных пациентов и выявления пациентов с наибольшим риском (табл. 3) [64].

Стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированных аритмий

У пациентов, принимающих препараты, которые, как известно, вызывают TdP, особенно у пациентов с ФР, следует контролировать интервал QTк и поддерживать его на уровне <500 миллисекунд при отсутствии удлинения QRS [1].

До начала терапии необходимо выполнить исходную ЭКГ. У госпитализированных пациентов, получающих антиаритмические препараты с известным риском TdP, и у лиц с ФР TdP, принимающих проаритмические неантиаритмические препараты, интервал QT следует контролировать ежедневно, предпочтительно с помощью ЭКГ в 12 отведениях (как минимум с помощью ЭКГ в одном отведении) [65].

При наличии рекомендуется полностью автоматизированный мониторинг интервала QT, при котором подается сигнал тревоги, если у пациента выявляется удлинение интервала QT [55].

Пациенты, получающие длительную терапию препаратами, которые, как известно, индуцируют TdP, должны проходить ЭКГ в 12 отведениях для измерения интервала QT каждые 3–6 месяцев, в зависимости от наличия других ФР [1, 47].

Для пациентов, принимающих метадон, исходная ЭКГ должна быть выполнена при поступлении в программу лечения опиоидами и повторно через 30 дней у лиц с ФР. ЭКГ следует делать ежегодно или, когда доза метадона превышает 120 мг, ежедневно [1].

Удаленные носимые или иные портативные системы электрокардиографического мониторинга делают мониторинг интервала QT более простым и удобным [66, 67].

С целью снижения риска TdP разработаны инструменты поддержки принятия клинических решений [68]. В клинике Мэйо компьютерная система оповещения об интервале QT проверяет все ЭКГ и предупреждает врачей о пациентах с QTк ≥500 миллисекунд [69]. Другие клинические системы поддержки принятия решений предупреждают врачей, которые назначают препараты, удлиняющие интервал QT, пациентам с анамнезом QTк ≥500 миллисекунд или пациентам с умеренным и высоким риском удлинения интервала QT в соответствии с подтвержденным риском в баллах [68]. Эти инструменты сводят к минимуму назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, или снижают риск его удлинения [70].

Лечение лекарственно-индуцированной TdP

Согласно клиническим рекомендациям по желудочковым тахикардиям и ВСС 2020 г., пациентам с диагностированным синдромом удлиненного интервала QT рекомендуется [3]:

1. Избегать приема медикаментов, способствующих удлинению интервала QT (перечень на сайте www.crediblemeds.org).
2. Корректировать нарушения электролитного баланса (гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию), которые могут развиваться на фоне диареи, рвоты или метаболических нарушений.
3. Избегать специфических триггеров аритмии (активное плавание, особенно при 1-м типе синдрома удлиненного интервала QT, и воздействие громких звуков при 2-м типе заболевания) [3, 71].

Пациентам с полиморфной ЖТ типа TdP рекомендовано выявление и устранение причин удлинения интервала QT (прежде всего отмена любых лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, если таковые применяются, коррекция электролитных нарушений, устранение брадикардии) [3, 7, 72].

Эффективность лечения лекарственно-индуцированной TdP зависит от способности клинициста отличить ее от мономорфной ЖТ, полиморфной ЖТ, не связанной с TdP, или короткосопряженной ЖТ [73].

Следует отменить препараты, удлиняющие интервал QT, а также устранить гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию [6].

Для лечения аритмий, возникающих на фоне электролитных нарушений, необходима поддерживающая терапия препаратами калия и магния с целью восстановления физиологических концентраций электролитов [1, 2, 5, 6].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС отражено, что применение солей калия и магния оправданно при лечении и для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков, на фоне интоксикации сердечными гликозидами, при острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии [5].

Комплексные пероральные препараты солей калия и магния могут применяться для профилактики и поддерживающей терапии электролитных нарушений [2, 59, 74]. Европейской комиссией при Европейском агентстве по безопасности пищевых продуктов (EFSA) рекомендуются органические соли на основе аспарагиновой кислоты, отличающиеся существенно лучшей биодоступностью по сравнению с неорганическими солями [74]. Эндогенный аспарагинат действует в качестве проводника ионов: обладает высоким сродством к клеткам, благодаря незначительной диссоциации его солей ионы в виде комплексных соединений проникают внутрь клетки. Таким образом, аспарагинат, имея высокую аффинность к клеткам и свободно проникая через клеточные мембраны, является «транспортером электролитов», облегчая поступление ионов в составе комплексных соединений [75]. Согласно заключению экспертного совета, начинать коррекцию электролитного баланса можно с калия и магния аспарагината (Панангин®); определены целевые уровни электролитов; представлен алгоритм ведения пациентов с гипокалиемией (табл. 4) [59].

Согласно данному алгоритму при уровне калия в плазме крови 2,5–3,9 ммоль/л и отсутствии выраженных нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС) возможна пероральная коррекция гипокалиемии [59].

Таблица 4
Целевые уровни калия и магния в плазме, ммоль/л [59]
Table 4
Target levels of potassium and magnesium in plasma, mmol/l [59]

Электролит	Оптимальный диапазон уровня в плазме, ммоль/л	Целевой уровень в плазме, ммоль/л
Калий	4,0–5,0	Более 4,0
Магний	0,85–1,10	Более 0,85

Примечание: гипокалиемия – калий в плазме ниже 4,0 ммоль/л; гипомagneмия – магний в плазме ниже 0,85 ммоль/л.

Терапию можно начинать с калия и магния аспарагината (Панангин), длительность приема которого при уровне калия плазмы 3,5–3,9 ммоль/л составляет не менее 4 недель [59]. При уровне калия плазмы 2,6–3,4 ммоль/л прием калия и магния аспарагината рекомендуется продолжительностью не менее 12 недель [59]. При уровне калия в плазме крови <2,5 ммоль/л (тяжелая гипокалиемия) и/или наличии выраженных нарушений со стороны ЦНС и ССС показана госпитализация и внутривенная коррекция гипокалиемии с последующим переходом на пероральную терапию [59].

Через 1 месяц терапии гипокалиемии проводят контроль уровня калия и креатинина в крови (для оценки функции почек). После достижения целевого уровня калия необходимо провести повторный анализ через 3–6 месяцев, если вновь выявляется гипокалиемия (<4,0 ммоль/л), рекомендуется назначить пролонгированный курс пероральных препаратов калия длительностью до 6 месяцев и скорректировать факторы, способствующие развитию гипокалиемии. Если при повторном анализе определяется нормальный уровень калия в крови (более 4,0 ммоль/л), то дальнейший его контроль можно проводить 1 раз в год [59].

Согласно клиническому протоколу «Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)» при легкой гипокалиемии (калий сыворотки крови 3–3,4 ммоль/л) рекомендован пероральный прием калия. Необходимо введение калия не менее суточной потребности (1 ммоль/кг в сутки). Интенсивная терапия проводится при среднетяжелой (калий сыворотки крови 2,5–2,9 ммоль/л) и тяжелой (калий сыворотки крови менее 2,5 ммоль/л) гипокалиемии и включает внутривенное введение 2 ммоль в минуту калия (1 ммоль калия = 1 мл калия хлорида (раствор для инфузий 75 мг/мл)) в течение 10 минут, затем 10 ммоль в течение 10 минут при гипокалиемии средней степени тяжести. Повторно калия хлорид вводится через 5 минут, если сохраняются изменения на ЭКГ с максимальной скоростью 20 ммоль/ч в периферическую вену или 40 ммоль/ч в центральную вену [76].

Интенсивная терапия гипомagneмией включает обеспечение адекватной вентиляции легких, лечение судорог, аритмий; внутривенное введение раствора магния сульфата (250 мг/мл) в дозе 2–4 г в течение 30–60 минут. При угрожающих аритмиях такое же количество может быть введено внутривенно одномоментно. Введение может повторяться до максимальной дозы 10 г за 6 часов. Заместительная внутривенная терапия продолжается 3–7 дней под контролем уровня магния в крови; в более легких случаях выполняется парентеральное введение раствора магния сульфата (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) в суточной дозе 0,03–0,06 г/кг, разделенной на 4–6 приемов, до восстановления уровня магния в крови [76].

Пациентам с TdP и нестабильной гемодинамикой показана дефибрилляция [6].

Внутривенное введение магния в дозе 1–2 г, при необходимости повторно, может прекратить TdP у гемодинамически стабильных пациентов, независимо от концентрации магния в сыворотке крови пациента, возможно, в результате подавления ранней постдеполяризации за счет ингибирования кальциевых каналов [6].

В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения тахикардии и нарушений проводимости дополнительные меры по купированию ЖТ включают:

- при наличии веретенообразной ЖТ (torsades de pointes), подозрении на недостаток магния (интенсивная диуретическая терапия в анамнезе) – рассмотреть внутривенное струйное введение раствора сульфата магния (MgSO₄ 25%-й раствор 5–10 мл, 50%-й раствор 2–4 мл);

- при наличии брадизависимой веретенообразной ЖТ – наладить временную чрескожную/эндокардиальную стимуляцию желудочков;
- при наличии непрерывно рецидивирующей полиморфной ЖТ, которую можно квалифицировать как «электрический шторм», показано внутривенное болюсное введение бета-блокаторов (метопролол 0,1% 5,0 мл) [77].

У пациентов с рецидивирующей TdP, связанной с брадикардией и рефрактерностью к внутривенному введению магния, повышенная стимуляция или введение изопроterenолола могут купировать TdP, приводя к увеличению ЧСС и укорочению интервала QT [6]. Пациентам с синдромом удлинённого интервала QT типа 2 и 3 назначают мексилетин, поскольку было показано, что он укорачивает интервал QT [78, 79]. У пациентов без синдрома удлинённого интервала QT пероральный мексилетин в дозе 200–450 мг в день может предотвратить рецидив TdP, резистентной к прекращению приема препаратов, удлиняющих интервал QT, внутривенному введению магния и коррекции электролитных нарушений [80]. Предварительное лечение высокими дозами сульфата магния (5 г в течение 1 часа) использовалось для снижения риска TdP, связанной с ибутилидом [81].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антимикробные препараты, такие как некоторые макролиды и фторхинолоны, флуконазол, аминохинолоны, могут удлинять интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» – torsades de pointes.

У пациентов, принимающих препараты, потенциально вызывающие TdP, необходимы стратегии усиленного электрокардиографического мониторинга интервала QT, контроль функции почек и печени, а также контроль и поддержание электролитного баланса.

Внимание к факторам риска, включая коррекцию электролитных нарушений препаратами калия и магния (Панангин®), может способствовать предотвращению этой жизнеугрожающей аритмии.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить общую частоту возникновения аритмий, вызванных приемом антибиотиков, их основные механизмы и оптимальные методы снижения риска. Важное значение имеет повышение осведомленности врачей о том, что аритмия у пациента может быть лекарственно-индуцированной.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., et al. (2020) Drug-induced arrhythmias. A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, vol. 142, pp. e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905
2. Leonova M.V. (2020) Lekarstvenno-inducirovannye aritmii [Drug-induced arrhythmias]. *Meditsinskij sovet*, vol. 21, pp. 26–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.
3. (2020) Zheludochkovye narusheniya ritma. Zheludochkovye tahikardii i vnezapnaya serdechnaya smert': klinicheskie rekomendacii MZ RF [Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death]. 145 p.
4. Tisdale J.E. (2016) Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*, vol. 149, no 3, pp. 139–152.
5. (2018) Nacional'nye rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti (2-e izdanie) [National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition)]. M.: ID MeDpraktika, 247 p.
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. (2018) 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, vol. 138, pp. e272–391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549

7. Schwartz P.J., Woosley R.L. (2016) Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 67, pp. 1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063
8. Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., et al. (2020) QDrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. <https://www.CredibleMeds.org>.
9. Sarganas G., Garbe E., Kimpel A., et al. (2014) Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*, vol. 16, pp. 101–108. doi: 10.1093/europace/eut214
10. Darpö B. (2001) Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*, vol. 3 (suppl. K), pp. K70–K80.
11. Pickham D., Helffenstein E., Shinn J.A., et al. (2012) High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med.*, vol. 40, pp. 394–399. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232db4a
12. Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., et al. (2008) L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol.*, vol. 66, pp. 386–395. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
13. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., et al. (2020) Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.*, vol. 95, pp. 1213–1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
14. Roden D.M., Harrington R.A., Poppas A., et al. (2020) Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment. *Circulation*, vol. 141, pp. e906–e907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
15. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J., et al. (2020) Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online]. *JAMA Cardiol.* doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>.
16. Chorin E., Wadhwani L., Magnani S., Dai M., et al. (2020) QT interval prolongation and torsades de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin [published online]. *Heart Rhythm.*, vol. 12: S1547–S5271(20)30435–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271\(20\)30435-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271(20)30435-5).
17. Maraj I., Hummel J.P., Taoutel R., et al. (2020) Incidence and determinants of QT interval prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin [published online June 2, 2020]. *J Cardiovasc Electrophysiol.* doi: 10.1111/jce.14594. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jce.14594>.
18. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., et al. (2020) QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review [published online]. *Heart Rhythm.* doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271\(20\)30431-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271(20)30431-8).
19. Ramireddy A., Chugh H., Reinier K., et al. (2020) Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the coronavirus disease 2019 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc.*, vol. 9, pp. e017144. doi: 10.1161/JAHA.120.017144
20. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., et al. (2022) COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: A possible unifying hypothesis. *F1000Research*, vol. 11, pp. 102.
21. Barhoumi T., Alghanem B., Shaibah H., et al. (2021) SARS-CoV-2 coronavirus spike protein-induced apoptosis, inflammatory, and oxidative stress responses in THP-1-like-macrophages: Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril). *Front. Immunol.*, vol. 12, pp. 728896.
22. Taheri M., Bahrami A., Habibi P., et al. (2021) A review on the serum electrolytes and trace elements role in the pathophysiology of COVID-19. *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 199, pp. 2475–2481.
23. Maeres M., Haase H. (2016) Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 611, pp. 58–65.
24. Razaque M.S. (2020) COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 251, pp. 175–181.
25. Wilck N., Balogh A., Markó L., et al. (2019) The role of sodium in modulating immune cell function. *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 15, pp. 546–558.
26. Zhang X., Cai H., Hu J., et al. (2020) Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 94, pp. 81–87.
27. Palmer B.F., Clegg D.J. (2016) Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 40, pp. 480–490.
28. Alfano G., Ferreri A., Fontana F., et al. (2021) Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 25, pp. 401–409.
29. Gout E., Rébeillé F., Douce R., et al. (2014) Interplay of Mg²⁺, ADP, and ATP in the cytosol and mitochondria: Unravelling the role of Mg²⁺ in cell respiration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 111, pp. E4560–E4567.
30. Guerrero-Romero F., Micke O., Simental-Mendia L. E., et al. (2023) Importance of Magnesium Status in COVID-19. *Biology*, vol. 12, no 5, pp. 735. <https://doi.org/10.3390/biology12050735>
31. Wolf F.I., Maier J.A., Rosanoff A., et al. (2021) The Magnesium Global Network (MaGNet) to promote research on magnesium in diseases focusing on COVID-19. *Magnes. Res.*, vol. 34, pp. 90–92.
32. Iotti S., Wolf F., Mazur A., et al. (2020) The COVID-19 pandemic: Is there a role for magnesium? *Hypotheses and perspectives. Magnes. Res.*, vol. 33, pp. 21–27.
33. Wallace T.C. (2020) Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 39, pp. 685–693.
34. Trapani V., Rosanoff A., Baniasis S., et al. (2022) The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur. J. Nutr.*, vol. 61, pp. 625–636.
35. Feske S. (2007) Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 7, pp. 690–702.
36. Raesi A., Saedi Dezaki E., Moosapour H., et al. (2021) Hypocalcemia in COVID-19: A prognostic marker for severe disease. *Iran. J. Pathol.*, vol. 16, pp. 144–153.
37. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. (2021) Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 15, pp. 337–342.
38. Hadi J.M., Hassan S.M.J., Saeed M.M.M., et al. (2022) Estimation of serum calcium on the severity and mortality in COVID-19 infections in Sulaymaniyah City, Kurdistan Region of Iraq: A cross-sectional study. *Clin. Pract.*, vol. 12, pp. 1001–1008.
39. Alemzadeh E., Alemzadeh E., Ziaee M. et al. (2021) The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of COVID patients: A systematic review and meta-analysis. *Immun. Inflamm. Dis.*, vol. 9, pp. 1219–1228.
40. Tsoukalas D., Sarandi E. (2020) Micronutrient deficiencies in patients with COVID-19: How metabolomics can contribute to their prevention and replenishment. *BMJ Nutr. Prev. Health*, vol. 3, pp. 419–420.

41. Tsoukalas D., Sarandi E., Georgaki S. (2021) The snapshot of metabolic health in evaluating micronutrient status, the risk of infection and clinical outcome of COVID-19. *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 44, pp. 173–187.
42. Lippi G., South A.M., Henry B.M. (2020). Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 57, pp. 262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
43. Zhou F., Yu T., Du R., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, pp. 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
44. TeBay C., McArthur J.R., Mangala M., et al. (2022). Pathophysiological metabolic changes associated with disease modify the proarrhythmic risk profile of drugs with potential to prolong repolarisation *Br J Pharmacol.*, vol. 179, pp. 2631–2646. <https://doi.org/10.1111/bph.15757>
45. Chorin E., Dai M., Shulman E., et al. (2020). The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Medrxiv*. 04.02.20047050.
46. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report)* [Electronic resource], 207 p. Mode of access: <http://www.goldcopd.org>. Date of access: 23.08.2024.
47. Smith D., Ingrid D.R., Louise A.C., et al. (2020). British Thoracic Society guideline for the use of longterm macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*, vol. 0, pp. 1–35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213929
48. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update)* [Electronic resource], 262 p. Mode of access: www.ginasthma.org. Date of access: 23.08.2024.
49. Lee E., Sol I.S., Kim J.D., et al. (2021) Long-term macrolide treatment for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 11, pp. 24287. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03778-8>.
50. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., et al. (2013) Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 187, no 7, pp. 680–689.
51. Antonovich Zh.V. (2023) Makrolidy v sovremennoj klinicheskoy praktike: chto novogo? [Macrolides in modern clinical practice: what's new?] *Medicinskie novosti*, no 9, pp. 19–27.
52. Roden D.M. (2016) Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.*, vol. 594, pp. 2459–2468. doi: 10.1113/JP270526
53. Yang T., Chun Y.W., Stroud D.M., et al. (2014) Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*, vol. 130, pp. 224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765
54. Zabel M., Hohnloser S.H., Behrens S., et al. (1997) Differential effects of D-sotalol, quinidine, and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, vol. 8, pp. 1239–1245. doi: 10.1111/j.1540-8167.1997.tb01014.x
55. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., et al. (2010); on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, vol. 121, pp. 1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
56. Viskin S., Chorin E., Viskin D., et al. (2021) Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*, vol. 144, pp. 823–839. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055783
57. Tisdale J.E. (2018) Ventricular arrhythmias. In: Tisdale J.E., Miller D.A., eds. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management*. 3rd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, pp. 523–567.
58. Zeltser D., Justo D., Halkin A., et al. (2003) Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*, vol. 82, pp. 282–290. doi: 10.1097/01.md.0000085057.63483.9b
59. Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., et al. (2020) Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrekcii kalij i magnijdefitsitnyh sostoyanij. Mnenie ekspertov [Practical aspects of diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency conditions. Expert opinion]. *Kardiologiya*, vol. 60, no 2, pp. 155–164. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972
60. Dyckner T., Wester P.O. (2009) Relation between Potassium, Magnesium and Cardiac Arrhythmias. *Acta Medica Scandinavica Suppl.*, vol. 209, no 647, pp. 163–169. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02652.x
61. Barnes B.J., Hollands J.M. (2010) Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. vol. 38 (6S), pp. 188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
62. Itoh H., Crotti L., Aiba T., et al. (2016) The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.*, vol. 37, pp. 1456–1464. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695
63. Strauss D.G., Vicente J., Johannesen L., et al. (2017) Common genetic variant risk score is associated with drug-induced QT prolongation and torsade de pointes risk: a pilot study. *Circulation*, vol. 135, pp. 1300–1310. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023980
64. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. (2013) Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 6, pp. 479–87.
65. Sandau K.E., Funk M., Auerbach A., et al. (2017); on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 136, pp. e273–e344. doi: 10.1161/CIR.0000000000000527
66. Garabelli P., Stavakis S., Albert M., et al. (2016) Comparison of QT interval readings in normal sinus rhythm between a smartphone heart monitor and a 12-lead ECG for healthy volunteers and inpatients receiving sotalol or dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, vol. 27, pp. 827–832. doi: 10.1111/jce.12976
67. Castelletti S., Dagradi F., Goulene K., et al. (2018) A wearable remote monitoring system for the identification of subjects with a prolonged QT interval or at risk for drug-induced long QT syndrome. *Int J Cardiol.*, vol. 266, pp. 89–94. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.097
68. Tomaselli M.E., Tisdale J.E. (2018) Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*, vol. 38, pp. 813–821. doi: 10.1002/phar.2146
69. Haugaa K.H., Bos J.M., Tarrell R.F., et al. (2013) Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc.*, vol. 88, pp. 315–325. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.013
70. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. (2014) Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 7, pp. 381–390.
71. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., et al. (2004) Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*, vol. 292, pp. 1341–1344.
72. Jons C., Moss A.J., Goldenberg L., et al. (2010) Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 55, pp. 783–788.

73. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M., et al. (1994) Short-coupled variant of torsade de pointes: a new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, vol. 89, pp. 206–215. doi: 10.1161/01.cir.89.1.206
74. Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., et al. (2008) Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.*, vol. 883, pp. 1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
75. Iezhica I.N., Spasov A.A. (2008) Kalij-magnievij gomeostaz: fiziologiya, patofiziologiya, klinicheskie posledstviya defitsita i osobennosti farmakologicheskoy korekcii [Potassium-magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and features of pharmacological correction]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 39, no 1, pp. 23–41.
76. *Intensive care for life-critical conditions (adult population): the clinical protocol approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated by June 13, 2023 No. 100.*
77. *Diagnosis and treatment of tachycardia and conduction disorders: a textbook. The protocol approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated June 06, 2017 No. 59.*
78. Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., et al. (2019) Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, vol. 12, pp. e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280
79. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., et al. (1995) Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. *Circulation*, vol. 92, pp. 3381–3386. doi: 10.1161/01.cir.92.12.3381
80. Badri M., Patel A., Patel C., et al. (2015) Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol.*, vol. 1, pp. 315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008
81. Patsilinos S., Christou A., Kafkas N., et al. (2010) Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol.*, vol. 106, pp. 673–676.



Павловская Т.С.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Хроническая ишемия головного мозга: возможности патогенетической коррекции астенического синдрома и когнитивных нарушений

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.09.2024
Принята: 17.10.2024
Контакты: tanya-pavlovskaya@list.ru

Резюме

Хронические формы нарушений мозгового кровообращения занимают одно из первых мест в структуре цереброваскулярных заболеваний. В статье обсуждаются современные популяционные тенденции, приводящие к неуклонному распространению данной патологии во всем мире. Рассматриваются основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Описываются особенности клинических проявлений на разных стадиях заболевания. Особое внимание уделяется ведущим патогенетическим механизмам, лежащим в основе возникновения астенического синдрома и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Рассматриваются основные терапевтические стратегии, а также ключевые аспекты ведения пациентов с хронической ишемией мозга. Приводятся результаты систематических обзоров, метаанализов, многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, свидетельствующие об эффективности, хорошей переносимости и безопасности лекарственного препарата Цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) для лечения астенического симптомокомплекса и когнитивного дефицита у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, церебральная микроангиопатия, астенический синдром, когнитивные нарушения, инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарная кислота

Pavlovskaya T.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Chronic Cerebral Ischemia: Possibilities of Pathogenetic Management of Asthenic Syndrome and Cognitive Impairment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: tanya-pavlovskaya@list.ru

Abstract

Chronic forms of cerebral circulation insufficiency occupy a leading place in the structure of cerebrovascular diseases. The article discusses current population trends leading to a steady increase in the prevalence of this pathology worldwide. The main issues of the clinic, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia are considered. The features of clinical manifestations at different stages of the disease are described. Particular attention is paid to the leading pathogenetic mechanisms underlying the occurrence of asthenic syndrome and cognitive impairment in this category of patients. The main therapeutic strategies as well as various aspects of the management of patients with chronic cerebral ischemia are considered. The results of systematic reviews, meta-analyses, and multicenter placebo-controlled studies are presented, indicating the effectiveness, good tolerability, and safety of Cytoflavin for the treatment of asthenic symptoms and cognitive deficits in the patients with chronic cerebrovascular diseases.

Keywords: chronic cerebral ischemia, small vessel disease, asthenia, cognitive impairment, inosine, nicotinamide, riboflavin, succinic acid

Во всем мире цереброваскулярные заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку являются одной из основных причин смертности и потери трудоспособности населения [1]. Количество пациентов с явлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения неуклонно растет, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения и высокой распространенностью в популяции сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, метаболического синдрома, атеросклероза, кардиальной патологии и др.) [2]. Согласно прогнозам экспертов, к концу текущего столетия численность пожилых людей удвоится, соответственно, увеличится доля нуждающихся в длительной медикаментозной терапии и мерах социальной поддержки [3].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – особая форма сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим многоочаговым или диффузным нарушением кровоснабжения мозга [3, 4]. Для данного заболевания

характерно прогрессивное течение с наличием эпизодов ухудшения состояния в виде появления новой или нарастания уже имеющейся неврологической симптоматики и/или когнитивных нарушений (КН) [5]. ХИГМ представлена в разделе I67.8 «Другие цереброваскулярные болезни» главы «Патология органов кровообращения» МКБ-10 и является синонимом одного из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологии «дисциркуляторная энцефалопатия» [3, 6, 7]. В современных зарубежных публикациях данные термины не используются, а в качестве основных проявлений хронической цереброваскулярной патологии рассматриваются сосудистые КН, развивающиеся на фоне церебральной микроангиопатии (болезни малых сосудов) [1, 4].

К основным факторам риска ХИГМ относят артериальную гипертензию, атеросклероз интра- и экстракраниальных сосудов, сахарный диабет, кардиальную патологию (нарушения ритма сердца, хроническую сердечную недостаточность), заболевания крови (полицитемию, тромбоцитоз, гиперфибриногеномию и др.), венозную патологию головного мозга, васкулиты, артериальную гипотензию, наследственные ангиопатии [4, 8, 9].

У пациентов с ХИГМ морфологические изменения, как правило, затрагивают область базальных ганглиев и глубинные отделы белого вещества. Возникновению гипоперфузии указанных структур способствует ряд факторов. Церебральное кровоснабжение осуществляется сосудами терминального типа при практически полном отсутствии анастомозов и коллатералей. Плотность капилляров в белом веществе существенно меньше, чем в сером (в 3–4 раза), перивентрикулярные отделы находятся в зонах смежного кровообращения, причем глубокая и поверхностная системы перфорантов не соединяются [9–12]. В основе развития клинических проявлений ХИГМ лежит дисфункция сосудов микроциркуляторного русла, обеспечивающих метаболические процессы [9]. Церебральная микроангиопатия сопровождается развитием повторных эпизодов преходящей локальной дисциркуляции, эндотелиальной дисфункции, воспалительной сосудистой реакции, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, следствием чего является хроническая ишемия нервной ткани с формированием морфологических изменений белого вещества головного мозга (демиелинизация, глиоз). На определенном этапе к данным патологическим процессам присоединяются явления нейродегенерации [10–13].

Повреждение проводящих путей, связывающих корковые и подкорковые структуры, сопровождается функциональной недостаточностью лобной коры и лежит в основе формирования специфической клинической картины ХИГМ, в центре которой стоят сосудистые КН. Когнитивный дефицит обнаруживается у подавляющего большинства пациентов уже на ранних стадиях заболевания (до 80–85%) и в значительной части случаев является одним из первых признаков недостаточности мозгового кровообращения [10–14].

Клинические проявления ХИГМ определяются степенью выраженности и распространенности патологического процесса. Традиционно принято выделять 3 стадии заболевания: I – легкую, II – умеренную и III – выраженную [6, 14]. В зависимости от стадии ХИГМ у пациентов обнаруживаются различные сочетания когнитивных и/или двигательных расстройств, астенического симптомокомплекса, тревожно-депрессивных проявлений, нарушений функции тазовых органов [15].

Астенический синдром – одно из наиболее характерных клинических проявлений I стадии заболевания. Его возникновение связано с гипоперфузией и диффузным поражением нервной ткани, особенно областей, относящихся к «энергетическому блоку» (восходящей ретикулярной формации, лимбической области, подкорковых узлов, релейных ядер таламуса) [16]. Ведущим нейрометаболическим механизмом развития астении является гипоксия, приводящая к энергодефициту нейрональных структур, ослаблению биосинтеза макроэргических соединений, нарушению тканевого дыхания и активации процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран [17]. Важнейшим компонентом патогенеза данного состояния у пациентов с цереброваскулярной патологией служат нейромедиаторные нарушения (ослабление холинергических процессов на всех уровнях синаптической регуляции, а также функции норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем). Распространенность органического астенического синдрома при ХИГМ достигает 60–75% (согласно некоторым данным – до 100%) [13]. Клинические проявления астении характеризуются большим полиморфизмом симптоматики. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную физическую и умственную утомляемость, раздражительность, снижение концентрации внимания, быструю истощаемость, эмоциональную лабильность, гиперестезию (фото- и фонофобию) [16]. Астенические симптомы могут быть весьма тягостными для пациентов, существенно снижать качество их жизни, приводить к социальной дезадаптации [18].

Кроме того, на I стадии ХИГМ пациенты могут жаловаться на периодическую головную боль, ощущение тяжести в голове, головокружение несистемного характера, шум в ушах, нарушение ночного сна, сочетающееся с дневной сонливостью. Данной симптоматике сопутствуют легкие КН нейродинамического типа, проявляющиеся замедлением интеллектуальной деятельности, истощаемостью и неустойчивостью внимания, снижением объема оперативной памяти [9]. Данные нарушения, как правило, сопровождаются микроочаговой неврологической симптоматикой в виде анизорефлексии, недостаточности конвергенции, легких координаторных нарушений, негрубых рефлексов орального автоматизма. В дебюте заболевания при проведении адекватной терапии большинство симптомов поддается частичной или полной коррекции [3, 6, 9, 15].

На II стадии ХИГМ отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Когнитивно-мнестические нарушения нарастают до умеренной степени (нейродинамический дефицит дополняется дизрегуляторным) [9]. Ухудшается способность планировать и контролировать свои действия [9, 12]. Нарушения памяти затрагивают преимущественно воспроизведение информации при сохранности процесса запоминания (эффективны подсказки). Очаговая неврологическая симптоматика становится более отчетливой, выявляется доминирующий синдром, негативно сказывающийся на профессиональной и социальной адаптации пациента. Наблюдаются более выраженные рефлексы орального автоматизма, проявления центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, асимметрия глубоких и кожных рефлексов, амиостатический синдром, нарушения координации и постуральной устойчивости, изменения походки пациента [3, 15].

На III стадии ХИГМ в связи со снижением пациентом критики своего состояния количество предъявляемых жалоб существенно уменьшается, в то же время выраженность интеллектуально-мнестических нарушений и неврологических расстройств

возрастает [3]. Характерны грубые нарушения ходьбы и равновесия с частыми падениями, присоединение нарушения функции тазовых органов. Когнитивный дефицит достигает степени деменции (нейродинамический и дизрегуляторный синдромы дополняются выраженными нарушениями памяти, праксиса, гнозиса, мышления, речи, зрительно-пространственной функции) и сочетается с выраженными личностными и поведенческими расстройствами. При осмотре пациентов с ХИГМ III стадии можно выявить сразу несколько очерченных синдромов (психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный, дискоординаторный, амиостатический), являющихся причиной частичной или полной утраты бытовой независимости [9, 15].

Хроническая цереброваскулярная патология является осложнением других болезней, соответственно, для выявления первопричины, запускающей ее развитие и прогрессирование, уточнения степени церебрального поражения, а также оптимизации тактики лечения показано адекватное обследование пациента [9].

Для постановки диагноза ХИГМ необходимо наличие клинических, анамнестических и инструментальных признаков поражения головного мозга, проявлений хронической церебральной дисциркуляции, причинно-следственной связи нарушений гемодинамики с развитием клинической симптоматики, а также признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности [3].

Алгоритм диагностики ХИГМ включает оценку жалоб и анамнеза заболевания, проведение физикального обследования и неврологического осмотра, измерение артериального давления, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию, исследование прецеребральных артерий (ультразвуковая доплерография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование), при наличии показаний – проведение суточного мониторирования артериального давления, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, офтальмоскопии, применение лабораторных методов исследования (общего и биохимического анализов крови, содержания глюкозы, липидограммы, коагулограммы). Для уточнения выраженности, локализации и характера церебрального поражения, а также исключения других заболеваний, сопровождающихся сходной клинической симптоматикой, показано проведение нейровизуализации (предпочтительно магнитно-резонансной томографии с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла).

Нейропсихологическое обследование является важным этапом диагностического процесса. Как было сказано выше, пациенты с ХИГМ часто жалуются на снижение памяти, концентрации внимания, замедленность мышления, уменьшение умственной работоспособности, однако эти жалобы не имеют определяющего значения при диагностике КН. У 1/3 пациентов с аналогичными жалобами когнитивные функции не нарушены, в то время как у многих пожилых лиц без жалоб когнитивного характера нейропсихологическое обследование выявляет когнитивный дефицит. Таким образом, предъявляемые пациентом жалобы не всегда свидетельствуют о наличии КН и могут не отражать степень их выраженности. Для объективной оценки состояния когнитивной сферы должны быть использованы инструменты нейропсихологического скрининга (шкалы оценки когнитивных функций). Они просты в использовании и интерпретации, не требуют больших временных затрат, позволяют получить количественную оценку когнитивного статуса пациента, а также проследить его изменение в динамике [10]. Применяемые для этих целей шкалы должны обладать достаточной чувствительностью для выявления КН сосудистого генеза и содержать

в своей структуре субтесты, позволяющие оценить следующие когнитивные домены: внимание и скорость обработки информации, память, речь, исполнительные и зрительно-пространственные функции. В настоящее время наиболее подходящим инструментом для диагностики КН сосудистой этиологии признана Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест).

Основная нагрузка по ведению пациентов с хронической цереброваскулярной патологией ложится на амбулаторное звено здравоохранения. При появлении начальных симптомов недостаточности мозгового кровообращения, как правило, пациенты обращаются к участковому терапевту (врачу общей практики) и только при возникновении выраженных нарушений – к неврологу. От выбранных данными специалистами терапевтических стратегий во многом зависит темп прогрессирования заболевания, профилактика инсульта и деменции, степень выраженности двигательных нарушений [15]. Лечение пациентов с ХИГМ является серьезной медико-социальной проблемой, решение которой требует комплексного подхода и привлечения врачей смежных специальностей [3].

В настоящее время разработаны общие принципы ведения пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, однако важен индивидуальный подход, при котором жалобы и клинические проявления заболевания влияют на выбор симптоматического лечения, а этиологический диагноз и коморбидная патология определяют стратегии управления сосудистыми факторами риска и этиопатогенетическую терапию [14].

Доказано, что назначение терапии, направленной на коррекцию имеющихся у пациента сосудистых факторов риска, способствует регрессу неврологических симптомов и эмоционально-волевых расстройств [3, 19].

Одним из наиболее важных мероприятий при ведении пациентов с ХИГМ является проведение адекватной антигипертензивной терапии [19]. Следует помнить, что недопустимо быстрое и неконтролируемое снижение артериального давления, поскольку это может привести к церебральной гипоперфузии из-за развития нарушений в системе ауторегуляции и реактивности сосудов мозга, особенно у лиц с гемодинамически значимыми стенозами экстра- и интракраниальных артерий. В начале лечения снижение систолического артериального давления у этих пациентов не должно превышать 15%, диастолического – 10% от исходного уровня [15, 19].

При наличии показаний назначаются антиагреганты, однако следует помнить о возможности индивидуальных различий ответа на лекарственные препараты данной группы (от недостаточной эффективности до парадоксального проагрегантного эффекта), что свидетельствует о целесообразности лабораторного мониторинга.

Пациентам с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов и дислипидемией показана диета с ограничением животных жиров и включением в рацион пищевых добавок, содержащих омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [19]. Гиполипидемическая терапия (статины, фибраты) у пациентов с ХИГМ должна быть дифференцированной с учетом показателей липидограммы. При наличии показаний могут применяться методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий) [14].

Большое значение имеют коррекция массы тела, отказ от курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем.

Медикаментозная терапия пациентов пожилого и старческого возраста сопряжена с рядом проблемных аспектов, в числе которых необходимость назначения нескольких лекарственных препаратов, длительное медикаментозное лечение, обусловленное хроническим течением заболеваний, высокая вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий, нарушение фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов вследствие возрастных изменений органов и тканей. В связи с тем, что коморбидный пациент подвержен высокому риску полипрагмазии, необходима выработка оптимальных терапевтических стратегий. Тем не менее до настоящего времени не существует единого общепризнанного и стандартизированного метода лечения хронической цереброваскулярной патологии. Необходимо помнить, что при проведении медикаментозной терапии у пациентов с ХИГМ следует отдавать предпочтение препаратам с мультимодальным механизмом действия, способным оказывать комплексное воздействие на цереброваскулярные единицы [3, 15, 19].

Проявления астенического симптомокомплекса, наиболее характерные для начальных стадий хронической цереброваскулярной недостаточности, негативно сказываются на эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий в связи с их отрицательным влиянием на комплаенс пациентов. Жалобы астенического характера часто не привлекают внимания лечащего врача и теряются в тени когнитивных и локомоторных нарушений. В то же время именно астенические расстройства являются одной из самых частых причин повторных обращений пожилых пациентов к врачу, так как длительные проявления физической и психической астении существенно ухудшают качество жизни [3].

При определении тактики лечения пациента с ХИГМ симптомы астении не должны игнорироваться, поскольку прогрессирование данных нарушений может приводить к нарастающему эмоциональному оскудению, развитию апатии и абулии, способствовать психической и социальной дезадаптации пациента [13].

В клинической практике с антиастенической целью назначают лекарственные препараты из различных фармакологических групп, включая антидепрессанты, анксиолитики, психостимуляторы, адаптогены, ноотропы, антиоксиданты, ангиопротекторы. Однако следует помнить, что выбор лекарственного средства для лечения астенических нарушений органического генеза у пациентов старших возрастных групп имеет определенные ограничения. Так, назначение антидепрессантов лицам пожилого возраста увеличивает риск развития побочных реакций, предполагает длительный курс лечения и имеет отсроченный терапевтический эффект. Применение анксиолитиков может способствовать усилению общей слабости, сонливости, утомляемости, усугублять снижение концентрации внимания и мнестических функций, а также вызывать привыкание. Назначение психостимуляторов нежелательно в связи с высокой вероятностью злоупотребления, адаптогенов – из-за возможного нарушения циркадных ритмов и развития диссомнии при недостаточном стимулирующем эффекте, ноотропы могут усиливать раздражительную слабость и нарушения сна.

С учетом механизмов развития астенического синдрома при определении стратегий лечения пациентов с ХИГМ целесообразно отдавать предпочтение лекарственным препаратам с патогенетическим механизмом действия [14]. Одним из наиболее эффективных и широко используемых в клинической практике фармакологических

корректоров энергодефицитных состояний является Цитофлавин. Данный препарат представляет собой оригинальный четырехкомпонентный метаболический нейротектор, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным влиянием входящих в его состав действующих веществ (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота). Все компоненты данного лекарственного средства являются естественными метаболитами организма. Цитофлавин применяется в лекарственной форме таблетки или ступенчатым курсом терапии (раствор для внутривенного применения 10 дней с переходом на таблетки) [20].

Положительный эффект Цитофлавина в условиях церебральной ишемии заключается в усилении процессов клеточного энергообразования, снижении выраженности оксидантного стресса и подавлении избыточного выброса возбуждающих нейротрансмиттеров [21]. Кроме того, установлено положительное влияние Цитофлавина на функцию эндотелия и состояние церебральной гемодинамики у пациентов с ХИГМ [22–24].

В экспериментальных и клинических условиях доказано, что применение Цитофлавина увеличивает устойчивость мембран нейронов, глии к воздействию ишемии и гипоксии, а также токсическим воздействиям [5].

Фармакологические эффекты данного лекарственного препарата во многом обусловлены повышением клеточной энергопродукции вследствие комплексного воздействия входящих в его состав компонентов. Увеличение образования в митохондриях АТФ происходит в результате активации аэробного метаболизма нейронов и последующего повышения уровня утилизации глюкозы. Кроме того, Цитофлавин угнетает избыточную продукцию свободных радикалов, препятствует развитию оксидантного стресса и перекисного окисления липидов. Применение препарата способствует повышению интенсивности бета-окисления жирных кислот и восполнению дефицита ключевого тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты. В результате экспериментальных исследований установлено, что применение янтарной кислоты оказывает сигнальное действие на ряд молекулярных процессов в нервной клетке [5].

Данные многоцентровых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности Цитофлавина в отношении основных клинических проявлений ХИГМ у пациентов пожилого возраста с высокой коморбидностью [23, 25].

Результаты опубликованного метаанализа (n=4314 пациентов с различными формами неврологической патологии) указывают на то, что применение Цитофлавина способствует повышению эффективности базисной терапии и увеличивает вероятность благоприятного исхода при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, энергодефицитом, свободнорадикальным окислением и полиорганной недостаточностью [26].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа (n=1874), опубликованного в 2021 г., назначение Цитофлавина пациентам с ХИГМ (35-дневный курс ступенчатой терапии по 10 мл внутривенно с последующим переходом на таблетированный прием в течение 25 дней) сопровождалось уменьшением проявлений астенического, цефалгического, вестибуло-атактического синдромов, эмоционально-волевых расстройств, а также улучшением качества жизни и состояния когнитивно-мнестической сферы. Наиболее значимый лечебный эффект Цитофлавина по сравнению с плацебо наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной

недостаточности, как снижение концентрации внимания, кратковременной и долговременной памяти. О высокой клинической эффективности данного лекарственного препарата при лечении проявлений ХИГМ свидетельствует 96-процентная частота достижения ответа на терапию по данным пяти независимых исследований [20, 27].

Результаты инструментальных методов исследования также подтверждают высокую эффективность Цитофлавина в лечении когнитивной дисфункции, обусловленной хронической церебральной ишемией. Согласно данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, после курса лечения Цитофлавином отмечалось значимое возрастание амплитуды P300 когнитивных вызванных потенциалов в результате улучшения процессов распознавания и дифференцировки стимула, повышения уровня направленного внимания и оперативной памяти [28].

Следует отметить хорошую переносимость и безопасность данного комплексного метаболического нейропротектора: по результатам метаанализа серьезных нежелательных реакций при применении Цитофлавина не наблюдалось. В то же время необходимо учитывать возможность нарушения сна при приеме Цитофлавина позднее 20–22 часов, в связи с чем целесообразно ограничить его прием в вечернее время [20].

При формировании терапевтических стратегий ведения пациентов с ХИГМ не стоит забывать о немедикаментозных методах лечения: изменении образа жизни, достаточной физической активности, высокой интеллектуальной нагрузке, когнитивном тренинге и т. д. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни и повысить приверженность лечению. Эффективность лекарственной терапии данной категории пациентов в значительной степени определяется степенью их вовлеченности в лечебно-профилактические мероприятия и реабилитационным потенциалом, который зависит от объема и характера церебрального поражения, готовности принимать активное участие в восстановительном лечении, генетических особенностей, определяющих процессы нейропластичности, и др. Активация имеющегося когнитивного резерва в сочетании с правильно подобранными лекарственными средствами способны замедлить прогрессирование заболевания и повлиять на восстановление нарушенных функций [3, 5, 27].

Обязательными компонентами лечебного процесса должны быть регулярные тренировки памяти, внимания и мышления. С пациентами могут проводиться как индивидуальные (при необходимости с привлечением близких и родственников), так и групповые занятия. Важно поощрять профессиональную, социальную и бытовую активность пациентов с ХИГМ (самостоятельное приготовление пищи, ведение домашнего хозяйства, уход за садом и огородом и др.). Особое внимание следует уделять вовлеченности пациентов в активную социальную и творческую деятельность, так как депрессия и социальная изоляция способствуют нарастанию когнитивного дефицита и ухудшению течения цереброваскулярного заболевания [3].

Среди немедикаментозных методов лечения важная роль принадлежит увеличению физической активности. Занятия физкультурой являются как эффективным и экономически выгодным способом профилактики сосудистой патологии, лежащей в основе формирования ишемического церебрального поражения, так и мощным лечебным фактором, поддерживающим соматическое и когнитивное здоровье пациентов [3]. Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть обусловлен снижением веса и артериального давления, повышением толерантности

к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови, а также улучшением настроения [11].

Большое значение в комплексе проводимых мероприятий имеет перемена рациона. Средиземноморская диета, включающая потребление в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыбы и других морепродуктов), ассоциируется со снижением частоты развития КН и скорости их прогрессирования в деменцию [29].

Итак, актуализация проблемы хронических цереброваскулярных заболеваний имеет большое значение среди населения и врачей первичного звена. К сожалению, несмотря на серьезные медико-социальные последствия, до настоящего времени в медицинской среде недостаточно сформирована настороженность в отношении хронических форм цереброваскулярной патологии. В то же время своевременная диагностика, а также разработка продуманной терапевтической стратегии, включающей влияние на ключевые звенья патогенеза заболевания и направленной на лечение проявлений астенического симптомокомплекса и когнитивного дефицита, способна замедлить, а в ряде случаев предотвратить дальнейшее прогрессирование КН, снизить частоту повторных обращений за медицинской помощью, оказать существенное положительное влияние на интеллектуальную и физическую активность, качество жизни и комплаентность пациентов с ХИГМ.

Для лечения данной категории пациентов должны использоваться лекарственные препараты с наличием доказательной базы, подтверждающей высокую степень эффективности и безопасности. Этим критериям полностью соответствует лекарственный препарат Цитофлавин, который может успешно применяться в комплексной терапии когнитивных и астенических расстройств у пациентов с хроническими формами цереброваскулярной недостаточности. Достижению положительных эффектов способствует его энергокорректирующая, антигипоксическая и антиоксидантная активность. Назначение препарата, обладающего полимодальным действием, хорошей переносимостью при минимальном количестве побочных эффектов, весьма актуально при лечении пациентов пожилого и старческого возраста. Хорошая эффективность в терапии астенического синдрома и когнитивного дефицита у пациентов с ХИГМ может быть достигнута при курсовом назначении Цитофлавина по ступенчатой схеме, когда приему таблетированной формы предшествует его внутривенное введение, в сочетании с комплексом немедикаментозных методов лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amelina I.P., Solovyova E.Yu. Therapy of vascular comorbid patients with chronic cerebral ischemia in the era of the coronavirus pandemic. *Nervous diseases*. 2022;1:62–70. (in Russian)
2. Belova L.A., Mashin V.V., Dolgova D.R., et al. Evaluation of the effectiveness of the drug Cytoflavin in patients with circulatory encephalopathy who have suffered a new coronavirus infection. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023;123(6):1–9. doi: 10.17116/jnevro20231230611 (in Russian)
3. Putilina M.V. Effective neuromodulation as the basis of modern neuroprotection in the treatment of vascular diseases of the nervous system. *Nervous diseases*. 2022;1:72–76. (in Russian)
4. Pizova N.V. Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: approaches to therapy. *Medical advice*. 2022;16(21):54–61. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61
5. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Osmaeva Z.Kh. Cytoflavin: possibilities of metabolic therapy in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Doctor. Ru*. 2019;1(156):14–19. (in Russian) doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19
6. Kotova O.V., Zuikova N.L., Palin A.V., et al. Psychopathological disorders in chronic cerebral ischemia: possibilities for prevention. *Attending Physician*. 2021;5(24):22–26. (in Russian) doi: 10.51793/OS.2021.15.98.005
7. WHO (2016). *ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision, Fifth edition*.

8. Parfenov V.A. (2017) *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS. (in Russian) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841/732>
9. Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I. (2022) *Neurology: national guide: in 2 vol*. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russian)
10. Pavlovskaya T.S., Sidorovich E.K., Ovsyankina G.I., et al. Clinical and neurophysiological characteristics of cognitive functions in patients with chronic ischemic cerebrovascular accident in arterial hypertension. *Current problems of neurology and neurosurgery*. 2018;21:231–244. (in Russian)
11. Likhachev S.A., Sidorovich E.K., Pavlovskaya T.S. Early manifestations of cognitive and motor disorders in patients with arterial hypertension. *Neurology and neurosurgery. East Europe*. 2020;10(1):63–75. (in Russian)
12. Kataeva N.G., Zamoschina T.A., Svetlik M.V., et al. Comparative characteristics of the neurotropic and antioxidant activity of Cytoflavin and ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(11):98–104. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro202212211198
13. Pavlovskaya T.S., Sidorovich E.K., Naumovskaya N.A. Features of asthenic syndrome and affective disorders in patients with arterial hypertension. *Neurology and neurosurgery. East Europe*. 2020;10(2):211–219. (in Russian)
14. Solovyova E.Yu., Filatova I.P. Effective management of cognitive impairment in a patient with chronic cerebral ischemia. *Nervous diseases*. 2024;2:75–84. (in Russian)
15. Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):8–12. (in Russian)
16. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V., Kashina E.M. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibilities of their correction. *Nervous diseases*. 2012;1:24–28. (in Russian)
17. Burchinsky S.G. Asthenic syndrome and cerebrovascular pathology: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy. *International Journal of Neurology*. 2014;7(69):69–74. (in Russian)
18. Demyanovskaya E.G., Vasiliev A.S., Shmyrev V.I. Asthenia. Modern concept. *Attending Physician*. 2023;10(26):18–23. (in Russian) doi: 10.51793/OS.2023.26.10.003
19. *Chronic cerebral ischemia, diagnostic and treatment algorithms. A reference guide for outpatient practitioners*. Ed. by Martynov A.I. 2020. (in Russian)
20. Zhuravleva M.V., Gorodetskaya G.I., Reznikova T.S., et al. Meta-analytic assessment of the clinical effectiveness of a complex metabolic neuroprotector in patients with chronic cerebral ischemia. *Antibiotics and chemotherapy*. 2021;66(9–10):39–53. (in Russian) doi: 10.24411/02352990-2021-66-9-10-39-53
21. Afanas'ev V.V., Beneskiptov I.S. (2016) *Drug combinations of cytoflavin with drugs of other pharmacological groups (in tables and diagrams)*. SPb: Taktik-Studio. (in Russian)
22. Belova L.A., Kolotik-Kameneva O.Yu., Mashin V.V., et al. Condition of cerebral venous hemodynamics in patients with hypertonic encephalopathy with constitutional venous insufficiency in the process of neuroprotective therapy. *Clinical physiology of blood circulation*. 2013;3:28–36. (in Russian)
23. Belova L.A., Kolotik-Kameneva O.Yu., Mashin V.V., et al. Efficacy of the energy-modifier cytoflavin in the treatment of patients with hypertensive encephalopathy. *Therapeutic Archive*. 2014;9(86):65–71. (in Russian)
24. Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., et al. Cytoflavin Effect on Endothelium Function and Cerebral Hemodynamics in Patients with Hypertensive Encephalopathy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;7–8(59):30–36. (in Russian)
25. Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., et al. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics in patients with various stages of hypertensive disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(7):28–35. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro20171177128-35
26. Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(3):28–39. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro20171173128-39
27. Ekusheva E.V., Voitenkov V.B., Rizakhanova O.A. The effectiveness of cytoflavin in complex therapy of patients with the coronavirus infection COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(12):33–39. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro202112112133
28. Maksimova M.Yu. Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Medical advice*. 2022;16(21):20–26. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26
29. Wu L., Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:41317. doi: 10.1038/srep41317

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.5.011>



Ванда А.С.¹✉, Малькевич Л.А.¹, Барбук О.А.², Газиумарова М.С.², Барабаш Т.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Дифференцированный подход к нагрузочному тестированию и физической реабилитации пациентов после реваскуляризации миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: alenavanda@mail.ru, Liudmila.Malkevich@yandex.by, barbuk72@mail.ru, marinaby80@gmail.com

Резюме

Введение. Для восстановления сердечно-сосудистой системы при кардиоваскулярной патологии применяется нагрузочное тестирование, однако функциональное и физическое состояние пациентов на раннем этапе восстановительного лечения в подавляющем большинстве случаев не позволяет выполнить в полном объеме нагрузочные тесты, что сохраняет актуальность поиска возможных безопасных и простых методов тестирования переносимости физических нагрузок.

Цель. Разработать дифференцированный подход к нагрузочному тестированию и физической реабилитации пациентов после реваскуляризации миокарда на стационарном этапе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов с ишемической болезнью сердца, проходивших восстановительное лечение после реваскуляризации миокарда. Для определения уровня физической активности всем пациентам проводился тест шестиминутной ходьбы, на основании которого разрабатывались индивидуальный план и программа реабилитации. Для оценки психоэмоционального состояния использовалась Шкала депрессии Гамильтона (HDRS) «Пониженное настроение», а для оценки приверженности пациентов физической реабилитации – Шкала Лайкерта.

Результаты. Следует отметить, что после выполнения индивидуально подобранной программы реабилитации у пациентов снижались частота сердечных сокращений с $86,0 \pm 0,44$ до $78,8 \pm 0,37$ ($p < 0,001$) и диастолическое давление с $82,5 \pm 1,06$ мм рт. ст. до $78,0 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,002$), стабилизировалось АД, возросла толерантность к физической нагрузке. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности функционирования аэробного энергообеспечения физической работы у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Заключение. Дифференцированный подход к нагрузочному тестированию и физической реабилитации пациентов после реваскуляризации миокарда на стационарном этапе позволяет не только повысить функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, но и выбрать оптимальную физическую нагрузку для продолжения активных реабилитационных мероприятий. Включение в программу

реабилитационных мероприятий на стационарном этапе различных видов аэробной циклической нагрузки позволяет создать условия для продолжения активных физических тренировок пациентов после реваскуляризации миокарда, что в конечном итоге улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Дифференцированный подбор средств решает задачи этапов реабилитационного процесса, позволяет выполнять бытовые нагрузки без риска развития повторного острого коронарного синдрома и создает условия возвращения пациентов к профессиональной деятельности.

Ключевые слова: велоэргометрическое нагрузочное тестирование, уровень физической работоспособности, кардиореабилитация, тест шестиминутной ходьбы, толерантность к физической нагрузке, циклическая аэробная тренировка

Vanda A.¹✉, Malkevich L.¹, Barbuk O.², Gaziumarova M.², Barabash T.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

A Differentiated Approach to Stress Testing and Physical Rehabilitation of Patients after Myocardial Revascularization

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: alenavanda@mail.ru, Liudmila.Malkevich@yandex.by, barbuk72@mail.ru, marinaby80@gmail.com

Abstract

Introduction. To restore the cardiovascular system in cardiovascular pathology, stress testing is used, which allows to evaluate the results of myocardial revascularization, identify latent coronary insufficiency, determine the functional response and recovery feature during rehabilitation, assess exercise tolerance, determine physical performance, hemodynamic response to stress and rehabilitation potential of patients.

Purpose. To develop a differentiated approach to stress testing and physical rehabilitation of patients after myocardial revascularization at the inpatient stage.

Materials and methods. The study involved 80 patients with coronary heart disease (CHD). As the functional condition of patients improved, mechanotherapy and bicycle ergometric training were added to the complex of rehabilitation measures. In the comparison group, the patients were treated with a classic physical rehabilitation protocol.

Results. It should be noted that after completing an individually selected rehabilitation program, patients' heart rate decreased from 86.0 ± 0.44 to 78.8 ± 0.37 ($p < 0.001$) and diastolic pressure from 82.5 ± 1.06 mmHg to 78.0 ± 0.9 mmHg ($p < 0.002$), blood pressure stabilized, and tolerance to physical activity. The data obtained indicate an increase in the efficiency of the functioning of aerobic energy supply of physical work in patients after myocardial revascularization.

Conclusion. A differentiated approach to stress testing and physical rehabilitation of patients after myocardial revascularization at the inpatient stage allows not only to increase the functional reserves of the cardiovascular system, but also to choose the optimal physical activity for the continuation of active rehabilitation measures. The inclusion of various types of aerobic cyclic exercise in the program of rehabilitation measures at the inpatient stage allows creating conditions for the continuation of active physical training of patients after myocardial revascularization, which ultimately improves the quality of life of this category of patients.

The differentiated selection of funds solves the tasks of the stages of the rehabilitation process, allows you to perform household tasks without the risk of developing recurrent acute coronary syndrome and creates conditions for patients to return to professional activity.

Keywords: bicycle ergometer anesthesia testing, level of physical performance, cardiac rehabilitation, six-minute walk test, exercise tolerance, cyclic aerobic training

■ ВВЕДЕНИЕ

Физическая активность – одна из главных составляющих реабилитационного процесса пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которая согласно национальным клиническим рекомендациям различных государств мира включает специальные средства: ЛФК, аэробную циклическую тренировку (дозированная ходьба, терренкур), специальную физическую тренировку (велотренировка) [1]. Объем, характер и безопасность физических тренировок для данного контингента могут быть определены по результатам нагрузочного тестирования, которое позволяет оценить результаты реваскуляризации миокарда, выявить скрытую коронарную недостаточность, определить функциональную реакцию и особенности восстановления при реабилитации, оценить толерантность к физической нагрузке, определить физическую работоспособность, гемодинамическую реакцию на нагрузку и реабилитационный потенциал пациентов. В последние годы возросло количество кардиохирургических вмешательств, направленных на восстановление кровоснабжения миокарда, следовательно, для таких пациентов нагрузочное тестирование приобретает особое значение, т. к. определяемая в ходе его толерантность к физическим нагрузкам позволяет прогнозировать реабилитационный потенциал, а значит, тестирование должно быть проведено в максимально ранние сроки. Однако функциональное и физическое состояние пациентов на раннем этапе восстановительного лечения в подавляющем большинстве случаев не позволяет им выполнить нагрузочное тестирование в полном объеме, что сохраняет актуальность поиска возможных безопасных и простых методов тестирования переносимости физических нагрузок [2]. Одним из таких методов может быть тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), до сих пор широко применяемая физиологичная, безопасная, простая в интерпретации нагрузочная проба, доступная для выполнения пациентами с разным функциональным статусом [3]. Данные, полученные в ходе ее выполнения, и последующий анализ дополнительно позволяют определить тактику расширения режима физической активности, т. е. разработать индивидуальную программу физической реабилитации. Следует учитывать,

что циклический вид физической аэробной активности, выполненный в регламенте кардиотренировки (достижение прироста ЧСС, близкой к субмаксимальной), является физической тренировкой [4]. Возникающая в ее процессе метаболическая адаптация миокарда к ишемии, развивающаяся после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения доставки кислорода тканям миокарда, будет приводить к повышению устойчивости мышцы сердца, а значит, ее выполнение через физиологические сдвиги будет способствовать развитию адаптации и повышению общей выносливости [5]. Следовательно, ТШХ может выступать в качестве метода подготовительного периода к нагрузочному тестированию [6, 7].

Еще одним важным аргументом в пользу необходимости проведения уже на ранних этапах медицинской реабилитации кардиотренировки, привития пациенту потребности в ежедневном выполнении различных видов физической активности является доказанное нормализующее действие физических упражнений на психологическое состояние пациентов после острого коронарного события и реваскуляризации миокарда [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать дифференцированный подход к нагрузочному тестированию и физической реабилитации пациентов после реваскуляризации миокарда на стационарном этапе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: было предпринято нерандомизированное проспективное контролируемое когортное клиническое исследование.

В исследовании, проводившемся на базе реабилитационного отделения (для пациентов с патологией сердца и сосудов) учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» в апреле – июне 2024 года, приняли участие 80 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 42 до 73 лет, в том числе 32 женщин (20%), средний возраст 65 лет, и 48 мужчин (80%), средний возраст – 62,3 года, проходивших восстановительное лечение после реваскуляризации миокарда. Пациенты были разделены на две группы: 60 человек – группа исследования, 20 человек – группа сравнения. По возрасту, длительности заболевания, срокам от момента оперативного вмешательства группы были сопоставимы.

При поступлении в реабилитационное кардиологическое отделение для определения уровня физической активности всем пациентам проводился тест шестиминутной ходьбы, на основании которого разрабатывались индивидуальный план и программа реабилитации (см. рисунок).

Реабилитационные мероприятия в исследуемой группе включали аудиовизуальную релаксацию, вертикализацию, лечебную физическую культуру, дыхательную гимнастику, циклические аэробные нагрузки (дозированная и оздоровительная ходьба). По мере улучшения функционального состояния пациентов проводилось велоэргометрическое тестирование и в комплекс реабилитационных мероприятий добавлялись механотерапия и велоэргометрические тренировки. Велоэргометрическое тестирование осуществлялось по стандартному протоколу со ступенчатым увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения клинических или электрокардиографических критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной

ФК 1; ФК 2 высокая толерантность к ФН	• ЛФК • нагрузочная ходьба • терренкур; велотренировка
ФК 3 средняя толерантность к ФН	• ЛФК • комплекс дыхательных упражнений • дозированная ходьба
ФК 4 низкая толерантность к ФН	• ЛФК • комплекс дыхательных упражнений

Содержание программы физической реабилитации у пациентов с различным уровнем физической работоспособности
Contents of the physical rehabilitation program for patients with different levels of physical performance

Вопросы Шкалы Лайкерта в оценке приверженности пациентов физической реабилитации
Likert scale questions in assessing patients’ adherence to physical rehabilitation

Вопросы	Варианты ответов / ранжирование
1. Регулярные физические упражнения способствуют восстановлению после операции?	Полностью согласен – 5 баллов. Согласен – 4 балла. Затрудняюсь ответить – 3 балла. Не согласен – 2 балла. Категорически не согласен – 1 балл
2. Ежедневная физическая активность предупреждает риски повторного инфаркта?	
3. Причиной повышения давления является дозированная физическая тренировка?	
4. Физическая активность способствует улучшению настроения?	
5. Причиной ишемической болезни сердца (инфаркта) является в том числе низкая физическая активность?	

частоты сердечных сокращений. В группе сравнения применялся классический протокол физической реабилитации. Для оценки психоэмоционального состояния использовалась Шкала депрессии Гамильтона (HDRS): «Пониженное настроение», для оценки приверженности пациентов физической реабилитации – Шкала Лайкерта (Likert Scale) (см. таблицу).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической картине заболевания у пациентов отмечались слабость, эмоциональная лабильность, чувство беспокойства, страха и ажитация перед выполнением тестирования, тахикардия, внезапное повышение артериального давления. Перед проведением ТШХ пациентам проводились сеансы аудиовизуальной релаксации. У 71% пациентов в группе исследования дистанция по ТШХ составила 158,0±1,8 м, в группе сравнения – 166,2±1,2 м. При оценке результатов теста шестиминутной ходьбы после выполнения реабилитационных мероприятий в исследуемой группе дистанция составила 326,2±0,7 м, что позволило этим пациентам выполнить велоэргометрическое тестирование и, в зависимости от результатов, включить в программу реабилитации велоэргометрические тренировки. Согласно результатам

исследования, у 36 пациентов велоэргометрическое тестирование было завершено в связи с выполнением протокола исследования (достижение субмаксимальной ЧСС). У 24 пациентов отмечалась гипертензивная реакция, однако после синхронизации фаз дыхания и двигательного режима под руководством врача-реабилитолога АД снижалось и пациенты смогли завершить пробу с сомнительным результатом.

Следует отметить, что после выполнения индивидуально подобранной программы реабилитации у пациентов снижалась частота сердечных сокращений с $86,0 \pm 0,44$ до $78,8 \pm 0,37$ ($p < 0,001$) и диастолическое давление с $82,5 \pm 1,06$ мм рт. ст. до $78,0 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,002$). Снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение артериального давления свидетельствуют о том, что циклическая аэробная нагрузка способствует установлению более экономного режима работы, повышает функциональные резервы сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с низким уровнем физической работоспособности продолжали выполнять разработанный индивидуальный протокол физической реабилитации без включения велоэргометрических тренировок. Низкий уровень физической работоспособности пациентов и рекомендованный в связи с этим классический протокол физической реабилитации (ФР) не содержал циклической аэробной тренировки, а нагрузочная ходьба, рекомендованная в малом объеме, не могла вызвать физиологических сдвигов и, соответственно, сформировать адаптацию к физической нагрузке.

После курса реабилитационных мероприятий у пациентов в исследуемой группе возросла толерантность к физической нагрузке, показатель PWC_{170} увеличился с $443,7 \pm 27,9$ кгм/мин до $546,1 \pm 30,2$ кгм/мин ($p < 0,02$). В группе сравнения эти показатели остались практически на исходном уровне. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности функционирования аэробного энергообеспечения физической работы у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Эмоциональная лабильность, чувство тревоги и страха, ажитация, плаксивость, нарушение сна объяснимы тяжелым состоянием пациентов, что в еще большей степени указывает на необходимость дифференцированного подхода в выборе средств физической активности.

Следует отметить, что у пациентов исследуемой группы значительно улучшилось психоэмоциональное состояние, что подтверждалось данными Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS): «Пониженное настроение» – снижение с 3 до 1 балла. Эмоциональная лабильность снизилась, чувство тревоги и страха исчезло. Все пациенты отметили улучшение самочувствия, нормализацию сна, повысились активность и настроение. При оценке приверженности пациентов физической реабилитации (Шкала Лайкерта) обнаружено, что привержены и намерены в дальнейшем сохранять рекомендованную программу физической реабилитации 82,7% пациентов; 11,6% опрошенных не уверены, что у них получится соблюдать рекомендации в домашних условиях; 5,7% имели низкий уровень мотивации, скептически относились к средствам физической реабилитации и больше верили в лекарственную терапию.

Детальный анализ данных теста шестиминутной ходьбы с учетом соматического статуса, риска возможных осложнений и добросовестное выполнение схемы дозированной физической кардиотренировки пациентом позволяют избрать протокол и оптимальный вариант проведения велоэргометрической пробы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированный подход к нагрузочному тестированию и физической реабилитации пациентов после реваскуляризации миокарда на стационарном этапе позволяет не только повысить функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, но и выбрать оптимальную физическую нагрузку для продолжения активных реабилитационных мероприятий.

Включение в программу реабилитационных мероприятий на стационарном этапе различных видов аэробной циклической нагрузки позволяет создать условия для продолжения активных физических тренировок пациентов после реваскуляризации миокарда, что в конечном итоге улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Дифференцированный подбор средств решает задачи этапов реабилитационного процесса, позволяет выполнять бытовые нагрузки без риска развития повторного острого коронарного синдрома и создает условия возвращения пациентов к профессиональной деятельности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pomeshkina S., Loktionova E., Kasparov E., Bezzubova V., Shibanova I., Barbarash O. Comparative analysis of the effectiveness of controlled and home physical training in the outpatient stage of rehabilitation after coronary bypass surgery. *Original research. Cardiovascular therapy and prevention*. 2022. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/>
2. Lyapina I., Argunova YU., SHaleva V., Dren' E., Pomeshkina S., Barbarash O. Dynamics of quality of life, anxiety and depression levels against the background of early physical rehabilitation of patients after surgical correction of acquired mitral valve defect: a clinical prospective randomized study. *CardioSomatics*. 2023;14(1):5–15. doi: 10.17816/CS230840
3. Bubnova M., Persiyanova-Dubrova A. The use of a six-minute walking test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(4):2561. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2561
4. Matveeva I., Bubnova M., Aronov D., Persiyanova-Dubrova A., Poddubskaya E. Effects of the home training program in patients who have undergone acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention, with long-term follow-up: a prospective observational study. *Cardiosomatics*. 2023;14(3):155–165. doi: <https://doi.org/10.17816/CS545215>
5. Argunova YU., Pomeshkina S., Inozemceva A. Possibilities of physical training as a factor of ischemic preconditioning before performing coronary bypass surgery (literature review). *CardioSomatics*. 2022;14(1):5–15. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-166-174
6. Bokeriya L., Aronov D. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3–4):5–71.
7. Argunova YU., Pomeshkina S., Inozemceva A., Mos'kin M., Barbarash O. Clinical efficacy of rehabilitation in patients undergoing coronary bypass surgery. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2018;7(45):15–23. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-45-15-23
8. Lapanov P. Comparative assessment of the impact of physical and psycho-emotional stress on the cardiovascular system. *Bulletin of VSU*. 2019;18(2):81–87.



Основина И.П.✉, Довгальок Ю.В., Чистякова Ю.В.

Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Особенности ведения реабилитационного процесса в амбулаторной кардиореабилитации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания для ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации SLFW-2024-0022, № 124031100012-3).

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: iosnovina@mail.ru

Резюме

Амбулаторная реабилитация – важный этап восстановления кардиологических пациентов. Необходимость проведения длительной контролируемой реабилитации подтверждена результатами проспективных и ретроспективных когортных исследований. Организация амбулаторного этапа имеет ряд особенностей, к которым относят корректную маршрутизацию, формирование мультидисциплинарной программы реабилитации при обязательном отслеживании динамики реабилитационного статуса, тщательном контроле за показателями гемодинамики, самочувствия. Для обеспечения пролонгированной реабилитации кардиологических пациентов рекомендовано активно внедрять дистанционные технологии, повышающие эффективность и безопасность применяемых вмешательств.

Ключевые слова: кардиореабилитация, реабилитационная маршрутизация, телемедицинские технологии, пролонгированный контроль, физические тренировки, аэробные упражнения

Osnovina I.✉, Dovgalyuk Yu., Chistyakova Yu.
Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

Features of the Rehabilitation Process in Outpatient Cardiac Rehabilitation

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding: the study was performed within the framework of the state assignment for FGBOU VO Ivanovo State Medical University "Remote cardiac monitoring in medical rehabilitation" (SLFW-2024-0022), state registration number in EGISU NIOCTR 124031100012-3.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: iosnovina@mail.ru

Abstract

Outpatient rehabilitation is an important stage in the recovery of cardiac patients. The need for long-term controlled rehabilitation has been confirmed by the results of prospective and retrospective cohort studies. The organization of the outpatient stage has a number of features, which include correct routing, the formation of a multidisciplinary rehabilitation program with mandatory monitoring of the dynamics of rehabilitation status, careful monitoring of hemodynamic parameters, well-being. To ensure prolonged rehabilitation of cardiac patients, it is recommended to actively introduce remote technologies that increase the effectiveness and safety of the interventions.

Keywords: cardiac rehabilitation, rehabilitation routing, telemedicine technologies, prolonged monitoring, physical training, aerobic exercises

■ ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является одним из лидеров по заболеваемости, инвалидизации и смертности населения практически во всех странах мира. Несмотря на значительные успехи в лечении, профилактике и реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после перенесенного острого коронарного синдрома и кардиохирургических вмешательств, идет активный поиск новых, более совершенных подходов и организации непрерывной персонифицированной реабилитационной помощи [1]. Кардиологическая реабилитация – это прежде всего процесс, целостный комплекс мероприятий, проводимых под медицинским руководством, направленный на восстановление физического, психологического и социального статуса пациентов с хроническими и/или перенесенными острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, кардиохирургическими вмешательствами. Кроме того, кардиореабилитация тесно связана с вторичной профилактикой и должна обеспечить снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий, а также уменьшение вероятности ухудшения функционального состояния гемодинамики [2, с. 11].

По мнению кардиологов, экспертов по сосудистой патологии, пролонгированная реабилитация при отсутствии противопоказаний необходима абсолютному большинству пациентов. Однако это положение в практической медицине даже развитых

стран часто используется неэффективно в силу объективных и субъективных обстоятельств. Так, причинами низкой степени участия пациентов в физической реабилитации названы недостаточный уровень осведомленности и убежденности врачей в необходимости реабилитационных программ, отсутствие готовности и знаний врача об интенсификации физической терапии, опасения появления осложнений, что ведет к ухудшению комплаентности пациентов и отказу от эффективных реабилитационных программ. Реабилитационные мероприятия назначались врачами лишь 50,7% кардиологических пациентов, при этом фактическая реализация назначений фиксировалась лишь у 17,7% пациентов. Известно, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни пациентов, нежеланию возвращаться к труду и, соответственно, к высокому уровню инвалидности. Все это несет за собой в медицинском, социальном и экономическом плане достаточно тяжелые последствия [3, с. 68].

Тем не менее кардиологов и терапевтов беспокоит вопрос: так ли нужна кардиореабилитация при применении современных подходов к лечению, при наличии доступных высокотехнологичных вмешательств, радикально решающих структурные проблемы с коронарными сосудами? Данное мнение характерно для врачей, воспринимających реабилитацию как некое «восстановительное лечение, долечивание», направленное на компенсацию утраченных физических функций, преимущественно на вторичную профилактику. Действительно, большинство пациентов, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которые не имеют выраженной коморбидной патологии, снижающей толерантность к физической нагрузке, а также явных препятствий для полного восстановления физической формы, с одной стороны, мало нуждаются в реабилитации: пациенты полностью себя обслуживают, совершают длительные прогулки, поднимаются по лестнице. С другой стороны, это люди с потенциально высоким и/или экстремально высоким риском развития новых сердечно-сосудистых осложнений и смерти, так как проведение оперативного вмешательства, пребывание даже в самом современном кардиологическом центре не снижает выраженность большинства факторов риска.

По данным исследования EUROASPIRE V, каждый пятый (18,5%) российский пациент с ИБС после перенесенных сосудистых катастроф продолжает курить, у каждого второго (48%) имеется низкий уровень физической активности, у 85,4% – избыточная масса тела, у 46% – ожирение, у 60,4% – абдоминальное ожирение, у 22% – сахарный диабет 2-го типа. Несмотря на наличие большого числа высокоэффективных гиполипидемических, антигипертензивных и противодиабетических препаратов, у 72,4% пациентов не достигается целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, у 36% – целевой уровень артериального давления, у 52,9% пациентов с СД отмечается ненадлежащий контроль уровня гликемии [3].

Окончательную точку в сомнениях специалистов, практикующих в области кардиологии, поставили публикации результатов первого крупного систематического обзора и метаанализа РКИ, ретроспективных и проспективных контролируемых когортных исследований с участием более 219 тыс. пациентов, перенесших ОКС или кардиохирургическое вмешательство (CROS-I и CROS-II, Cardiac Rehabilitation Outcome Study, 2018–2020). Проспективные контролируемые когортные исследования показали снижение риска общей смертности реабилитируемых групп пациентов

после ОКС на 63%, а ретроспективные контролируемые когортные исследования – на 36%, после АКШ – на 38% [4].

Кардиореабилитация включена в российские, европейские и американские национальные рекомендации по лечению и кардиоваскулярной профилактике как лечебное вмешательство, рекомендованное к применению с наивысшим уровнем доказательности – IA – при целом ряде состояний (в частности при перенесенном ИМ, кардиохирургических вмешательствах: ЧКВ, АКШ, а также стенокардии, периферическом атеросклерозе).

В настоящее время в России утвержден Порядок организации медицинской реабилитации взрослых в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 788н от 31.07.2020, идет активная работа по реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение». В Российской Федерации амбулаторная помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями осуществляется на 3-м этапе реабилитации. В 2023 г., по данным отчета главного внештатного специалиста по медицинской реабилитации Минздрава России д. м. н., проф. Г.Е. Ивановой, амбулаторную реабилитацию получили 795 622 пациента, по профилю «кардиология» 13 198 пациентов, что существенно меньше, чем количество реабилитируемых по другим профилям. Как следует из рис. 1, сложности в организации амбулаторной реабилитации кардиологических пациентов связаны с как с общими особенностями оказания медицинской помощи на территории Российской Федерации (большая протяженность территории, низкая плотность населения, дефицит кадров), так и с особенностями организации третьего этапа именно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (длительный период реабилитации, необходимость динамического наблюдения за гемодинамикой, контроль мероприятий по вторичной профилактике, недостаточное количество кардиореабилитологов).



Согласно действующим нормативным положениям, третий этап медицинской реабилитации осуществляется при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и/или в условиях дневного стационара (амбулаторное отделение медицинской реабилитации, отделение медицинской реабилитации дневного стационара), а также амбулаторная реабилитация может осуществляться на дому или в дистанционном режиме. Общие подходы к организации амбулаторной реабилитации нормативно определены и едины для всех этапов и профилей:

- оценка реабилитационного статуса пациента и его динамики;
- установление реабилитационного диагноза, включающего характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ);
- оценка реабилитационного потенциала;
- формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий;
- оценка факторов риска проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;
- формирование и реализация индивидуального плана медицинской реабилитации (ИПМР);
- оценка эффективности реализованных реабилитационных мероприятий; составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего реабилитационный статус, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, итоги реализации ИПМР с описанием достигнутой динамики в состоянии пациента, оценку по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента.

Индивидуальная программа реабилитации (реабилитационный план) – комплекс индивидуализированных реабилитационных мероприятий, осуществляемый мультидисциплинарной реабилитационной командой (МДРК) и имеющий общую цель и согласованный по времени регламент реабилитационных интервенций (вмешательств).

Современная биопсихосоциальная парадигма реабилитации предполагает, что программа должна отвечать определенным правилам:

- быть проблемно-ориентированной (отвечать на запросы, отмеченные в реабилитационном диагнозе как проблемы нарушения функционирования и ограничения жизнедеятельности, выраженные в категориях МКФ);
- быть персонифицированной (адаптированной к индивидуальным особенностям и потребностям пациента);
- быть комплексной, включающей скоординированную работу различных специалистов МДРК с применением реабилитационных технологий.

Практика работы реабилитологов показала, что наиболее эффективным является построение данных программ по модульному принципу. Модульное планирование в реабилитации – это разделение общей задачи (восстановление здоровья, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни) на отдельные функционально законченные единицы (стандартные фрагменты). Пример такого плана, применяемого в амбулаторной кардиореабилитации, изложен на рис. 2.

Индивидуальная программа реабилитации кардиологического пациента должна включать ежедневные контролируемые аэробные тренировки с достижением

1	Выявление и коррекция факторов риска ССЗ
2	Физическая реабилитация 2.1 Групповые занятия ЛФК 2.2 Занятия на кардиотренажерах 2.3 Дозированная ходьба 2.4 Ходьба по лестнице
3	Блок информационной поддержки пациента
4	Психологический модуль реабилитации 4.1 Сеансы групповой психотерапии 4.2 Сеансы индивидуальной психотерапии
5	Блок медикаментозной терапии 5.1 β -блокаторы 5.2 иАПФ или БРА 5.3 Дезагреганты 5.4 Статины 5.5 Антикоагулянты по показаниям
6	Немедикаментозные методы реабилитации 6.1 Физиотерапия 6.2 Рефлексотерапия

Рис. 2. Основные модули программы 3-го этапа кардиореабилитации
Fig. 2. Main modules of the III stage of cardiac rehabilitation program

персонально подобранной тренировочной ЧСС (лечебная гимнастика, физические тренировки на кардиотренажерах, дозированная ходьба с индивидуально рассчитанным темпом); выявление и коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; информационное сопровождение в форме посещения пациентами «школ здоровья»; коррекцию психологических нарушений; медикаментозную терапию (двойная антиагрегантная терапия, статины, β -адреноблокаторы, по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики, по требованию – нитраты пролонгированного или короткого действия) [5, с. 40–72].

В настоящее время происходит цифровая трансформация здравоохранения. Развитие компьютерных и телекоммуникационных технологий, разработка и внедрение новых высокотехнологичных устройств являются основой современного быстро развивающегося направления медицинской науки – телемедицины.

Дистанционная медицинская реабилитация является одним из направлений телемедицины и представляет собой систему интерактивного реабилитационного процесса с использованием информационных и телекоммуникационных технологий, которые помогают восстанавливать здоровье, функциональное состояние и трудоспособность пациентов. Если принять во внимание географические и климатические факторы, а также высокую заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, становится очевидной актуальность создания и внедрения в России именно дистанционных систем, позволяющих осуществить проведение реабилитационных

программ с возможностью контроля их выполнения, мониторингирования состояния основных физиологических параметров жизнедеятельности. При соблюдении этих положений телереабилитация может стать эффективной дополнительной и/или альтернативной формой реабилитации наряду с обычными программами госпитальной и амбулаторной кардиореабилитации [6].

Попытки разработать программный продукт в области новых информационных технологий, дающих возможность реализации активной коммуникации между медицинским работником и пациентом в реабилитации, предприняты ООО Центр цифровых технологий «Степс Реабил» в 2018 г., когда была создана и введена в эксплуатацию платформа StepsReabil. Платформа состоит из 2 частей: видеотеки с более чем 3000 видеофайлов с упражнениями для коррекции нарушенных функций и программного обеспечения «Программа развития физической активности и улучшения функционального состояния Степс Реабил». Платформа успешно прошла апробацию и применяется в ведущих учреждениях Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФМБА России. В клиническом эксперименте по внедрению принимали участие клиника ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» Минздрава России и медицинский центр «Решма» ФМБА России, находящийся на территории Ивановской области.

Вместе с тем дистанционную форму реабилитации было необходимо дополнить технологией контроля основных показателей работы сердечно-сосудистой системы с возможностью отслеживания результатов физических тренировок в динамике. Использование дистанционно-контролируемых технологий в программах пролонгированной кардиореабилитации решает следующие задачи:

- увеличивает количество пациентов, участвующих в долгосрочных амбулаторных программах для достижения лучшей эффективности;
- увеличивает приверженность пациентов выполнению рекомендаций по различным направлениям программ реабилитации и вторичной профилактики;
- берет на себя функции управления тренировкой, контроля основных функций жизнедеятельности;
- снижает риски возникновения нежелательных эффектов при выполнении физических нагрузок;
- влияет на психологический эффект тренировок за счет функции «контроля» со стороны оборудования за интенсивностью нагрузок;
- позволяет объективно оценить состояние основных показателей гемодинамики пациента в динамике.

Одной из таких систем является оборудование, разработанное ООО «Нейрософт» для целей амбулаторной реабилитации, – система «Аккордикс». Как изображено на рис. 3, она состоит из следующих элементов:

- двухканального кардиорегистратора, который в процессе тренировки записывает данные ЭКГ, ЧСС, дыхания, а также темп движения и положение тела пациента;
- смартфона с установленным мобильным приложением. Пациент может видеть в приложении заранее созданный врачом курс своих тренировок с определенными параметрами. А еще оно напомнит о предстоящей тренировке. Данные обследований передаются по сети Интернет на удаленный сервер и сохраняются там;
- портала врача, содержащего базы данных пациентов и курсы тренировок.

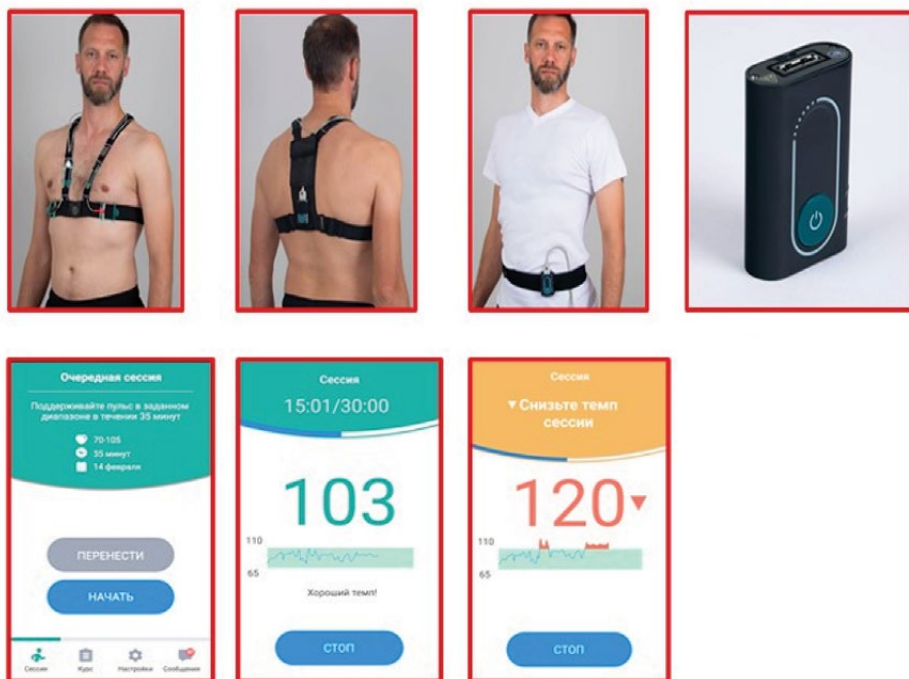


Рис. 3. Телемедицинская система для дистанционно-контролируемой реабилитации «Аккордикс»
Fig. 3. Telemedicine system for remotely controlled rehabilitation "Accordix"

В зависимости от целей врача и потребностей пациента возможны различные варианты использования системы «Аккордикс»:

1. Курс двигательной реабилитации, состоящий из серии кардиотренировок под контролем врача.
2. Телеметрия в реальном времени. Это идеальный способ оценки функционального состояния организма человека во время тренировки. Врач может наблюдать за тем, как меняются физиологические параметры в процессе нагрузки, и устанавливать пороговые значения для управления интенсивностью нагрузки в реальном времени. Такой подход дает возможность специалисту по физической реабилитации скорректировать тренировочный процесс для достижения лучшего результата при сохранении безопасности выполняемой нагрузки.

Использование дистанционного контроля наиболее перспективно при реабилитации на дому. Организационно процесс дистанционно-контролируемой реабилитации состоит из нескольких этапов (рис. 4):

1. В отделении реабилитации проводится отбор пациентов на основе оценки призерженности долгосрочным программам кардиореабилитации.
2. Осуществляется обучение пациента работе с порталом (программой) и оборудованием для контроля основных функциональных показателей. Под контролем специалистов с использованием оборудования проводится стартовое нагрузочное тестирование и составление курса реабилитации, прежде всего физических



Рис. 4. Организационная схема дистанционно-контролируемого сопровождения амбулаторной кардиореабилитации

Fig. 4. Organizational chart of remote-controlled maintenance of outpatient cardiac rehabilitation

нагрузок. В обязательном порядке оценивается степень освоения пациентом навыка работы с оборудованием, оговариваются режим связи, особенности дозирования физических нагрузок.

3. Пациент 3 раза в неделю проводит ЭКГ-контролируемые тренировки, результаты которых оперативно поступают на терминал врача-реабилитолога; программа предполагает также проведение контроля освоения образовательных программ, коррекцию медикаментозной терапии.

Перспектива внедрения дистанционных форм кардиореабилитации получила одобрение международных специалистов, включая Европейскую ассоциацию профилактической кардиологии (EAPC) [7].

Перспектива организации корректной и эффективной кардиореабилитации в амбулаторном звене требует решения не только медицинских, но и организационных задач. Один из аналитических инструментов стратегического планирования работы учреждений здравоохранения – это SWOT-анализ [8], являющийся универсальной методикой, позволяющей оценить в комплексе факторы, влияющие на внедрение медицинских проектов, например, таких как современная амбулаторная кардиореабилитация.

В условиях интенсивного развития данного направления, внедрения новых организационных форм и подходов применение данной маркетинговой методики позволяет не только осуществить анализ эффективности работы профильного направления, но и принимать обоснованные управленческие решения по вопросам тактического и стратегического планирования, управления качеством медицинской помощи. Нами при проведении исследования использованы метод экспертных оценок факторов, вошедших в SWOT-анализ, и разделение их на четыре категории: сильные стороны (strengths, S), слабые стороны (weaknesses, W), возможности (opportunities, O), угрозы (threats, T). Результаты были занесены в матрицу SWOT-анализа, представленную в таблице. Построение матрицы методически основано на аналитическом

SWOT-анализ возможностей и рисков амбулаторной кардиореабилитации
SWOT-analysis of the possibilities and risks of outpatient cardiac rehabilitation

	Возможности	Угрозы
	Политические Стратегия государства по развитию системы медицинской реабилитации в РФ. Наличие нормативных документов по медицинской реабилитации и государственных программ. Поддержка Министерства здравоохранения РФ, Союза реабилитологов России, руководителей регионального уровня	Наличие в нормативных документах достаточно жестких требований по лицензированию, оснащению, штатному составу и осуществлению контроля процесса реабилитации
	Профессиональные Доступность профессиональной подготовки медицинских кадров, работающих в системе реабилитации. Активное взаимодействие с сетью медицинских учреждений и реабилитационных центров различных уровней, специалистами-реабилитологами	Необходимость обучения кадрового состава МДРК до сентября 2025 г. Повышение квалификации и цифровой грамотности в связи с внедрением цифровых технологий
	Организационные Не требуются дополнительные помещения для организации реабилитационного процесса при наличии в структуре кабинетов ЛФК, физиотерапии, массажа, особенно при внедрении дистанционного процесса. Непрерывность и преемственность реабилитации кардиопациентов. Обеспечение регулярного контроля за эффективностью и безопасностью физических тренировок. Возможность проведения дистанционной кардиореабилитации. Возможность охватить реабилитацией большее число пациентов	Отсутствие специальных кабинетов для психологов, логопедов, проведения сложных реабилитационных вмешательств. Проблемы с организацией реабилитационной маршрутизации. Отсутствие объективного контроля (АД, ЧСС, ЭКГ, сатурации кислорода, переносимости нагрузок). Отсутствие практических навыков по работе с дистанционными технологиями. Низкий тариф ОМС, кадровые и технические возможности
Сильные стороны	Психологические Персонализация реабилитации, работа с коморбидной патологией. Отсутствие физического контакта в периоды инфекционных заболеваний и эпидемий. Пациент находится в комфортной домашней среде, отсутствует необходимость реадaptации, снижен стресс. Активное участие пациента, высокий уровень мотивации при проведении мероприятий по вторичной профилактике и физической реабилитации	Необходимость мультидисциплинарного участия в ведении пациентов специалистов разного профиля. Отсутствие непосредственной физической помощи врача и низкий уровень эмпатии. Нет контроля за показателями гемодинамики, переносимостью нагрузки. Низкий комплаенс и уровень мотивации пациентов и медицинских работников
Слабые стороны	Преодоление противоречий в нормативном регулировании работы реабилитационных учреждений, кадровом обеспечении, маршрутизации. Преодоление кадрового дефицита в реабилитационных учреждениях. Недостаточный уровень знаний врачей амбулаторных учреждений по функциональному тестированию кардиологических пациентов, назначению и контролю за физической активностью. Низкий уровень знаний по цифровым технологиям, телемедицине. Низкий уровень технического и программного обеспечения, недостаточное количество IT-специалистов в медицине. Низкий уровень информированности населения о возможностях проведения реабилитации после перенесенных ССЗ в амбулаторных условиях	Отсутствие четких критериев качества оказания помощи по медицинской реабилитации. Дефицит кадров в системе здравоохранения вообще, в реабилитации в частности. Высокий уровень требований к реабилитационным кадрам. Отсутствие назначений адекватной физической реабилитации в комплексных программах, приоритет медикаментозной профилактики. Реабилитологи недостаточно обучены работе в дистанционном формате. Низкий процент охвата кардиологических пациентов дистанционными формами реабилитации. Сбои в работе программного и технического обеспечения. Реабилитация заменяется назначением диеты, медикаментов и диспансерным посещением врача

сопоставлении пар признаков/факторов, которые позволяют найти решение вопросов: насколько сильные стороны позволяют реализовать имеющиеся возможности по рациональной организации амбулаторной помощи кардиологическим пациентам; насколько слабые стороны мешают этим возможностям, а также насколько сильные и слабые стороны способны создать сложности (угрозы) при осуществлении планируемых мероприятий. Данное исследование опиралось на опыт практической работы реабилитологов Ивановской области, а также экспертов Союза реабилитологов России, специалистов ФМБА России по формированию системы эффективной амбулаторной реабилитации для пациентов, перенесших ОКС и оперативные вмешательства на сердце.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амбулаторная реабилитация кардиологических пациентов – важнейший этап профильной медицинской реабилитации, осуществляемой в целях реализации базовых принципов преемственности и непрерывности. Необходимость проведения реабилитации в амбулаторных условиях обусловлена длительностью контролируемых реабилитационных мероприятий, что подтверждено результатами многочисленных исследований. Как правило, на данный этап направляются пациенты с оценкой по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 2–3 балла, но это не исключает работы с пациентами на дому и использования телемедицинских (дистанционных) технологий при оказании помощи пациентам с более выраженным ограничением функционирования и самообслуживания, наличием риска повторных сосудистых катастроф. Организация амбулаторного этапа имеет ряд особенностей, к которым следует отнести корректную организацию реабилитационной маршрутизации, проводимой при активном взаимодействии участковых/семейных врачей и реабилитологов.

Важным компонентом работы является отслеживание динамики реабилитационного статуса кардиологического пациента (мониторирование), тщательный контроль за показателями гемодинамики, самочувствия. Для обеспечения пролонгированной реабилитации рекомендовано активно внедрять дистанционные технологии, повышающие качество реабилитационной диагностики, ведения пациента, а также обеспечение эффективности и безопасности применяемых вмешательств. Проведение SWOT-анализа позволяет оценить потенциал медицинских учреждений и обосновать управленческие решения по улучшению работы амбулаторной реабилитационной службы, направленные на повышение качества оказания помощи по медицинской реабилитации, оптимизацию деятельности всей кардиологической службы при ведении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Misyura O., Shestakov V., Zobenko I. et al. Organizational basis of cardiorehabilitation. *Cardiosomatics*. 2018;9(4):11–16. doi: 10.26442/22217185.2018.4.000012 (in Russian)

3. Pogosova N., Oganov R., Boytsov S., Ausheva A., Sokolova O., Kursakov A. et al. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):67–78. (in Russian)
4. Salzwedel A., Jensen K., Rauch B., Doherty P., Metzendorf M-I., Hackbusch M. et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(16):1756–74. doi: 10.1177/2047487320905719
5. Aronov D., Bubnova M., Barbarash O., Doletsky A., Krasnitsky V., Lebedeva E., Lyamina N., Repin A., Svet A., Chumakova G. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. *CardioSomatika*. 2014;51:5–41. (in Russian)
6. Kamenskaya O., Loginova I., Klinkova A., Tarkova A., Naydenov R., Kretov E., Lomivorotov V. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3365. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3365 (in Russian)
7. Bailey J.E. et al. Early patient-centered outcomes research experience with the use of telehealth to address disparities: scoping review. *Journal of medical Internet research*. 2021;23(12):e28503.
8. Moroz I. The Application of Swot Analysis in a Healthcare Institution During the Implementation of Teleconsulting. *Health and Environmental Issues*. 2019;61(3):85–91. (in Russian)



Довгальук Ю.В.✉, Чистякова Ю.В., Основина И.П., Золотарева А.А.
Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Роль различных нагрузочных тестов в разработке программ физической реабилитации третьего этапа пациентов после острого инфаркта миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания для ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» – «Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации» (SLFW-2024-0022), номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР 124031100012-3.

Подана: 02.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: adm@ivgmu.ru

Резюме

Введение. Физические нагрузки – ключевой аспект кардиологической реабилитации. Общим требованием при проведении физических тренировок, обеспечивающим их безопасность и эффективность, является адекватность физических нагрузок функциональному состоянию пациента. Для объективной оценки толерантности к физической нагрузке у кардиологических пациентов проводятся тесты с субмаксимальной физической нагрузкой. Однако в связи с наличием противопоказаний к проведению данных тестов у ряда пациентов по-прежнему остается актуальным поиск более простых и доступных объективных инструментов оценки толерантности к физической нагрузке.

Цель. Провести сравнительный анализ результатов различных методов оценки толерантности к физической нагрузке (тест шестиминутной ходьбы, 1-минутный тест sit-to-stand, кардиопульмональный нагрузочный тест) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и поступивших на 3-й этап кардиореабилитации.

Материалы и методы. Выполнено контролируемое (сравнительное) проспективное нерандомизированное когортное клиническое исследование.

Всего было обследовано 30 пациентов в возрасте от 42 до 72 лет (медиана – 53 года), в том числе 5 женщин (16,7%) и 25 мужчин (83,3%), которые поступили из первичных сосудистых центров на 3-й этап кардиореабилитации в клинику Ивановского государственного медицинского университета в 2023–2024 гг.

Всем пациентам с целью определения толерантности к физической нагрузке проводился тест шестиминутной ходьбы, 1-минутный тест sit-to-stand, кардиопульмональный нагрузочный тест.

Результаты. Сравнительный анализ результатов физических тестов показал наибольший прирост ЧСС и САД в ответ на нагрузку при выполнении кардиопульмонального нагрузочного теста. При этом большинство пациентов субъективно оценивали нагрузку как более тяжелую в сравнении с другими тестами. Наименее выраженная реакция сердечно-сосудистой системы отмечалась при проведении теста шестиминутной ходьбы. В основном пациенты оценивали нагрузку как более

легкую по сравнению с кардиопульмональным нагрузочным тестом и 1-минутным тестом sit-to-stand. При сопоставлении результатов трех тестов было установлено, что пациенты с низким уровнем толерантности к физической нагрузке по данным кардиопульмонального нагрузочного теста, по сравнению с пациентами со средней и высокой толерантностью к физической нагрузке, выполняли меньшее количество циклов при 1-минутном тесте и проходили меньшую дистанцию по тесту шестиминутной ходьбы.

Заключение. Результаты кардиопульмонального нагрузочного теста были сопоставимы с результатами теста шестиминутной ходьбы и 1-минутного теста sit-to-stand, в связи с чем данные тесты могут использоваться в оценке толерантности к физической нагрузке у кардиологических пациентов как альтернатива тестам с субмаксимальной нагрузкой при наличии противопоказаний к их проведению. При этом 1-минутный тест sit-to-stand по степени выраженности реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку наиболее приближен к кардиопульмональному нагрузочному тесту.

Ключевые слова: физические нагрузки, кардиореабилитация, тесты с физической нагрузкой, тест шестиминутной ходьбы, 1-минутный тест sit-to-stand, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, толерантность к физической нагрузке

Dovgalyuk Yu.✉, Chistyakova Yu., Osnovina I., Zolotareva A.
Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

The Role of Various Stress Tests in the Development of Physical Rehabilitation Programs for Stage 3 Patients after Acute Myocardial Infarction

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding. The study was performed within the framework of the state assignment for FGBOU VO Ivanovo State Medical University «Remote cardiac monitoring in medical rehabilitation» (SLFW-2024-0022), state registration number in EGISU NIOCTR 124031100012-3.

Submitted: 02.09.2024

Accepted: 17.09.2024

Contacts: adm@ivgmu.ru

Abstract

Introduction. Physical activity is a key aspect of cardiac rehabilitation. The general requirement for physical training, ensuring their safety and effectiveness, is the adequacy of physical activity to the functional state of the patient. For an objective assessment of exercise tolerance in cardiac patients, tests with submaximal physical activity are performed. However, due to the presence of contraindications to these tests in a number of patients, it is still relevant to search for simpler and more accessible objective tools for assessing exercise tolerance.

Purpose. To conduct a comparative analysis of the results of various methods for assessing exercise tolerance (six-minute walk test, 1-minute "sit-to-stand" test, cardiopulmonary

exercise test) in patients who have suffered acute myocardial infarction, enrolled in the 3rd stage of cardiac rehabilitation.

Materials and methods. A controlled (comparative), prospective, non-randomized, cohort clinical trial was performed.

A total of 30 patients aged 42 to 72 years (median – 53 years) were examined, including 5 women (16.7%) and 25 men (83.3%) who were admitted from primary vascular centers to the third stage of cardiac rehabilitation at the clinic of Ivanovo State Medical University in 2023-2024. In order to determine exercise tolerance, all patients underwent a six-minute walking test, a 1-minute sit-to-stand test, and a cardiopulmonary exercise test.

Results. A comparative analysis of the results of physical tests showed the greatest increase in heart rate and SAD in response to stress when performing a cardiopulmonary stress test. At the same time, most patients subjectively assessed the load as heavier in comparison with other tests. The least pronounced reaction of the cardiovascular system was observed during the six-minute walk test. In general, patients assessed the load as lighter compared to the cardiopulmonary load test and the 1-minute sit-to-stand test. When comparing the results of three tests, it was found that patients with a low level of exercise tolerance according to the cardiopulmonary exercise test, compared with patients with medium and high exercise tolerance, performed fewer cycles with a 1-minute test and walked a shorter distance according to the six-minute walk test.

Conclusion. The results of the cardiopulmonary exercise test were comparable with the results of the six-minute walk test and the 1-minute sit-to-stand test, and therefore these tests can be used in assessing exercise tolerance in cardiac patients as an alternative to tests with submaximal load if there are contraindications to their conduct. At the same time, the 1-minute "sit-to-stand" test is closest to the cardiopulmonary stress test in terms of the severity of the reaction of the cardiovascular system to stress.

Keywords: exercise, cardiac rehabilitation, exercise tests, six-minute walk test, 1-minute sit-to-stand test, cardiopulmonary exercise testing, exercise tolerance

■ ВВЕДЕНИЕ

Физические нагрузки являются ключевым аспектом кардиореабилитации [1–8]. Они позволяют увеличить толерантность к физической нагрузке, повысить физическую работоспособность, улучшить метаболический статус и качество жизни пациента, вернуть его к трудовой деятельности, привычным бытовым нагрузкам и социальной активности.

При назначении физических тренировок кардиологическим пациентам для обеспечения их безопасности и эффективности важно точно определить переносимость физических нагрузок. Объективными и наиболее распространенными методами оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с сердечно-сосудистой патологией являются тесты с субмаксимальной нагрузкой – велоэргометрический и тредмил-тест.

Золотым стандартом оценки толерантности к физической нагрузке, позволяющим наиболее точно определить переносимость физической нагрузки, является

нагрузочное тестирование с газовым анализом выдыхаемого воздуха – кардиопульмональный нагрузочный тест. На сегодняшний день он предоставляет более точную диагностическую и прогностическую информацию о состоянии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем велоэргометрия и тредмил-тест [9, 10].

Однако в связи с наличием противопоказаний к проведению тестов с субмаксимальной нагрузкой у ряда пациентов по-прежнему остается актуальным вопрос поиска более простых и доступных объективных инструментов оценки толерантности к физической нагрузке.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ результатов различных методов оценки толерантности к физической нагрузке (тест шестиминутной ходьбы, 1-минутный тест sit-to-stand, кардиопульмональный нагрузочный тест) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и поступивших на 3-й этап кардиореабилитации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено контролируемое (сравнительное) проспективное нерандомизированное когортное клиническое исследование.

Всего было обследовано 30 пациентов в возрасте от 42 до 72 лет (медиана – 53 года), в том числе 5 женщин (16,7%) и 25 мужчин (83,3%), которые поступили из первичных сосудистых центров на третий этап кардиореабилитации в дневной стационар и отделение амбулаторной реабилитации клиники Ивановского государственного медицинского университета в 2023–2024 гг.

Среди обследуемых преобладали пациенты, перенесшие острый коронарный синдром с исходом в инфаркт миокарда с реваскуляризацией в остром периоде – 23 (76%), 2 пациента (7%) перенесли инфаркт миокарда без реваскуляризации, 5 (17%) – поступили на реабилитацию с нестабильной стенокардией с исходом в стенокардию напряжения II функционального класса, которым была проведена реваскуляризация в остром периоде.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов часто встречались гипертоническая болезнь 3-й стадии, сахарный диабет 2-го типа, ожирение 1-й степени, хронический гастродуоденит, эзофагит, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз вне обострения, реже – хронический пиелонефрит вне обострения, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, варикозная болезнь вен нижних конечностей (рис. 1).

Нормальную массу тела имели треть пациентов – 10 (33,3%). У каждого второго пациента выявлялась избыточная масса тела (15 (50%)), у каждого шестого – ожирение 1-й степени (5 (16,7%)). У 18 пациентов (60%) показатель окружности талии был выше нормы (у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см), что указывало на преимущественно абдоминальный тип распределения жировой массы.

Всем пациентам с целью определения толерантности к физической нагрузке (ТФН) проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Тест проводился по общепринятой методике в утренние часы, после легкого завтрака. Пациент по меньшей мере за 2 часа до проведения теста не курил, в течение 10 минут до начала тестирования находился в состоянии покоя [11, 12]. В ходе теста с 6-минутной ходьбой пациенту

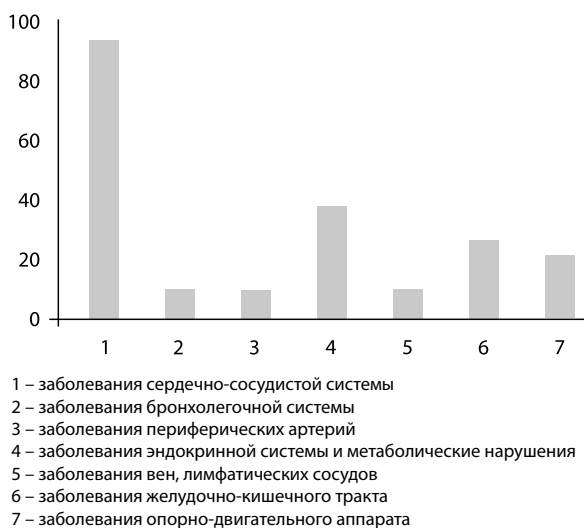


Рис. 1. Структура коморбидной патологии

Fig. 1. Structure of comorbid pathology

предлагалось ходить в течение 6 минут в максимально быстром и комфортном для него темпе.

Непосредственно перед тестом и сразу после его проведения у пациента определялись параметры частоты сердечных сокращений – ЧСС (уд/мин), артериального давления – АД (мм рт. ст.). После выполнения теста определялась пройденная за 6 минут дистанция (м), оценивалась субъективная переносимость физической нагрузки по шкале Борга (количество баллов).

Пациентам также выполнялся 1-минутный тест sit-to-stand. Данный тест легко воспроизводим, является мерой измерения мышечной силы и выносливости нижней части тела. Впервые в 2013 г. ученые Швейцарии опубликовали результаты обследования с использованием данного теста населения Швейцарии [13]. Тест выполнялся на стандартном стуле высотой от 44,5 до 48 см без подлокотников. В ходе проведения теста необходимо было в течение 60 секунд выполнить как можно больше циклов перехода из положения сидя в положение стоя в индивидуальном темпе без использования верхних конечностей. При этом вставание засчитывалось в случае, если нижние конечности были полностью выпрямлены, а положение сидя – в случае, если ягодицы коснулись стула. До и после проведения теста измерялось АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин). Подсчитывалось количество полностью завершенных циклов. Оценивалась переносимость нагрузки по шкале Борга.

Всем обследованным пациентам проводился кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [14] с определением следующих показателей: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), мощность нагрузки (М, Вт), общее время тестирования (сек.), потребление кислорода (VO_2 , мл/мин/кг) исходно, в точке аэробного порога (АП) и при пороговой нагрузке. В качестве нагружаемого средства использовался велоэргометр.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных было использовано программное обеспечение Statistica – версия 12 (Statsoft Inc, США). Все непрерывные переменные описывались как медианы и межквартильные диапазоны (Ме [25%–75%]). Достоверность межгрупповых различий показателей оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования поступившие на реабилитацию пациенты при проведении 1-минутного теста sit-to-stand в среднем выполняли 31 цикл (табл. 1). При этом после выполнения нагрузки ЧСС в среднем увеличилась на 28%, прирост систолического артериального давления (САД) составил 15%, а диастолического артериального давления (ДАД) – 10%. Переносимость по шкале Борга большинство пациентов оценили от 12 до 14 баллов, 2 пациента (7%) отметили переносимость физической нагрузки 15–16 баллов, оценив ее как «трудную/тяжелую». У всех этих пациентов была выявлена низкая толерантность к физической нагрузке. У одного из них был ранее диагностирован деформирующий остеоартроз коленных суставов 1–2-й стадии вне обострения.

При выполнении теста шестиминутной ходьбы средняя дистанция составила 417,5 м. В среднем прирост ЧСС составил 11%, САД – 8%, ДАД – 8%. Все пациенты оценили физическую нагрузку по шкале Борга от 11 до 13 баллов (табл. 2).

В целом нагрузка при проведении ТШХ, по сравнению с 1-минутным тестом sit-to-stand, переносилась пациентами легче, на что указывает реакция АД и ЧСС и количество баллов по шкале Борга. Полученные результаты можно объяснить тем, что тест шестиминутной ходьбы по характеру нагрузки больше приближен к повседневной деятельности.

Анализ параметров кардиопульмонального нагрузочного теста свидетельствует о том, что в среднем пациенты выполняли около 60% нагрузки относительно должных значений. По результатам данного теста более половины пациентов – 18 (60%) – показывали средний уровень толерантности к физической нагрузке (табл. 3).

Таблица 1
Показатели 1-минутного теста sit-to-stand при поступлении на кардиореабилитацию, медиана [25%; 75%]

Table 1
Performance on the 1-minute sit-to-stand test at admission to cardiac rehabilitation, median [25%; 75%]

Показатели	Единицы измерения	Результаты
До пробы		
САД	мм рт. ст.	128,0 [126,0; 130,0]
ДАД	мм рт. ст.	80,0 [76,0; 85,0]
ЧСС	уд/мин	69,0 [62,0; 83,0]
После пробы		
САД	мм рт. ст.	147,0 [135,0; 165,0]
ДАД	мм рт. ст.	85,0 [70,0; 87,0]
ЧСС	уд/мин	88,0 [78,0; 99,0]
Оценка по Боргу	6–20 баллов	13,0 [12,0; 14,0]
Количество выполненных циклов		31,0 [27,0; 39,0]

Таблица 2
Показатели теста шестиминутной ходьбы при поступлении на кардиореабилитацию, медиана [25%; 75%]
Table 2
Six-minute walk test scores at admission to cardiac rehabilitation, median [25%; 75%]

Показатели	Единицы измерения	Результаты
До пробы		
САД	мм рт. ст.	126,0 [104,0; 139,0]
ДАД	мм рт. ст.	80,0 [72,0; 82,0]
ЧСС	уд/мин	62,0 [50,0; 70,0]
После пробы		
САД	мм рт. ст.	136,0 [117,0; 155,0]
ДАД	мм рт. ст.	86,0 [83,0; 91,0]
ЧСС	уд/мин	69,0 [64,0; 78,0]
Оценка по Боргу	6–20 баллов	12,0 [12,0; 13,0]
Пройденная дистанция	м	417,5 [375,0; 450,0]

Таблица 3
Показатели КПНТ при поступлении на кардиореабилитацию, медиана [25%; 75%]
Table 3
Cardiopulmonary exercise test scores at admission to cardiac rehabilitation, median [25%; 75%]

Показатели	Единицы измерения	Результаты
ЧСС до нагрузки	уд/мин	71,0 [63,0; 78,0]
САД до нагрузки	мм рт. ст.	126,0 [111,0; 142,0]
ДАД до нагрузки	мм рт. ст.	85,0 [76,5; 90,5]
Пороговая мощность	Ватты (Вт)	106,0 [82,0; 124,0]
% от должной мощности	%	58,0 [48,0; 67,0]
Пороговая ЧСС	уд/мин	109,5 [98,0; 120,0]
% от должной ЧСС	%	67,0 [59,0; 77,0]
САД макс.	мм рт. ст.	167,5 [158,0; 194,0]
ДАД макс.	мм рт. ст.	90,0 [82,0; 96,0]
VO ₂ /кг макс.	метры	17,9 [13,7; 20,7]
VO ₂ /кг макс, % от должного значения	%	58,5 [49,0; 69,0]
АП	мл/кг/мин	13,0 [9,8; 14,6]
ЧСС при АП	уд/мин	96,0 [88,5; 106,0]
Выполненная нагрузка в метаболических единицах (ME)	Mets	4,8 [3,9; 5,6]
Оценка по Боргу	6–20 баллов	13,0 [12,0; 14,0]

Примечания: ЧСС до нагрузки – частота сердечных сокращений до нагрузки; САД до нагрузки – систолическое артериальное давление до нагрузки; ДАД до нагрузки – диастолическое артериальное давление до нагрузки; САД макс. – систолическое артериальное давление максимальное; ДАД макс. – диастолическое артериальное давление максимальное; VO₂/кг макс. – максимальное потребление кислорода на 1 кг массы тела.

Более трети пациентов – 10 (33,3%) – по результатам теста показали низкую толерантность к физической нагрузке, у 2 пациентов (6,7%) определялся ее высокий уровень (рис. 2). При проведении данного теста был отмечен наибольший прирост ЧСС и САД в ответ на нагрузку по сравнению с двумя предыдущими тестами (рис. 3). Так, в среднем прирост ЧСС составил 54%, САД – 33% и ДАД – 6%.

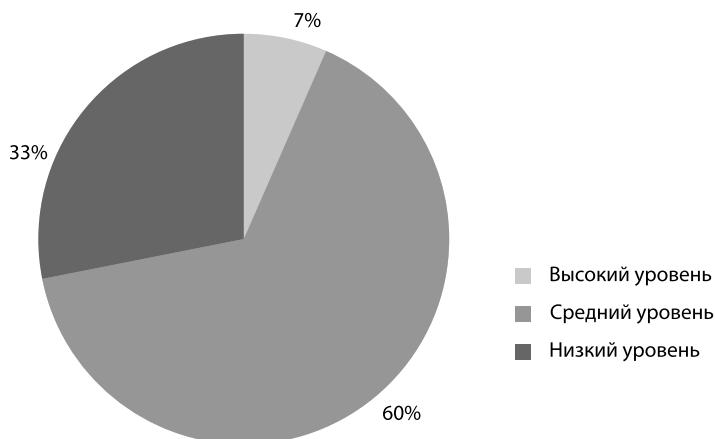


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню ТФН по результатам КПНТ (%)
Fig. 2. Distribution of patients by the level of tolerance to exercise according to the results of cardiopulmonary exercise test (%)

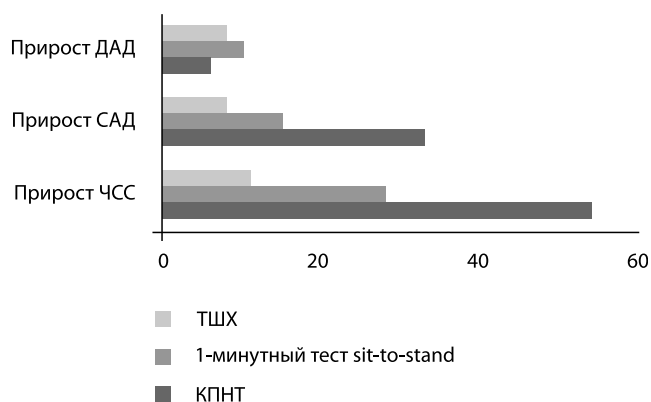


Рис. 3. Прирост ЧСС и АД при проведении разных нагрузочных тестов (%)
Fig. 3. Increase in heart rate and blood pressure during different stress tests (%)

Только 10% пациентов достигли субмаксимальной ЧСС. У остальных причинами прерывания теста были: боли и усталость в ногах, утомление, одышка, предельные цифры АД. При этом подавляющее большинство пациентов (90%) оценили нагрузку как «немного тяжело» и «довольно тяжело» (13–14 баллов по шкале Борга), 10% – как «трудная/тяжелая» и «очень тяжелая» (15–17 баллов по Боргу).

Сопоставление результатов трех нагрузочных тестов показало, что пациенты с низкой ТФН по данным КПНТ проходили дистанцию по ТШХ 400,0 [350,0; 476,0] м, что было достоверно ниже результатов обследуемых со средним и высоким уровнем ТФН: 462,5 [422,5; 548,0] м ($p < 0,05$). Данная закономерность была установлена

и в отношении результатов 1-минутного теста sit-to-stand: пациенты с низкой ТФН по данным КПНТ показали наименьший результат в сравнении с пациентами со средней и высокой ТФН (27,0 [22,0; 28,0] и 33,5 [27,5; 38,0] циклов соответственно, $p < 0,05$).

С учетом уровня толерантности к физической нагрузке для каждого пациента была разработана индивидуальная программа физических нагрузок [15–20], которая включала ежедневные ЧСС-контролируемые физические тренировки с достижением персонально рассчитанной по формуле Карвонена ЧСС [21] и удержанием ее в заданном диапазоне в течение всей тренировки. Физические тренировки включали дозированную ходьбу и ходьбу по лестнице с индивидуально рассчитанным темпом по методике Д.М. Аронова [4] групповые занятия лечебной гимнастикой (ЛГ) 20–30 мин в день. Комплекс ЛГ подбирался с учетом ступени двигательной активности по Д.М. Аронову [4].

После ЛГ, которая являлась разминкой перед основной нагрузкой, проводились физические тренировки на тренажерах Kardiomed-700 (Германия): велоэргометре и тредмиле по стандартной методике до 30 мин в день. В начале курса реабилитации интенсивность нагрузки на тренажерах составляла 50–60% от пороговой мощности, установленной в ходе КПНТ. В процессе реабилитации в случае хорошей переносимости тренировок интенсивность нагрузки увеличивалась до 60–70%. У пациентов с низким уровнем толерантности к физической нагрузке тренировки проводились с нулевой нагрузкой, в режиме свободного выбора нагрузки.

В случае когда КПНТ не проводился, для оценки толерантности к физической нагрузке использовались результаты ТШХ. Данный тест является альтернативой тестам с субмаксимальной нагрузкой для пациентов с неполной или неэффективной реваскуляризацией миокарда и/или фракцией выброса ЛЖ $< 40\%$. На основании пройденной дистанции подбирался режим, виды и интенсивность физических нагрузок (рис. 4). У данных пациентов расчет максимальной ЧСС производился по формуле Танака [22].



Рис. 4. Подбор физических нагрузок у пациентов с ХСН с учетом пройденной дистанции по тесту 6-минутной ходьбы

Fig. 4. Selection of physical activity in patients with chronic heart failure taking into account the distance traveled in the 6-minute walk test

■ ВЫВОДЫ

1. Результаты, полученные при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста, были сопоставимы с результатами теста шестиминутной ходьбы и 1-минутного теста sit-to-stand: пациенты с низким уровнем толерантности к физической нагрузке по данным КПНТ, по сравнению с пациентами со средней и высокой толерантностью к физической нагрузке, выполняли меньшее количество циклов при 1-минутном тесте и проходили меньшую дистанцию по ТШХ.
2. Тест шестиминутной ходьбы и 1-минутный тест sit-to-stand могут использоваться в оценке толерантности к физической нагрузке как альтернатива тестам с субмаксимальной нагрузкой при наличии противопоказаний к их проведению, при этом 1-минутный тест sit-to-stand по степени выраженности реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку наиболее приближен к КПНТ.
3. Тест шестиминутной ходьбы и 1-минутный тест sit-to-stand как изолированно, так и совместно с КПНТ могут использоваться в оценке эффективности реабилитационных мероприятий у кардиологических пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shmonin A.A., et al. Pilot project «Development of the medical rehabilitation system in Russian federation (dome)»: preliminary results of implementation in the first and second stages. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2017;2(78):10–15. (in Russian)
2. Galtseva N.V. Rehabilitation in cardiology and cardiac surgery. *Clinician*. 2015;2:13–22. (in Russian)
3. Ivanova G.E., Trukhanov A.I. Global prospects for the development of medical rehabilitation. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2017;6(82):2–6. (in Russian)
4. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L., et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. *CardioSomatika*. 2014;51:5–41. (in Russian)
5. Arutyunov G.P., Rylova A.K., Kolesnikova E.A., et al. *Cardiac rehabilitation*. Moscow: MEDpress inform, 2013;336 p. (in Russian)
6. Makarov I.N. (ed.) *Rehabilitation in diseases of the cardiovascular system*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 314 p. (in Russian)
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
8. Timmis A., Townsend N., Gale C.P., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
9. Datta D., Normandin E., ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann. Thorac. Med*. 2015;10(2):77–86.
10. Myers J., Arena R., Cahalin L.P., et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Curr. Probl. Cardiol*. 2015;40(8):322–72.
11. Faggiano P., D'Aloia A., Gualeni A., et al. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J*. 1997;134:203–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70125-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70125-x).
12. Wu G., Sanderson B., Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J*. 2003;146(1):129–33. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00119.9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00119.9).
13. Strassmann A., Claudia S.-S., Lana K.D., et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *International Journal of Public Health*. 2013;63–68. <https://doi.org/10.1007/s00038-013-0504-z>.
14. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Gasendich E.S., Tov I.V. Modern view on cardiopulmonary stress testing (review of EACPR/AHA recommendations, 2016). *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(1):5–14. (in Russian)
15. Schuler G., Adams V., Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:1790–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz111>.
16. Gilmudinova L.T., Galimulina E.N., Bagautdinov A.A., et al. Effectiveness of physical rehabilitation of patients after coronary artery stenting in sanatorium conditions. *Spa Medicine*. 2020;2:14–21. (in Russian)
17. Baklushin A.E., Mishina I.E., Romanchuk S.V., et al. Contents and first results of rehabilitation of cardiac patients in the clinic. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2014;6:43–46. (in Russian)
18. Ivanova G.E., Aronov D.M., Bubnova M.G., et al. Pilot project «Development of the medical rehabilitation system in the Russian Federation». Systems for monitoring and monitoring the effectiveness of medical rehabilitation in acute myocardial infarction. *Bulletin of Ivanovo Medical Academy*. 2016;21(1):15–18. (in Russian)
19. Dovgalyuk Y.V., Mishina I.E., Chistyakova Y.V. The dynamics of tolerance to physical activity in evaluating the effectiveness of programs of rehabilitation of patients with acute coronary syndrome at the outdoor stage. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2019;3(91):11–14. (in Russian)
20. Aronov D.M. (ed.) *Physical rehabilitation of elderly patients suffering from functional class II-IV heart failure. Manual for doctors*. Moscow: Medpraktika-M., 2005; 28 p. (in Russian)
21. Karvonen M.J., Kentala E., Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Bil Fenn*. 1957;35:307–315.
22. Tanaka H., Monahan K.D., Seals D.R. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001;37(1):153–6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).



Лукашов Р.И.✉, Гурина Н.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Эхинацеи пурпурной трава: выделение фракций биологически активных веществ при поэтапной обработке

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукашов Р.И. – выполнение экспериментальных работ, оформление результатов, написание текста рукописи; Гурина Н.С. – постановка цели работы, методическое руководство выполнением экспериментальной работы, обсуждение результатов.

Финансирование: работа выполнена в рамках задания 2.2.3 «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» в рамках государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)».

Подана: 02.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: r_lukashov@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка возможности получения отдельных фракций биологически активных веществ (каротиноидов, гидроксикоричных кислот, полисахаридов) путем поэтапной обработки эхинацеи пурпурной травы.

Материалы и методы. Выполняли трехэтапную обработку: обезжиривание гептаном (экстракция каротиноидов), водно-органическая (выделение гидроксикоричных кислот) и водная экстракция (осаждение полисахаридов). Количественное определение каротиноидов и гидроксикоричных кислот выполняли спектрофотометрическим методом, полисахаридных фракций – гравиметрическим. После отгонки гептана получен твердый маслянистый остаток, который растворяли в масле для получения масляного экстракта.

Результаты. Максимальное содержание каротиноидов отмечено в липофильных извлечениях, полученных при обезжиривании термически обработанного сырья. Содержание каротиноидов в масляных экстрактах сопоставимо с исходным. Обезжиривание гептаном увеличивает выход гидроксикоричных кислот на 43,6% при водно-органической экстракции. С введением новых этапов обработки суммарное содержание и содержание отдельных полисахаридных фракций снижается с повышением степени их чистоты. Соотношение полисахаридных фракций не изменяется при использовании всех примененных способов обработки.

Закключение. Поэтапная обработка эхинацеи пурпурной травы позволяет в одном технологическом цикле выделить три фракции (каротиноиды, гидроксикоричные кислоты, полисахариды). Метод рекомендовано использовать для получения лекарственных средств, обогащенных конкретной группой биологически активных веществ или с меньшим содержанием примесей.

Ключевые слова: поэтапная обработка, эхинацеи пурпурной трава, каротиноиды, гидроксикоричные кислоты, полисахариды, фракции биологически активных веществ



Lukashou R.✉, Gurina N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Purple Coneflower Herb: Stepwise Processing for Isolation of Biologically Active Substances Fractions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lukashou R. – conducted experiments, presented the results, and drafted the manuscript; Gurina N. – set the aim for the work, provided methodological guidance for the experiments, and participated in discussions of the results.

Financing: the work was carried out as part of Assignment No. 2.2.3 Production and Standardisation of Extracts with an Increased Content of Biologically Active Substances within the framework of State Research Programme No. 2 Chemical Processes, Reagents and Technologies, Bioregulators and Bioorganic Chemistry and Sub-programme No. 2.2 Synthesis and Targeted Modification of Bioprocess Regulators (Bioregulators).

Submitted: 02.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: r_lukashov@mail.ru

Abstract

Purpose. Evaluation of the possibility of obtaining individual fractions of biologically active substances (carotenoids, hydroxycinnamic acids, polysaccharides) by stepwise processing of purple coneflower herb.

Materials and methods. Three-stage processing was performed: defatting with heptane (extraction of carotenoids), water-organic (isolation of hydroxycinnamic acids) and water extraction (precipitation of polysaccharides). Quantitative determination of carotenoids and hydroxycinnamic acids was performed spectrophotometrically, polysaccharide fractions – gravimetrically. After distillation of heptane, a solid oily residue was obtained, which was dissolved in oil to obtain an oil extract.

Results. The maximum content of carotenoids was noted in lipophilic extracts obtained by defatting heat-treated medicinal plant raw materials. The content of carotenoids in oil extracts is comparable to the original. Defatting with heptane increases the yield of hydroxycinnamic acids by 43.6% during aqueous-organic extraction. With the introduction of new processing stages, the total content and the content of individual polysaccharide fractions decrease with an increase in their purity. The ratio of polysaccharide fractions does not change when using all the applied processing methods.

Conclusion. The stepwise processing of purple coneflower herb allows one to isolate three fractions (carotenoids, hydroxycinnamic acids, polysaccharides) in one technological cycle. The method is recommended for use in obtaining medicinal products enriched with a specific group of biologically active substances, or with a lower content of impurities.

Keywords: stepwise processing, purple coneflower herb, carotenoids, hydroxycinnamic acids, polysaccharides, fractions of biologically active substances

■ ВВЕДЕНИЕ

Трава эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench, Asteraceae Dumort.) относится к широко используемым видам лекарственного растительного сырья (ЛРС), на основе которого получают ряд лекарственных средств и биологически активных добавок к пище [1]. Основными показаниями к применению лекарственных

форм на основе эхинацеи являются кратковременная профилактика и лечение в составе комплексной терапии острых респираторных заболеваний (внутреннее применение) и лечение небольших поверхностных раневых повреждений (наружное применение). В доклинических исследованиях показано влияние на неспецифическую систему иммунитета (фагоцитоз макрофагами и активность естественных клеток-киллеров) [2, 3].

Эхинацея пурпурная в составе лекарственных средств популярна среди населения и находит клиническое применение. К основным показаниям к ее медицинскому применению в клинической практике относят при внутреннем применении профилактику и лечение (в составе комбинированной терапии) острых респираторных вирусных инфекций и острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечение (в составе комплексной терапии) инфекционных заболеваний дыхательного и мочевыводящего тракта; лечение инфекционно-воспалительных заболеваний носоглотки и ротовой полости, а также применение при язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки и хронических инфекционных патологиях рецидивирующего течения мочевыводящего тракта; при наружном – терапию небольших поверхностных ран.

Терапию ОРЗ целесообразно начинать при первых признаках заболевания при длительности применения более 10 дней. Наружно применяют в виде примочек и компрессов в изотоническом растворе натрия хлорида, срок наружного применения не должен превышать 7 дней.

Эхинацея может вызвать развитие аллергических реакций у пациентов с атопией, с предрасположенностью к аллергическим реакциям на растения семейства астровых.

Учитывая влияние эхинацеи на систему иммунитета, к противопоказаниям при ее медицинском применении можно отнести прогрессирующие системные и аутоиммунные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция или СПИД, рассеянный склероз, распространенный атеросклероз, раковые заболевания, саркоидоз, коллагенозы), патологию лейкоцитов, прием иммунодепрессантов и склонность к аллергическим реакциям.

При передозировке лекарственных препаратов эхинацеи симптомами являются тошнота, рвота, повышенная возбудимость и бессонница. При появлении этих симптомов прекращают прием лекарственного препарата. При острой передозировке вызывают рвоту и проводят промывание желудка. В случае применения настоев эхинацеи, которые содержат спирт этиловый, следует обращать на это внимание водителей автотранспортных средств и учитывать индивидуальную непереносимость [1–5].

Химический состав травы эхинацеи пурпурной хорошо изучен и представлен следующими группами биологически активных веществ (БАВ): гидрофильные вещества (сахара и полисахариды (до 5,9%), фенольные соединения (ФС) (флавоноиды (в т. ч. антоцианины), фенольные кислоты, эхинакозиды, дубильные вещества), белки, гликопротеины, бетаин, алкалоиды пирролизидинового типа (примерно 0,006%), органические кислоты, аскорбиновая кислота) и липофильные вещества (компоненты эфирного масла (в т. ч. полиацетилены) менее 0,1%, эфиры сесквитерпеновых лактонов, сапонины, каротиноиды, алкиламиды ненасыщенных кислот 2,4-диенового типа, фитостеролы, жирные кислоты и их производные, смолистые вещества) [4].



К основным группам БАВ, проявляющим иммуномодулирующее, противовоспалительное и ранозаживляющее действие, относят полисахаридные фракции определенной молекулярной массы (гемицеллюлозы), гликопротеины специфической структуры (лектины), конъюгаты гидроксикоричных кислот (ГКК) с сахарами, винной, хинной кислотами, аскорбиновую кислоту, алкиламидами ненасыщенных кислот и сапонины. При этом суммарные извлечения из эхинацеи, содержащие от 15% до 29% экстрактивных веществ, проявляют более выраженный фармакологический эффект, чем отдельные компоненты [5].

Водой из эхинацеи пурпурной извлекают водорастворимые фракции полисахаридов [6], водно-солевыми растворами – лектины [7, 8], водно-этанольными растворами – конъюгаты ГКК и алкиламидами [9, 10], однако алкиламидами в траве накапливаются в незначительном количестве (от 0,001% до 0,03%) по сравнению с корнями [11, 12]. При этом сложно судить о роли алкиламидов в реализации фармакологического действия, т. к. данная группа БАВ метаболизируется в печени путем микросомального окисления [13]. Поэтому в водно-этанольных извлечениях из травы эхинацеи пурпурной основной группой действующих веществ можно считать ГКК и их производные.

Из эхинацеи пурпурной выделены моносахариды (арабиноза, галактоза, глюкоза, ксилоза, манноза, рамноза, фруктоза, пентозаны), олигосахариды (сахароза) и полисахариды (крахмал, целлюлоза, гемицеллюлоза, инулин, пектин) [4]. Большинство полисахаридов обладают выраженной иммуностимулирующей активностью [14–17].

В дозах 5, 40 и 120 мкг/кг/день цикориевая кислота оказывает иммуномодулирующее действие путем увеличения фагоцитарного индекса альвеолярных макрофагов крыс, усиления индуцированной липополисахаридом выработки фактора некроза опухолей α (ФНО- α), γ -интерферона (γ -ИФ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) *in vitro* [18], стимулирует фагоцитоз *in vitro* и *in vivo* [19, 20], инактивирует гиалуронидазу, защищает коллаген III типа от деградации [21] и проявляет противовирусное в отношении вируса везикулярного стоматита и антиоксидантное действие [22].

Кофейная кислота проявляет иммуномодулирующие свойства, установленные в реакции бласттрансформации лимфоцитов человека *in vitro* в отсутствие митогена и с добавлением фитогемагглютина [23]. Хлорогеновая, галловая, эллаговая, кофейная, протокатеховая и салициловая кислоты стимулируют образование иммуноглобулинов класса G. Кофейная, хлорогеновая, изохлорогеновая и феруловая кислоты ингибируют активацию системы комплемента по классическому пути, а хлорогеновая и изохлорогеновая – дополнительно по альтернативному пути [24].

Каротиноиды обладают антиоксидантными, иммуномодулирующими, антиканцерогенными, антимуtagenными, антитоксическими свойствами [25–27].

Таким образом, действующим началом в эхинацее является не одна определенная группа БАВ, а несколько (в частности, каротиноиды, ГКК и полисахариды), что необходимо учитывать при получении лекарственных средств. Рациональным вариантом является получение отдельных фракций указанных групп БАВ при поэтапной обработке. При этом на каждом этапе такой обработки будет получена фракция с определенным видом фармакологической активности, что увеличит целевой подход к получению готовых продуктов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка возможности получения отдельных фракций БАВ (каротиноидов, ГKK, полисахаридов) путем поэтапной обработки эхинацеи пурпурной травы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись промышленные серии эхинацеи пурпурной травы производства ООО «НПК Биотест» (Республика Беларусь).

Этапы обработки сырья. Первым этапом обработки являлось обезжиривание гептаном (х. ч., ОДО «ХимХром») эхинацеи пурпурной травы. В полученных после экстракции гептаном извлечениях определяли содержание суммы каротиноидов. Для оценки возможности использования этих извлечений как источников указанной группы БАВ провели удаление гептана путем отгонки при температуре его кипения (98 °C) в ротаторном испарителе RV 3 есо с баней НВ есо (IKA) и повторное определение каротиноидов, также установили их содержание в твердом маслянистом остатке – плотной массе зеленого цвета с каплями жирного масла.

Для оценки возможности получения из данного остатка масляных экстрактов вводили масло подсолнечное в объеме, эквивалентном первоначальному объему вытяжки, и контролировали полноту растворения визуально и путем определения содержания каротиноидов. Процесс растворения проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. при механическом перемешивании на орбитальном шейкере KS 130 basic Package (IKA) при 240 об/мин.

Дополнительно до и после отгонки гептана проводили определение каротиноидов после различной предобработки: а) обезжиривание с последующей термообработкой; б) термообработка с последующим обезжириванием; в) только термообработка. Термическую обработку проводили при помощи стерилизатора воздушно-го «Витязь» ГП 10-3 (ОАО «Витязь», Республика Беларусь). Определяли содержание каротиноидов при повторном (двукратном) обезжиривании для оценки полноты их извлечения.

Вторым этапом обработки являлась водно-органическая экстракция ГKK из обезжиренного гептаном сырья (далее – этап «удаление ГKK»).

На третьем этапе выполняли водную экстракцию в режиме отвара.

Определение БАВ. В водно-органическом извлечении из ЛРС без предварительной обработки и предварительно обезжиренного сырья определяли содержание ГKK и каротиноидов. В водном извлечении определяли содержание водорастворимых полисахаридов (ВПС), ГKK и каротиноидов. В шроте, оставшемся после определения ВПС, устанавливали содержание других полисахаридных (ПС) фракций (пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозы (ГЦ) А и Б) для предварительно не обработанного ЛРС, для ЛРС после удаления ГKK и после предварительного обезжиривания гептаном с последующим удалением ГKK.

Определение содержания суммы каротиноидов выполняли методом прямой спектрофотометрии при длине волны 442 нм [28] на спектрофотометре Solar серии RB2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Определение содержания ГKK проводили по методике частной фармакопейной статьи 07/2016:1823 «Эхинацеи пурпурной трава» [29].

Определение содержания ПС фракций проводили гравиметрически [30].



Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных»). Каждое испытание проводили три раза ($n=3$). Результаты представляли в виде $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, где $\bar{X}$ – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{x}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины. Значения статистически значимо различались при p -значении (p) $< 0,05$. Сравнение вели с сырьем, не подвергавшимся предварительной обработке.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены результаты определения каротиноидов, ГКК и ПС фракций эхинацеи пурпурной травы при поэтапной предварительной обработке.

Содержание ГКК больше для ЛРС, прошедшего предварительное обезжиривание гептаном, на 43,6% (отн.) ($p=0,017$) по сравнению с нативным сырьем (см. таблицу), что подтверждается спектрами поглощения в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях (рис. 1).

ГКК присутствовали во всех водных извлечениях, полученных из нативного и предварительно обработанного сырья (рис. 2). Наиболее богато ГКК водное извлечение из нативного сырья; после предварительного удаления ГКК и его сочетания с обезжириванием гептаном содержание снижалось в три и шесть раз соответственно.

Содержание каротиноидов, гидроксикоричных кислот и полисахаридных фракций эхинацеи пурпурной травы при поэтапной предварительной обработке
Carotenoids, hydroxycinnamic acids and polysaccharide fractions content of purple coneflower herb during stepwise pre-treatment

Исследуемый объект	Каротиноиды, %	Гидроксикоричные кислоты, %	Водорастворимые полисахариды, %	Пектиновые вещества, %	Сумма гемипеллюлоз А и Б, %
Нативное ЛРС					
Водное извлечение	не обнаружены	0,78±0,02	7,50±0,16	15,98±0,12	12,32±0,14
Надосадочная жидкость	–	0,71±0,01	–	–	–
Раствор водорастворимых полисахаридов	–	0,10±0,03	–	–	–
ЛРС после удаления ГКК					
Водно-органическое извлечение	не обнаружены	1,10±0,03	6,60±0,10	13,27±0,85	10,37±0,050
Водное извлечение	–	0,24±0,01	–	–	–
Надосадочная жидкость	–	0,19±0,02	–	–	–
Раствор водорастворимых полисахаридов	–	не обнаружены	–	–	–
ЛРС после предварительного обезжиривания гептаном и удаления ГКК					
Водно-органическое извлечение	не обнаружены	1,58±0,05	4,60±0,20	10,37±0,41	8,29±0,19
Водное извлечение	–	0,13±0,01	–	–	–
Надосадочная жидкость	–	не обнаружены	–	–	–
Раствор водорастворимых полисахаридов	–	–	–	–	–

Примечание: «–» – количественное определение для этих проб не проводили.

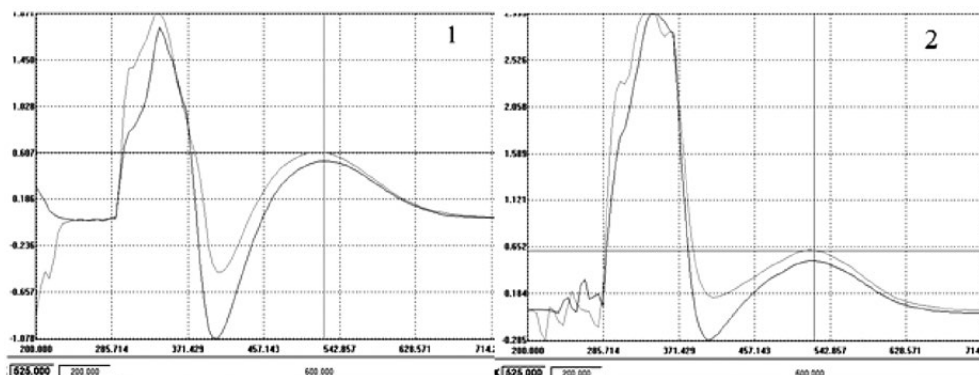


Рис. 1. Спектры поглощения, записанные при количественном определении гидроксикоричных кислот в водно-органическом извлечении из эхинацеи пурпурной травы; 1 – нативное сырье; 2 – сырье после предварительного обезжиривания гептаном
Fig. 1. Absorption spectra recorded during the quantification of hydroxycinnamic acids in extract of purple coneflower herb obtained using a water-organic solvent system: 1 – intact herbal drug; 2 – herbal after pre-extraction with heptane

ГКК определены в надосадочной жидкости для нативного сырья и ЛРС после удаления ГКК (рис. 2). Максимум поглощения при длине волны 525 нм, характерный для продукта химической реакции ГКК с реактивом Арнова, отсутствовал только в надосадочной жидкости после обезжиривания и удаления ГКК. При удалении ГКК содержание их в надосадочной жидкости снижалось в 3,7 раза по сравнению с нативным сырьем.

ГКК в растворе ВПС определены только для нативного сырья (рис. 2).

В спектрах всех растворов ВПС наблюдали максимумы поглощения при 285 и 325 нм, характерные для ФС, ароматических аминокислот или белков (рис. 3). Спектры поглощения растворов ВПС не соответствовали спектру кофейной кислоты,

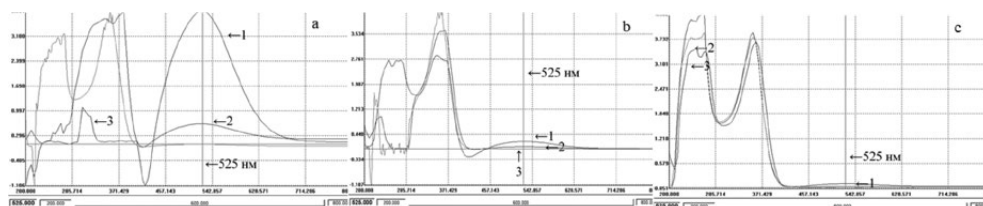


Рис. 2. Спектры поглощения, записанные при количественном определении гидроксикоричных кислот в: а – водном извлечении, б – надосадочной жидкости, с – растворе водорастворимых полисахаридов эхинацеи пурпурной травы; 1 – без предварительной обработки; 2 – после удаления гидроксикоричных кислот; 3 – после экстракции гептаном и удаления гидроксикоричных кислот

Fig. 2. Absorption spectra recorded during the quantification of hydroxycinnamic acids in: a – aqueous extract, b – supernatant fluid, c – water-soluble polysaccharide solution of purple coneflower herb; 1 – without pretreatment; 2 – after removal of hydroxycinnamic acids; 3 – after defatting with heptane and removal of hydroxycinnamic acids

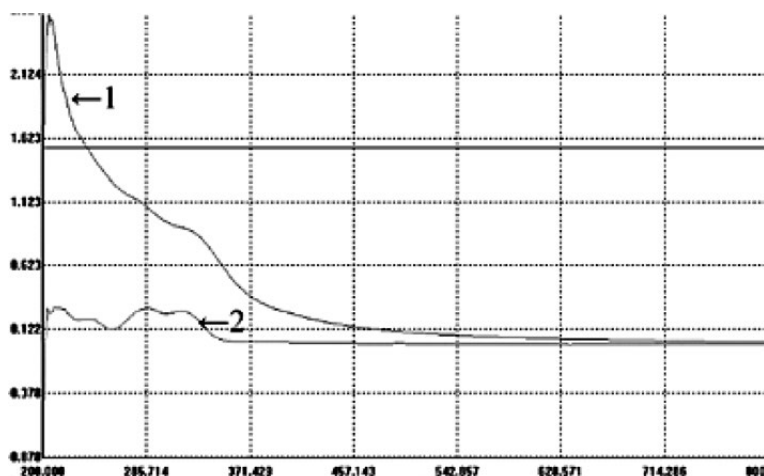


Рис. 3. Спектры поглощения: 1 – раствора водорастворимых полисахаридов из сырья после обезжиривания гептаном и удаления гидроксикоричных кислот; 2 – раствора кислоты кофейной
Fig. 3. Absorption spectra: 1 – solutions of water-soluble polysaccharides from purple coneflower herb after extraction with heptane and removal of hydroxycinnamic acids; 2 – caffeic acid solution

что говорило об удалении ГКК из осадка ВПС во время обезжиривания и водно-органической экстракции, однако не исключало абсорбцию на осадке других БАВ, поглощающих в УФ-области.

С увеличением этапов предварительной обработки содержание ГКК увеличивалось при водно-органической экстракции и снижалось при водной экстракции, в надосадочной жидкости и растворе ВПС, что указывало на повышение степени чистоты выделяемых ВПС. Это подтверждается тем, что с прибавлением этапа обработки ЛРС масса ВПС снижалась по сравнению с нативным сырьем на 13,3% (отн.) ($p=0,055$) и 63,0% (отн.) ($p=0,016$) при удалении ГКК и его комбинировании с обезжириванием гептаном соответственно.

На рис. 4 представлено содержание каротиноидов в липофильном извлечении до и после отгонки гептана и в маслянистых остатках, масляных остатках соответственно.

Термическая обработка позволила извлечь больше каротиноидов на 22,1% ($p=0,040$) в сравнении с обезжириванием. Обезжиривание и его комбинация в двух вариантах с термической обработкой не влияли на содержание каротиноидов ($p=0,39$). Отгонка гептана не влияла на содержание каротиноидов ($p=0,51$). Двукратное обезжиривание гептаном во всех изученных вариантах предобработки извлекало меньше каротиноидов в два раза и более по сравнению с однократным (рис. 4).

Наибольшее содержание каротиноидов в твердом маслянистом остатке и масляном экстракте отмечено при термической обработке: на 63,3% (отн.) ($p=0,038$) и 54,9% (отн.) ($p=0,029$) больше, чем при обезжиривании соответственно. Значимое на около 50% (отн.) ($p\approx 0,025$) снижение отмечено в остальных вариантах предобработки (рис. 4).

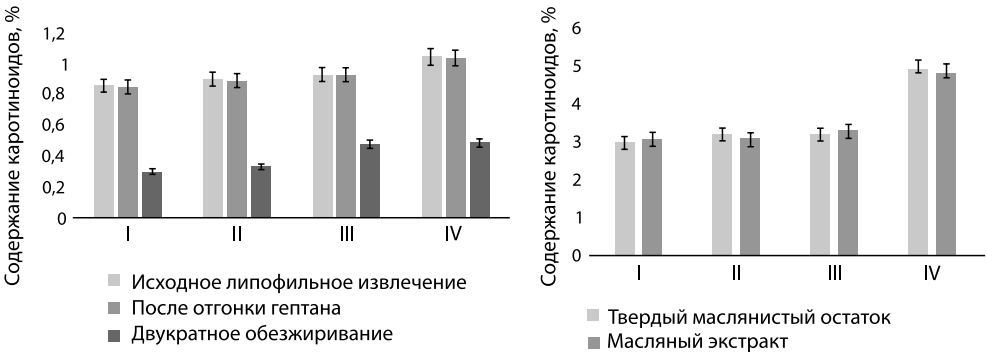


Рис. 4. Содержание каротиноидов в липофильном извлечении, твердых маслянистых остатках и масляных экстрактах. Предварительная обработка сырья: I – обезжиривание гептаном; II – обезжиривание гептаном, затем термическая обработка; III – термическая обработка, затем обезжиривание гептаном; IV – термическая обработка
Fig. 4. Content of carotenoids in lipophilic extract, solid oily residues and oil extracts. Herbal drug pretreatment: I – heptane defatting; II – heptane defatting followed by heating; III – heating followed by heptane defatting; IV – heating

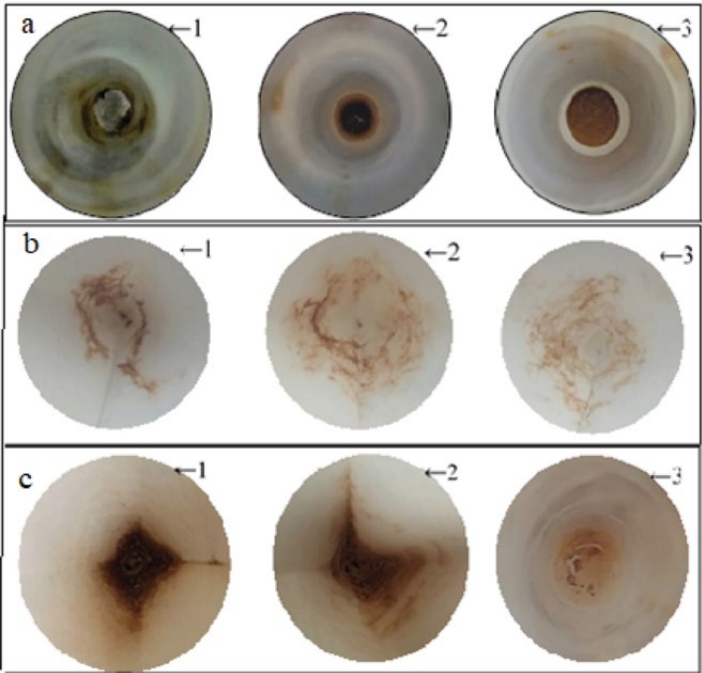


Рис. 5. Внешний вид образцов: а – водорастворимых полисахаридов, б – пектиновых веществ, с – гемицеллюлоз А и Б, выделенных из эхинацеи пурпурной травы; 1 – без предварительной обработки; 2 – после удаления гидроксикоричных кислот; 3 – после обезжиривания гептаном и удаления гидроксикоричных кислот
Fig. 5. Appearance of: a – water-soluble polysaccharides, b – pectic substance, c – hemicelluloses A and B samples isolated from purple coneflower herb; 1 – without pre-treatment; 2 – after removing hydroxycinnamic acids; 3 – after degfatting with heptane and removing hydroxycinnamic acids



Для ВПС, полученных из нативной эхинацеи пурпурной травы, характерно темно-коричневое окрашивание; для ВПС после удаления ГКК, обезжиривания и удаления ГКК характерны светло-коричневые цвета (рис. 5).

Окрашивание ПВ в зависимости от способа предобработки не различалось и было светло-коричневым (рис. 5). Содержание ПВ снижалось при удалении ГКК и его комбинировании с обезжириванием гептаном на 20,4% (отн.) ($p=0,048$) и 54,1% (отн.) ($p=0,029$) соответственно по сравнению с нативным сырьем.

В спектре поглощения раствора ПВ отмечены два максимума при длинах волн 285 и 325 нм (рис. 6), такие же максимумы выявлены у раствора ВПС (рис. 3).

Окрашивание суммы ГЦ А и Б из нативного сырья было темно-коричневым, с увеличением количества стадий предобработки наблюдали светло-коричневые цвета (рис. 5).

Содержание суммы ГЦ А и Б снижалось при удалении ГКК и его комбинировании с обезжириванием гептаном на 18,8% (отн.) ($p=0,035$) и 48,6% (отн.) ($p=0,024$) соответственно по сравнению с нативным сырьем.

Соотношение ПС фракций (ВПС : ПВ : сумма ГЦ А и Б) следующее:

- нативное ЛРС – 1,00 : 2,23 : 1,72 (суммарное содержание ПС фракций – $35,48 \pm 0,45\%$);
- ЛРС после удаления ГКК – 1,00 : 2,01 : 1,57 (суммарное содержание ПС фракций – $30,24 \pm 1,00\%$);
- ЛРС после обезжиривания и удаления ГКК – 1,00 : 2,25 : 1,80 (суммарное содержание ПС фракций – $26,26 \pm 1,30\%$).

Соотношение ПС фракций имеет схожий профиль при разных способах предобработки ($p=0,19$); наименьшее количество при любом способе обработки ЛРС характерно для фракции ВПС, наибольшее – для фракции ПВ.

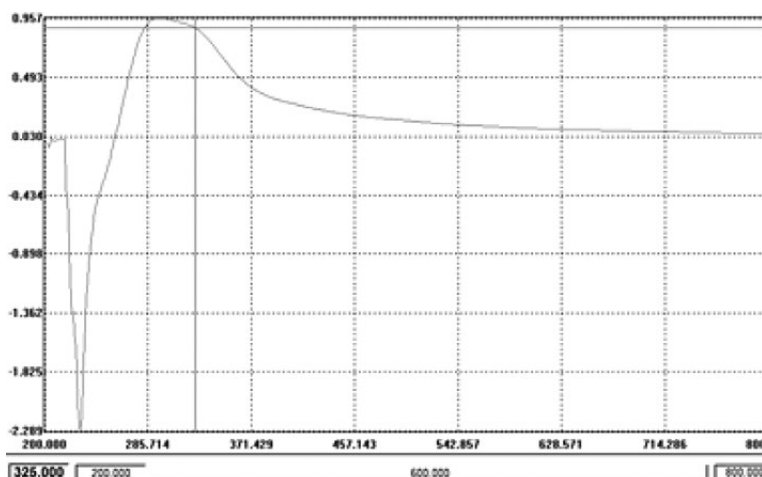


Рис. 6. Спектр поглощения пектиновых веществ из эхинацеи пурпурной травы после обезжиривания и удаления гидроксикоричных кислот

Fig. 6. Absorption spectrum of pectic substances from purple coneflower herb after defatting with heptane and removing hydroxycinnamic acids

Суммарное содержание ПС фракций снижалось при удалении ГKK и его комбинировании с обезжириванием гептаном на 17,3% (отн.) ($p=0,045$) и 35,1% (отн.) ($p=0,040$) соответственно по сравнению с нативным сырьем.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ поэтапной обработки эхинацеи пурпурной травы, позволяющий получить фракции, обогащенные конкретной группой БАВ. Предварительное обезжиривание гептаном позволяет по сравнению с нативным сырьем повысить выход ГKK на 43,6% при водно-органической экстракции (при водной экстракции в надосадочной жидкости и растворе водорастворимых полисахаридов ГKK практически не обнаруживаются), повышает чистоту выделенных полисахаридных фракций: водорастворимых полисахаридов на 63,0%, пектиновых веществ на 54,1% и гемицеллюлоз А и Б на 48,6%. Липофильные вытяжки могут быть использованы для получения масляных экстрактов, в которых содержание каротиноидов сопоставимо с исходным. Соотношение полисахаридных фракций не меняется при всех примененных способах обработки.

Таким образом, для повышения эффективности использования ЛРС и получения нескольких продуктов с разными фармакологическими свойствами можно предложить следующий способ поэтапной обработки эхинацеи пурпурной травы: обезжиривание сырья гептаном с получением липофильных извлечений, обогащенных каротиноидами; водно-органическая экстракция с получением извлечений, обогащенных ГKK, и водная экстракция, дающая возможность получить полисахариды высокой степени чистоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lukashou R., Veremchuk O., Moiseeva A. Overview of the market for herbal medicines based on plants of the genus Echinacea in the Republic of Belarus. *Journal of Pharmacy*. 2015;3(69):31–39. (in Russian)
2. Capasso F. *Phytotherapy. A Quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2003. 424 p.
3. State Register of Medicines of the Republic of Belarus [Internet]. Minsk: UP «Center for Expertise and Testing in Healthcare». 2024. Available at: <https://www.rceth.by> (in Russian)
4. Samorodov V., Pospelov S., Moiseeva G., Sereda A. Phytochemical composition of representatives of the genus Echinacea (Echinacea Moench.) and its pharmacological properties (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1996;4:245–51. (in Russian)
5. Wagner H. Leading structures of plant origin for drug development. *Journal of Ethnopharmacology*. 1993;38:105–12. Available at: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90004-o](https://doi.org/10.1016/0378-8741(93)90004-o)
6. Proksch A., Wagner H. Structural Analysis of a 4-O-Methylglucuronarabinoxylan with Immuno-Stimulating Activity from Echinacea purpurea. *Phytochemistry*. 1987;26:1989–93. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)81744-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81744-6)
7. Pospelov S. Lectins from representatives of the Echinacea genus (Echinacea Moench.). 1. Methodological aspects of activity assessment. *Chemistry of plant raw materials*. 2012;3:143–148. (in Russian)
8. Pogorelaja N. Lectins – biologically active substances of Echinacea purpurea. *Pharmazeutisches Journal*. 1997;4:80–3.
9. Bauer R., Remiger P., Wagner H. Echinacea – Vergleichende DC- und HPLC-Analyse der Herba-Drogen von Echinacea purpurea, E. pallida und E. angustifolia. *Deutsche Apotheker-Zeitung*. 1988;128:174–80.
10. Becker H., Hsieh W. Chicoree-Saure und deren Derivate aus Echinacea-Arten. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 1985;40:585–7.
11. Bauer R., Remiger P. TLC and HPLC analysis of alkalimides in Echinacea drugs. *Planta medica*. 1989;55:367–371. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-962030>
12. Bauer R. Standardisierung von Echinacea purpurea-Preßsaft auf Cichoriensiure und Alkamide. *Zeitschrift Phytotherapy*. 1997;18:270–276.
13. Matthias A., Gillam E.M.J., Penman K.G., Matovi N.J., Bone K.M., De Voss J.J., Lehmann R.P. Cytochrome P450 enzyme-mediated degradation of Echinacea alkylamides in human liver microsomes. *Chemico-Biological Interactions*. 2005;155:62–70. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.04.003>
14. Burick J. Medicinal properties of Echinacea. *Pharmacist*. 1998;4:12–15. (in Russian)
15. Razina T., Lopatina K., Zueva E., Gur'ev A., Krylova S., Amosova E. The influence of Echinacea purpurea L. tincture and its polysaccharide complex on the effectiveness of cytostatic therapy for transplantable tumors. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007;20(3):33–5. (in Russian)
16. Kucyk R., Zuzuk B., Rybak O. Immunocorrective and anti-inflammatory properties of biologically active substances of plants of the genus Echinacea Moench. *Pharmacist*. 1999;4:24–6. (in Russian)



17. Borsuk O., Masnaya N., Sherstoboev E., Isajkina N., Kalinkina G., Rejhart D. Study of the influence of herbal preparations on the development of the immune response. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;2(2):157–9. (in Russian)
18. Goel V., Chang C., Slama J.V., Barton R., Bauer R., Gahler R., Basu T.K. Alkylamides of Echinacea purpurea stimulate alveolar macrophage function in normal rats. *International Immunopharmacology*. 2002;2:381–7. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1567-5769\(01\)00163-1](https://doi.org/10.1016/s1567-5769(01)00163-1)
19. Bauer R. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität durch Echinacea-Extrakte. *Zeitschrift Phytotherapy*. 1988;10:43–48.
20. Facino R.M., Carini M., Aldini G., Marinello C., Arlandini E., Franzoi L., Colombo M., Pietta P., Mauri P. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from Echinacea angustifolia roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmaco*. 1993;48:1447–61.
21. Facino R.M., Carini M., Aldini G., Saibene L., Pietta P., Mauri P. Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: A potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta medica*. 1997;61:510–4. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-959359>
22. Wagner H. *Immunomodulatory Agents from Plants*. Basel: Springer, 1998; 365 p.
23. Lukashou R., Moiseev D., Stolyarova V., Makarenko M. Pharmacological activity of caffeic acid. *Bulletin of Pharmacy*. 2012;3(57):61–65. (in Russian)
24. Barcz E., Rogala E., Glinkowska G., Strzelecka H., Sikorska E., Sokolnicka I., Skopinska-Rozewska E. Immunosuppressive activity of plant extracts. IV. The effects of phenolic compounds of poplar leaves. *Herba Polonica*. 1998;44:45–51.
25. Sergeev A., Vakulova L., Shashkina M., Zhidkova T. Medical and biological aspects of carotenoids. *Questions of medical chemistry*. 1992;38(6):8–12. (in Russian)
26. Shashkina M., Shashkin P., Sergeev A. The role of carotenoids in the prevention of the most common diseases. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2010;9(2):77–86. (in Russian)
27. Shashkina M., Shashkin P., Sergeev A. Carotenoids as a basis for the creation of therapeutic and prophylactic agents. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2009;8(4):91–8. (in Russian)
28. Trineeva O., Slivkin A., Safonova E. Determination of hydroxycinnamic acids, carotenoids and chlorophyll in leaves of stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Chemistry of Plant Raw Material*. 2015;3:105–10. (in Russian)
29. *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: in 2 volumes. V. 2: Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials*. Molodechno: Pobeda, 2016; 1368 p. (in Russian)
30. Bubenchikov R. Phenolic compounds and polysaccharides of *Viola canina*. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2004;1:156–9. (in Russian)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

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

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подписанные подписи. Подписи должны быть переведены на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.