

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 2 / 2020



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА



14.01.09 Инфекционные
болезни

14.01.25 Пульмонология

14.01.04 Внутренние болезни

14.01.28 Гастроэнтерология

14.01.05 Кардиология

14.01.11 Нервные болезни

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



Нооцил[®]

Нейроны мозга под надежной защитой!

Цитиколин

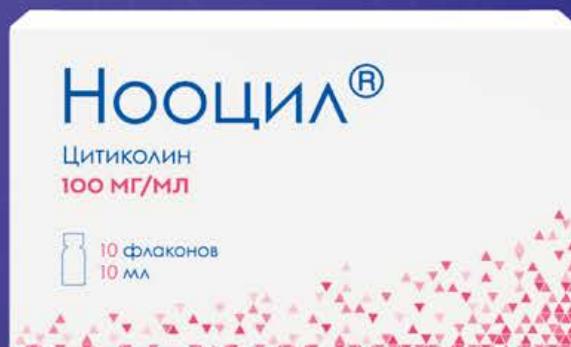
Раствор для приема внутрь
100 мг/мл, 10 мл

**Преимущества
индивидуальной упаковки:**

Удобство приема –
1 флакон на 1 применение

Точность дозирования

Возможность всегда
иметь препарат при себе



Серии журналов для специалистов
Серия «Современная поликлиника» (1)
№2 (416)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Сеница

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор серии «Современная поликлиника»
Н. В. Орлова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунев Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Строчков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Современная поликлиника»
И. В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправомерным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.

Reg. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 27 марта 2020 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 **Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус**
В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, А. Ю. Миронов
- 15 **Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт**
О. Д. Остроумова, И. А. Аляутдинова, Т. М. Остроумова, Е. Ю. Ебзеева, Е. Е. Павлеева
- 20 **Современные факторы риска и особенности терапии онихомикоза**
Л. Р. Сакания, А. Л. Пирюзян, И. М. Корсунская
- 24 **Новые подходы к ведению пациента с высоким суммарным риском (обзор рекомендаций 2019 года)**
Н. В. Орлова, Т. В. Пинчук, М. А. Лапершивили, С. В. Горяйнова
- 29 **Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов**
Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, А. Н. Пашков, Н. В. Страхова, О. Н. Красноруцкая
- 32 **Влияние соталола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)**
Е. П. Попова, О. Т. Богова, С. Н. Пузин, Д. А. Сычев, В. П. Фисенко
- 37 **Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди машинистов локомотивов железнодорожного транспорта**
Н. В. Орлова, А. Я. Старокожева
- 41 **Влияние возраста на исход у больных с церебральным инсультом**
Г. Р. Кучава, Б. В. Силаев, Е. В. Елисейев, Д. А. Дорошенко, Ю. Н. Федулаев
- 46 **Клинический случай наблюдения пациентки с первичным системным амилоидозом**
Ю. Н. Федулаев, Н. В. Хабазов, А. Ю. Чупракова, М. В. Ежикова, А. А. Куршин, О. В. Лимончикова
- 49 **XI Межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная памяти заслуженного врача России проф. И. И. Чукаевой**
Тезисы конференции
- 61 **Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры)**
Е. Ю. Ебзеева, О. Д. Остроумова, Е. В. Миронова
- 70 **Подписка**

Contents

- 6 **COVID-19 coronavirus infection pandemic. Algorithm of actions of medical workers of clinic in identifying patients with suspected coronavirus**
V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, A. Yu. Mironov
- 15 **Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient**
O. D. Ostroumova, I. A. Alyautdinova, T. M. Ostroumova, E. Yu. Ebzeeva, E. E. Pavleeva
- 20 **Modern risk factors and features of treatment of onychomycosis**
L. R. Sakania, A. L. Piruzyan, I. M. Korsunskaya
- 24 **New approaches to managing patients with high total risk (review of year 2019 recommendations)**
N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, M. A. Laperishvili, S. V. Goryaynova
- 29 **Indicators of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis while taking statins**
Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
- 32 **Effect of sotalol on heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation)**
E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko
- 37 **Risk factors for cardiovascular disease among railway locomotive drivers**
N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva
- 41 **Effect of age on outcome in patients with cerebral stroke**
G. R. Kuchava, E. V. Eliseev, B. V. Silaev, D. A. Doroshenko, Yu. N. Fedulaev
- 46 **Clinical case of observation of patient with primary systemic amyloidosis**
Yu. N. Fedulaev, N. V. Khabazov, A. Yu. Chuprakova, M. V. Ezhikova, A. A. Kurshin, O. V. Limonchikova
- 61 **Efficacy and safety of Mildronate in treatment of postinfectious asthenic syndrome (clinical examples)**
E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova, E. V. Mironova
- 70 **Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Современная поликлиника»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач высшей категории, гл. терапевт ЮВАО г. Москвы, зам. председателя московского отделения РМОАГ

Барышникова Галина Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Бодня Ольга Сергеевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ВО «РМАПО»

Визель Александр Андреевич (г. Казань), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «КГМУ», заслуженный врач и лауреат Государственной премии Республики Татарстан

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Гендлин Геннадий Ефимович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН,

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Исаков Валерий Александрович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова»

Корсунская Ирина Марковна (г. Москва), д.м.н., проф. Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии

Ларина Вера Николаевна, (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Мкртумян Ашот Мусаселович (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Никифорова Галина Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Свистушкин Валерий Михайлович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», гл. внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России

Сизова Жанна Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф., директор Центра аккредитации, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Сметанин Александр Георгиевич (г. Барнаул), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «АГМУ»

Смоленская Ольга Георгиевна (г. Екатеринбург), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «УГМУ»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РГМУ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G. A., MD, DMSci, professor

Bodnya O. S., MD, PhD

Vizel A. A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O. V., MD, DMSci, professor

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Isakov V. A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I. M., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Mkrtumyan A. M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G. N., MD, DMSci, professor

Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V. M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A. G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O. G., MD, DMSci, professor

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлеева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. *Медицинский алфавит*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

For citation: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Статьи направляйте главному редактору серии «Современная поликлиника» Орловой Н. В. по адресу: red.nvo@mail.ru



Орунгамин®

Итраконазол 100 мг

ЗДОРОВЬЕ НА КОНЧИКАХ ПАЛЬЦЕВ



ОРУНГАМИН®

итраконазол

42 капсулы
по 100 мг
противогрибк.



ОРУНГАМИН®

итраконазол

14 капсул
по 100 мг
противогрибковое средство

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
РУ Р N002656/01, ООО «Озон», Реклама.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус

В. В. Никифоров, д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета¹

Т. Г. Суранова, к.м.н., доцент, проф. кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней²

А. Ю. Миронов, д.м.н., проф., проф. кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (РНИМУ) Минздрава России, г. Москва

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

COVID-19 coronavirus infection pandemic. Algorithm of actions of medical workers of clinic in identifying patients with suspected coronavirus

V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, A. Yu. Mironov

Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

В статье представлена краткая характеристика болезни, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, рассмотрены ведущие меры противодействия распространению инфекции. Представлен алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на COVID-19.

Ключевые слова: **коронавирусная инфекция COVID-19, противоэпидемические мероприятия, алгоритм действий медицинских работников.**

Summary

The article provides a brief description of the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, and considers the leading measures to counteract the spread of infection. The algorithm of the actions of the medical staff of the clinic in identifying a patient with suspected COVID-19 is presented.

Key words: **coronavirus infection COVID-19, anti-epidemic measures, algorithm of actions of medical workers.**

Человечество находится в вечном противостоянии с миром микроорганизмов. Решив серьезно воевать против нас, микробы победили бы с легкостью, но этого не происходит и не произойдет. Заселив нашу планету, возможно, они «создали» человеческий род для себя и для эволюции самих себя.

В новом тысячелетии человечество столкнулось с инфекционными болезнями, о которых никто не знал. Появляются новые патогены, изменяются свойства «старых», казалось бы, хорошо изученных болезней, ранее безобидные микроорганизмы вдруг становятся чрезвычайно опасными по причине глобального распространения лекарственной устойчивости возбудителей.

Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения, развитие биотехнологий и другие факторы также провоцируют их появление, а все возрастающие миграционные потоки способствует распространению инфекций. По прогнозам ООН, к 2050 году население планеты достигнет 10 миллиардов человек. Это значит, что процессы миграции и урбанизации еще ускорятся [1].

Сегодня медицинской науке известны механизмы возникновения новых вирусов, изучены клинико-эпидемиологические особенности «птичьего» гриппа H5N1 (2007),

«свиного» гриппа A H1N1pdm (2009), тяжелого острого респираторного синдрома SARS-nCoV (2002), ближневосточного коронавирусного синдрома MERS-CoV (2015), крупнейшей вспышки болезни Эбола в Западной Африке (2014–2015), вспышки лихорадки Зика (2016).

Особую опасность представляют новые вирусы, появление которых связано с переносом ранее существовавшего патогена от одного «хозяина» к другому, сопровождающимся тяжелым течением заболевания вследствие неадаптированности организма нового «хозяина» к новому патогену. Как пример – природно-очаговые инфекции, возбудители которых могут циркулировать без участия человека, однако способны в любую минуту реализовать свой эпидемический (а нередко и пандемический) потенциал.

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019) уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Нам еще предстоит изучить ее особенности, извлечь уроки, проанализировать недостатки обеспечения биологической безопасности населения.

Актуальность настоящего исследования обусловлена потребностью повышения готовности специалистов здравоохранения к выявлению и оказанию медицинской помощи больным COVID-19.

Предметом настоящего исследования были определены нормативные правовые документы, регламентирующие действия медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения при оказании помощи больным с подозрением на опасное инфекционное заболевание (ОИЗ).

Целью настоящего исследования была разработка алгоритма действий медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения при выявлении больного с подозрением на COVID-19.

В ходе исследования были изучены Международные медико-санитарные правила (2005), СП 3.4.2318–08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», СП 1.3.3118–13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», методические рекомендации, постановления Роспотребнадзора, приказы и методические рекомендации Минздрава России и другие нормативные документы.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, которая началась с декабря 2019 года в г. Ухани (провинция Хубэй, Китай), характеризуется высокой скоростью распространения коронавирусной инфекции, обусловленной воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя и длительным инкубационным периодом, а также отсутствием этиотропных препаратов для лечения, отсутствием уникальной симптоматики заболевания.

Стратегия предотвращения распространения опасного инфекционного заболевания включает организационные, санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия по санитарной охране территории страны [3]. В рамках реализации национального плана по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации приняты меры по усилению санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации и закрытию границ, применен алгоритм лабораторной диагностики в случае выявления лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, приняты меры по координации деятельности разных ведомств по противодействию распространению коронавирусной инфекции [3].

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением органов дыхания, вызываемое 2019-nCoV, – РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Возбудитель относится ко второй группе патогенности.

Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При

этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром.

Данные о физических и химических свойствах коронавируса основаны на исследованиях SARS-CoV и MERS-CoV. Вирус чувствителен к ультрафиолету и нагреванию. Воздействие до 56 °С в течение 30 минут и липидные растворители, такие как эфир, 75%-ный этанол, хлорсодержащие, кислородоактивные дезинфицирующие средства могут эффективно инактивировать вирус [2].

Эпидемиология

Первоначальный источник инфекции не установлен. В настоящее время основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе находящийся в конце инкубационного (начало выделения вируса из эпителия дыхательных путей, которые являются клетками-мишенями для вируса).

Передача вируса происходит воздушно-капельным путем. Реализация контактно-бытового пути происходит через воду, пищевые продукты и предметы (дверные ручки, экраны смартфонов), контаминированные возбудителем. Риск переноса вируса с рук на слизистые глаз, носовой и ротовой полостей и заболевания доказан. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, зараженных SARS-CoV-2, был обнаружен вирус).

Инкубационный период при COVID-19 составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. У 80–85% пациентов заболевание проходит в легкой форме. К группам риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, а также пациенты с хроническими болезнями – сахарным диабетом, бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, онкологическими заболеваниями. Летальность составляет около 3,0%. В связи с тем, что лица с легким и бессимптомным течением не входят в регистрацию, фактические показатели летальности от COVID-19 могут быть менее 1,0% [1, 4].

Патогенез инфекции изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий, и возможно повторное заражение [3].

Клиническая картина

К симптомам COVID-19 относятся повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, слабость. Также установлено, что среди первых симптомов COVID-19 может быть головная боль, диарея, тошнота.

Клинические варианты и проявления COVID-19: 1) острая респираторная вирусная инфекция легкого течения; 2) пневмония без дыхательной недостаточности; 3) пневмония с ОДН; 4) ОРДС; 5) сепсис; 6) септический (инфекционно-токсический) шок.

Гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%) развивается у более чем 30% пациентов.

Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19. У большинства пациентов с тяжелым течением на первой неделе заболевания развивается пневмония. В легких с обеих сторон выслушиваются влажные, мелкопузырчатые хрипы. При перкуссии определяется притупление легочного звука. На высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного (сидя, стоя, лежа). При рентгенографии отмечается инфильтрация в периферических отделах легочных полей. При прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, присоединяется ОРДС.

Сепсис и инфекционно-токсический шок наблюдаются при прогрессировании инфекции.

Подозрение на COVID-19 должно возникать при клинике ОРВИ, бронхита или пневмонии, особенно тяжелого течения, в сочетании с характерным эпидемиологическим анамнезом [3]:

- посещение эпидемически неблагополучных по COVID-19 стран за последние 14 дней до первых симптомов заболевания;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находившимися под наблюдением в связи с подозрением на COVID-19, которые в последующем заболели;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

Вероятный случай инфекции, вызванной SARS-CoV-2:

- наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии, ОРДС, сепсиса в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза;
- подтвержденный случай инфекции, вызванной SARS-CoV-2;
- наличие клинических проявлений острой респираторной инфекции, бронхита, пневмонии в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза;
- положительные результаты лабораторных тестов на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР [3].

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика общая:

- общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и (или) режим их дозирования;

- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии;
- пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать эффективность данной поддержки;
- пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO_2 менее 90%, по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата;
- пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени.

Инструментальная диагностика:

- компьютерная томография легких рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию, при отсутствии возможности выполнения компьютерной томографии – обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). Компьютерная томография легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот;
- электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не несет какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов.

Принятие решения о необходимости госпитализации:

- а) при анамнестических данных, указывающих на вероятность инфекции, вызванной SARS-CoV-2, независимо от степени тяжести состояния больного, показана госпи-

- тализация в инфекционную больницу или отделение с соблюдением всех противоэпидемических мер;
- б) при отсутствии подозрений на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, решение о госпитализации зависит от степени тяжести состояния и вероятного другого диагноза.

Лабораторная диагностика специфическая:

- выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Биологическим материалом для исследования являются: материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и (или) ротоглотки; промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж); (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират; мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких; цельная кровь, сыворотка, моча.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными, и при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118–13 «Безопасность работы с микроорганизмами I – II групп патогенности (опасности)». Медицинские работники, которые собирают или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты. Образцы биологических материалов в обязательном порядке направляют в научно-исследовательскую организацию Роспотребнадзора или центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации [2].

Информация о выявлении случая COVID-19 или подозрении на данную инфекцию немедленно направляется в территориальный орган Роспотребнадзора и Министерство здравоохранения РФ. Медицинские организации, выявившие случай заболевания (в том числе подозрительный), вносят информацию о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России № 30–4/И/2–1198 от 07.02.2020.

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на возбудители респираторных инфекций – вирусы гриппа типов А и В, РСВ, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и (или) ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Для экспресс-диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Лечение

На сегодня нет доказательств эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков

клинического ухудшения, таких как быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и сепсис, назначение терапии в соответствии с состоянием пациента. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую симптоматическую терапию.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию.

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям.

Во Временных МР МЗ РФ от 27.03.2020 г. (4 версия) выделены несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. К ним относятся лопинавир+ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир [3]. Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии COVID-19, табл. 1. Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания приведены в табл. 2.

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

Патогенетическая терапия

Достаточное количество жидкости (2,5–3,5 л в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии). При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и (или) рвоте, отеком синдроме, препятствующем употреблению жидкости, показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат и другие).

У пациентов в тяжелом состоянии (отделения реанимации и интенсивной терапии) при наличии показаний проводится инфузионная терапия под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35 л/л) и диурез.

С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин, комбинированные препараты, в том числе растительные средства на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета).

Бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия с использованием сальбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид + фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.

Таблица 1

Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии COVID-19

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения
Лопинавир+ Ритонавир	Лопинавир является ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ; Ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Таблетки/ суспензия	400 мг лопинавира/100 мг ритонавира назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема препаратов Лопинавир+Ритонавир (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) вводится в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд
Хлорохин	Препарат, обладающий противомаларийным, противопротозойным действием. Используется также при лечении красной волчанки, ревматоидного артрита в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом	Таблетки	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Гидроксихлорохин	Схож по структуре и механизму действия с хлорохином. Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани.	Таблетки	400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней
Тоцилизумаб	Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма.	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа), при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Рекомбинантный интерферон IFN-β1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и снижает устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, запускает экспрессию ряда белков, обладающих противовирусным, антипролиферативным и противовоспалительным действием, смещает цитокиновый баланс в пользу противовоспалительных цитокинов, тормозит пролиферацию лейкоцитов и нарушает презентацию аутоантигенов, снижает темп миграции лейкоцитов через ГЭБ за счет снижения экспрессии металлопротеаз, увеличивающих проницаемость ГЭБ, снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону-гамма, а также усиливает их распад, является антагонистом интерферона-гамма.	Препарат для подкожного введения	0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
Рекомбинантный интерферон альфа	Препарат, обладающий местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием	Раствор для интраназального введения	По 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 15000–18000 МЕ)

Таблица 2
Рекомендованные схемы лечения
в зависимости от тяжести заболевания

Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	Рекомбинантный интерферон альфа
Легкие формы (поражение только верхних отделов дыхательных путей) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями	Схема 1: Хлорохин или Схема 2: Гидроксихлорохин
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	Схема 1: Хлорохин или Схема 2: Гидроксихлорохин
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин или Схема 2: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)	Схема 1: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- тоцилизумаб или Схема 2: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b;

Симптоматическое лечение:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол, ибупрофен);
- комплексная терапия ринита и (или) ринофарингита (увлажняющие или элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0–38,5 °С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасными препаратами являются ибупрофен и парацетамол.

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и (или) выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты.

Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее одного дня [3].

Профилактика

В настоящее время средства специфической профилактики COVID-19 не разработаны.

Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции

Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории РФ регламентированы распоряжениями Правительства РФ от 30.01.2020 № 140-р, от 31.01.2020 № 154-р, от 03.02.2020 № 194-р, от 18.02.2020 № 338-р, постановлениями главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и [или] находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции: изоляция больных в боксированные помещения или палаты инфекционного стационара; уход и лечение; выписка после отрицательного результата обследования на коонавирус SARS-CoV-2.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции:

- соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками);
- использование одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа;
- использование СИЗ для медработников;
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- утилизация медицинских отходов класса В;
- транспортировка больных специальным транспортом.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент [7]:

1. элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний;
2. использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;
3. для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона- α -2b (разрешено беременным);
4. среди иммуномодулирующих препаратов, оказывающих противовирусное действие, следует выделить Кагоцел, Анаферон и рекомбинантный интерферон- γ человека, а также Эргоферон [6]. Кагоцел, Эргоферон и Анаферон МНН не имеют.

Кагоцел®
Проводится 7-дневными циклами: 2 дня по две таблетки раз в день, 5 дней перерыва, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса: от недели до нескольких месяцев
Анаферон®
По одной таблетке в день 10–14 дней
Эргоферон®
По одной таблетке в день 10–14 дней
Ингарон (интраназальная форма)®
2–3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа. У беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b.

Доказательных исследований, касающихся постконтактной профилактики для медицинских работников, не проводилось. Препараты прямого противовирусного действия для COVID-19 в настоящее время не разработаны. В литературе описан опыт применения препарата гидроксихлорохин для постконтактной профилактики COVID-19 у медицинских работников по схеме: 400 мг два раза с интервалом 12 часов в первый день, далее 400 мг – 1 раз в неделю в течение 7 недель [3].

Своевременное обращение в лечебные учреждения за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

Основой противодействия угрозам заноса и распространения опасных инфекций является высокая степень готовности учреждений здравоохранения, Роспотребнадзора, других министерств и ведомств к выявлению больных, лабораторной диагностике и лечению, а также к межведомственному взаимодействию в организации и проведении мероприятий по санитарной охране территории страны.

Все граждане с симптомами острых респираторных инфекций, прибывшие из неблагополучных по COVID-19 стран, как выявленные в ходе санитарно-карантинного контроля, так и обратившиеся за медицинской помощью в течение 14 дней после прибытия, в обязательном порядке изолируются, госпитализируются и обследуются лабораторно на коронавирусную инфекцию COVID-19.

В случае обращения больных в медицинские организации они должны быть готовы к проведению мероприятий по санитарной охране территории.

Под готовностью поликлиники (или стационара) к работе в условиях выявления больного COVID-19 (далее больного), подразумевается способность к оперативному проведению первичных противоэпидемических мероприятий.

Количество средств индивидуальной защиты, разрешенных к применению в учреждениях медицинского профиля. Приложение 11 к МУ 3.4.2552-09 (обязательное)

Учреждение	Количество средств индивидуальной защиты	
	На одного работающего*	Всего
ЛПУ амбулаторно-поликлинические (включая ФАП, ФП)	2	4
СКО, СКП, ПСКП	2	4
ЛПУ** (стационары)	2	4 + 3 (для консультантов)
ЛПУ (морги, ПАО, БСМЭ)	1	2 + 2 (для консультантов)

Примечание: * – расчет защитных костюмов ведется для лиц, непосредственно связанных с обслуживанием больного; ** – ЛПУ, на базе которого не предусмотрено развертывание специализированного госпиталя.

Практическая готовность обеспечивается наличием:

- перечня инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории (коронавирус SARS-CoV-2 входит в этот перечень); нормативных правовых актов по профилактике болезней;
- порядка информации и схемы оповещения по подчиненности, а также схем сбора клинико-эпидемиологических данных, расстановки санитарных постов и опроса контактных;
- оперативного плана по организации первичных противоэпидемических мероприятий;
- функциональных обязанностей руководителя медицинской организации (заместителя), заведующего отделением, врача-ординатора, главной медсестры, старшей медсестры отделения и других работников отделения (сестра-хозяйка, буфетчица и др.);
- месячного запаса дезинфицирующих средств, разрешенных к применению на территории РФ;
- устройств (оборудования) для распыления дезинфицирующих средств и порядка их эксплуатации и применения.
- неснижаемого запаса солевых растворов;
- укладки для забора биологического материала от больного и доставки в лаборатории;
- правил забора биологического материала;
- укладки со средствами личной экстренной профилактики медицинских работников;
- достаточного количества средств индивидуальной защиты, маркированных емкостей для сбора и обеззараживания выделений от больного, для медицинских отходов и для приготовления дезинфицирующих растворов для проведения текущей дезинфекции;
- неснижаемого запаса средств индивидуальной защиты персонала (противочумные костюмы или другие регламентированные средства индивидуальной защиты) [5, 6].

Алгоритм действий медицинских работников при выявлении лиц с признаками COVID-19 в медицин-

ской организации на амбулаторном приеме и на дому включает выявление больного на основании характерной клинической картины заболевания и эпидемиологического анамнеза прежде всего среди лиц, прибывших из стран, неблагополучных по COVID-19 (приложения 1 и 2).

В медицинской организации амбулаторно-поликлинического этапа (дневной стационар) обеспечивается прием пациентов с ОРВИ через приемно-смотровые боксы и/или фильтры-боксы (при соблюдении температурного режима, режима проветривания, мероприятий по текущей дезинфекции, обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях) с дальнейшей маршрутизацией в МО, оказывающие медицинскую помощь в стационарных условиях [8].

Медицинские работники оказывают помощь в средствах индивидуальной защиты (СИЗ), которые меняются после каждого больного. Медработник при себе должен иметь одноразовые маски для пациентов (до 20 экз.).

Медицинская помощь пациенту с положительным результатом теста на COVID-19 может оказываться на дому: при отсутствии клинических признаков или легком течении (температура менее 38,5°C, ЧДД менее 30 в минуту, по данным пульсоксиметрии – SpO₂ – более 95 %, для детей – 95 % и более). Пациенту с легким течением назначается лечение в соответствии с Временными МР МЗ РФ [3]. Пациента нужно проинформировать о вызове врача при ухудшении состояния. Оформляется согласие на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях. Пациент получает информационные материалы.

Госпитализируются – пациенты при наличии 2-х и более признаков (температура более 38,5°C, ЧДД более 30 в минуту, по данным пульсоксиметрии – SpO₂ – менее 95 %, для детей – 95 % и менее), пациенты старше 60 лет, с сопутствующими хроническими заболеваниями, беременные, дети менее 3 лет и др. [8].

Готовность специалистов здравоохранения к работе в условиях ЧС биологического характера (при выявлении больного COVID-19) включает в себя разработку нормативной базы и ее доведение до сведения всего персонала; оснащение необходимыми объемами хозяйственного, медицинского и другого имущества; систематическое обучение по эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению и профилактике опасных инфекционных заболеваний; отработку практических навыков работы в эпидемическом очаге с проведением тренировочных учений с вводом условного больного [5].

Заключение

В современном мире угрозы, связанные с появлением новых патогенов, имеют глобальный характер. Все страны должны быть готовы к координированным действиям по предупреждению возникновения и распространения инфекций, к своевременной их диагностике, разработке методов лечения и профилактики, созданию вакцин – к обеспечению биологической защиты населения.

Приложение 1
Алгоритм действий в случае выявления больного
с подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 в амбулаторном учреждении

№ п/п	Мероприятия	Срок выполнения	Ответственный исполнитель
1.	Немедленное оповещение главного врача (заместителя) в случае возникновения подозрения на коронавирусную инфекцию COVID-19 по телефону или нарочным. Гл. врач – № тел. _____ Зам. гл. врача по леч. части – № тел. _____ Надеть имеющиеся средства защиты на себя и маску на пациента	Немедленно при возникновении подозрения	Врачи поликлиники
2.	Направление инфекциониста, где выявлен больной, для подтверждения диагноза в СИЗ с аптечкой средств личной профилактики, средств для оказания неотложной помощи больному при необходимости	Немедленно	Главный врач поликлиники (заместитель) Инфекционист или зав. терапевтическим отделением: 1 смена: _____ (Ф.И.О.) 2 смена: _____ (Ф.И.О.)
3.	Экстренная информация о выявлении больного по схеме согласно схеме оповещения	Немедленно после подтверждения инфекционистом (терапевтом)	Главный врач (заместитель) поликлиники
4.	Распоряжение о прекращении работы поликлиники и перекрытие сообщения между этажами, отдельными отсеками	Не позже 20 минут с момента подтверждения подозрения	Главный врач (заместитель) поликлиники Старшая медицинская сестра: 1 смена: _____ (ФИО) 2 смена: _____ (ФИО)
5.	Регистрация с указанием домашних адресов и изоляция посетителей (пациентов) поликлиники. Выявление контактировавших с больным лиц по данным регистратуры, врачебных и диагностических кабинетов, манипуляционной, других кабинетов, в местах ожидания приема. Выяснение по амбулаторной карте, какие анализы больного взяты на исследование и передача их в специализированную лабораторию	Не позже 1 часа после обнаружения больного	Эпидемиолог поликлиники или лицо, его замещающее Лечащий врач Эпидгруппа
6.	Эвакуация больного эвакобригадой в транспортировочном инфекционном изолирующем боксе и направление его в инфекционную больницу	Не позже 2 часов после выявления больного	Главный врач (заместитель)
7.	Проведение заключительной дезинфекции дезбригадой учреждения дезинфекционного профиля, определенного комплексным планом по санитарной охране территории.	После эвакуации больного	Главный врач (заместитель) поликлиники, эпидемиолог

Приложение 2
Алгоритм действий в случае выявления больного
с подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 при вызове на дом

№ п/п	Мероприятия	Срок выполнения	Ответственный исполнитель
1	2	3	4
1.	Немедленное оповещение главного врача (заместителя) в случае возникновения подозрения на коронавирусную инфекцию COVID-19 по телефону или нарочным гл. врач – № тел. _____ Зам. гл. врача по леч. части – № тел. _____ Надеть маску на себя и на пациента	Немедленно при возникновении подозрения	Врач поликлиники, выявивший
2.	Экстренная информация о выявлении больного по схеме	Немедленно	Врач поликлиники
3.	Вызов специализированной бригады скорой помощи для эвакуации в инфекционную больницу	Не позже 20 минут с момента подтверждения подозрения	Врач поликлиники, выявивший
5.	Регистрация с указанием домашних адресов и изоляция проживающих вместе с пациентом. Выявление контактировавших с больным лиц.	Не позже 1 часа после обнаружения больного	Врач поликлиники, выявивший
6.	Эвакуация больного эвакобригадой в транспортировочном изолирующем боксе и направление в инфекционную больницу	Не позже 2 часов после выявления больного	Врач поликлиники, выявивший Бригада скорой помощи в СИЗ
7.	Проведение заключительной дезинфекции дезбригадой учреждения дезинфекционного профиля, определенного комплексным планом по санитарной охране территории.	После эвакуации больного	Главный врач (заместитель) поликлиники, врач-эпидемиолог

Список литературы

1. www.who.int/ru (дата обращения 13.03.2020).
2. rosпотребнадзор.ru (дата обращения 13.03.2020).
3. www.rosminzdrav.ru. Временные методические рекомендации («Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 4 (дата обращения 27.03.2020).
4. coronavirus-monitor.ru.
5. Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера. Учебное пособие для врачей. Москва, 2017. Сер. Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф.
6. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Современная поликлиника. Том № 2. Медицинский алфавит. № 27 (402). 2019. С. 6–13.
7. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». Учебно-методическое пособие Департамента здравоохранения г. Москвы. – 2020. – 71 с. <https://mosgorzdrav.ru/>
8. Приказ Минздрава № 198н от 19.03.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с изм. Приказ 246н от 27.03.2020 г.).

Для цитирования: Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус. Медицинский алфавит. 2020; (2): 6–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-6-13>

For citation: Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A. Yu. COVID-19 coronavirus infection pandemic. Algorithm of actions of medical workers of clinic in identifying patients with suspected coronavirus. Medical alphabet. 2020; (2): 6–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-6-13>



Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, зав. лабораторией клинической фармакологии и терапии фармакотерапии¹

И. А. Аляутдинова, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Т. М. Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии²

Е. Ю. Ебзеева, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Е. Е. Павлеева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient

O. D. Ostroumova, I. A. Alyautdinova, T. M. Ostroumova, E. Yu. Ebzeeva, E. E. Pavleeva

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Клинический пример, приведенный в данной статье, показывает успешный опыт применения нейропротектора цитиколина (Нооцил) у коморбидного пациента после перенесенного ишемического инсульта с двигательными и когнитивными нарушениями в комбинации с антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапией. Показаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата, его способность улучшать когнитивные и двигательные процессы.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивные нарушения, цитиколин, артериальная гипертензия.

Summary

The clinical example in this article shows the successful experience of using the neuroprotective agent citicoline (Noocyl) in a comorbid patient after an ischemic stroke with motor and cognitive impairment in combination with antihypertensive, hypolipidemic, and antiplatelet therapy. High efficiency and good tolerance of this drug, the ability to improve cognitive and motor processes are shown.

Key words: ischemic stroke, cognitive impairment, citicoline, arterial hypertension.

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) чаще всего развивается на фоне длительно существующей артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также сахарного диабета (СД) и может осложняться инсультом – острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), приводящим к инвалидизации или смерти. В структуре смертности инсульт занимает второе место, а по остаточной инвалидизации – первое [1–3]. Так, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 53 % случаев от всех смертей при ССЗ, а от ЦВБ – 31 % [3]. Ежегодно во всем мире около 6 миллионов человек переносят ишемический инсульт, в развитых странах инсульт – одна из основных медицинских и социально-экономических проблем в связи с ее омоложением (увеличивается частота развития у трудоспособного населения) и рекордным процентом инвалидизации [1–3]. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди взрослого населения старше 25 лет составляет $3,48 \pm 0,21$, а смертность – $1,17 \pm 0,06$ случая на тысячу человек в год [2]. Таким образом, смертность от инсульта в России составляет 21,4 % в структуре общей смертности и увеличивается с каждым годом (за последние 10 лет на 30%) [2]. По статистике, в течение месяца после первого эпизода ОНМК выживаемость составляет 65,4 %, однако в течение первого года это цифра сокращается еще

на 15 % [2]. При этом более половины населения остаются инвалидами, и только 8 % возвращаются к трудовой деятельности [2]. Многочисленными клиническими исследованиями доказана связь цереброваскулярных заболеваний с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [4,5].

Согласно российским рекомендациям по АГ 2019 года [4] и европейским рекомендациям по АГ 2018-го [5] пациентам после перенесенного инсульта в качестве антигипертензивной терапии первой линии следует назначать комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным / тиазидоподобным диуретиком. В качестве терапии второй линии – комбинацию ИАПФ или БРА + БКК + диуретик [4, 5]. У пациентов, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА), лечение начинается немедленно (уровень доказательности IA), а после ишемического инсульта – через несколько дней (уровень доказательности IA) с постепенным снижением АД. У пациентов с АГ в возрасте до 65 лет и без хронической болезни почек, перенесших ишемический инсульт или ТИА, рекомендованы целевые значения САД 120–129 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости (уровень доказательности ПаВ). Пациентам после ишемического инсульта или ТИА в возрасте 65 лет и старше или с наличием хронической болезни почек

целевой уровень САД составляет 130–139 мм рт. ст. Целевой уровень ДАД для всех пациентов составляет 70–79 мм рт. ст. [4, 5]. Профилактика повторных инсультов, кроме антигипертензивной терапии, должна обязательно включать при наличии соответствующих показаний гипополипидемическую терапию, назначение антиагрегантов или антикоагулянтов, а также терапию, направленную на коррекцию имеющихся двигательных, когнитивных нарушений и постинсультной депрессии [2, 4–6]. С учетом потенциально большого количества лекарственных средств (ЛС), в которых нуждается пациент, перенесший инсульт или ТИА, очень важно соблюдать принципы фармакотерапии полиморбидных пациентов: минимальное количество препаратов для лечения максимального количества заболеваний и состояний, выбор ЛС с мультимодальным действием [7]. В свете вышеизложенного, нам хотелось бы привести клинический пример, отражающий многогранные возможности цитиколина в лечении больных, перенесших инсульт.

Клинический пример

Пациент М., 65 лет, обратился к терапевту с жалобами на трудности в подборе слов, на снижение концентрации внимания, на то, что начал быстро отвлекаться от выполняемых дел, стало трудно переключаться с одного вида деятельности на другой; нарушения речи сохраняются, слабость в правой руке.

Анамнез заболевания. В течение последних 8 лет страдает АГ, регулярно антигипертензивные препараты не принимал, АД не контролировал. Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад внезапно почувствовал слабость в правой руке и в меньшей степени в правой ноге, трудности подбора нужного слова при разговоре. Самостоятельно вызвал бригаду скорой медицинской помощи и в течение часа был доставлен в приемное отделение с диагнозом «ишемический инсульт». При осмотре на момент поступления: температура тела – 36,6 градуса, кожные покровы – без особенностей. ЧДД – 16 уд./мин., хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД – 180/100 мм рт. ст., ЧСС – 58 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, правильно ориентирован в месте и времени, адекватен, выполняет все просьбы и инструкции врача. Моторная афазия, слабость нижней части мимических мышц справа, снижение силы до 2 баллов в руке и до 4 баллов в ноге, оживление рефлексов справа, симптом Бабинского справа. Шкала NIHSS: 7 баллов. На КТ головного мозга – атеротромботический ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). Поставлен диагноз: «ишемический инсульт в бассейне левой СМА». Пациенту проведена тромболитическая терапия, назначены антигипертензивная терапия, статины, ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, проведен курс терапии цитиколином (1000 мг внутривенно капельно № 7, с переходом на пероральный прием препарата 1 г в сутки в течение 6 недель). На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде регресса слабости мимической мускулатуры, уменьшения степени выраженности гемипареза. Рекомендовано наблюдение невролога, терапевта по месту жительства. Через 6

недель лекарственную терапию частично отменил в связи с выраженным улучшением, АД контролировать перестал.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в детстве, детские инфекции. Вредные привычки: курит в течение 40 лет по 10 сигарет в день, алкоголь употребляет 2–3 дозы в среднем раз в 2 недели. Трудовой анамнез: в настоящее время не работает. Профессиональные вредности, аллергические реакции на лекарственные препараты и продукты питания отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

В настоящее время принимает эналаприл по 10 мг два раза в день и аторвастатин 20 мг вечером, ацетилсалициловую кислоту самостоятельно перестал принимать из-за неприятных ощущений в эпигастральной области.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, периферические отеки отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 уд./мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС – 62 уд./мин. АД – 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления – в норме.

При нейропсихологическом тестировании: МоСА – 20 баллов, тест литеральных ассоциаций – 5 слов, во время речи отмечаются вербальные персеверации. Тест построения маршрута: часть А – 40 с, часть В – 270 с. Тест 10 слов: непосредственное воспроизведение – 7 слов, отсроченное – 9. Поставлен диагноз: «постинсультные умеренные когнитивные нарушения». В настоящее время сохраняются жалобы когнитивного характера, парез в правой руке до 3 баллов.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Клинический анализ крови и общий анализ мочи – без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: креатинин – 82 мкмоль/л, СКФ ЕРІ – 86 мл/мин./1,73м², глюкоза натощак – 5,6 ммоль/л, общий холестерин – 7,4 ммоль/л, триглицериды – 2,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,6 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,9 ммоль/л, АЛТ – 19 ЕД/л, АСТ – 21 ЕД/л.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС – 66 уд./мин., признаки гипертрофии левого желудочка, электрическая ось сердца отклонена влево.

Эхокардиографическое исследование: уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана (АК), митрального клапана (МК). Камеры сердца не расширены. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ – 62%). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 0–1-й степени Трикуспидальная регургитация 0–1-й степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии [СДЛА] – 26 мм рт. ст.).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД): у пациента имеется систоло-диастолическая АГ в дневные и в ночные часы, тип суточного профиля – non-dipper (non-диппер).

Триплексное ультразвуковое исследование сонных артерий. Слева – атеросклеротическая бляшка в области би-

фуркации сонной артерии, суживающая просвет на 30–35%. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

Таким образом, у пациента имеется сочетание гипертонической болезни III стадии II степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (риск ССО – 4) и хроническая болезнь почек (ХБП) II стадии. Кроме того, у пациента имеются постинсультные когнитивные нарушения.

Пациенту необходима коррекция базисной терапии – необходимо назначение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (ИАПФ / БРА + диуретик или БКК) [4], увеличение дозы аторвастатина (целевой уровень ЛПНП – менее 1,4 ммоль/л) [7], назначение клопидогрела 75 мг раз в сутки в качестве антиагрегантной терапии [8].

Согласно национальным рекомендациям по неврологии [2], клиническим рекомендациям по лечению АГ [4], дислипидемии [6] и атеросклерозу [8], у пациентов, перенесших ОНМК с АГ, в анамнезе важное место занимает вторичная профилактика повторных нарушений и других ССО, которая складывается из коррекции факторов риска ССЗ и медикаментозной терапии. В связи с этим важен контроль АД, липидного профиля и предотвращения тромбообразования. Достижение целевых значений АД снижает риск повторного инсульта на 30–40%. В отношении антигипертензивной терапии имеются данные о замедлении темпов прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений на ее фоне и о снижении риска развития постинсультной деменции в подгруппе пациентов с развившимся повторным инсультом. ИАПФ являются препаратами первой линии в предотвращении повторных инсультов и улучшению когнитивных функций (уровень доказательности I A).

По данным крупномасштабного международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [9, 10], включавшего 6 105 человек (3051 с активным лечением и 3054 в контрольной группе), было выявлено, что лечение периндоприлом ± индапамид уменьшало риск развития повторного мозгового инсульта на 28%, при этом риск ишемического инсульта снижался на 24%, а геморрагического – на 50%. В подгруппе комбинированной антигипертензивной терапии эффективность в плане профилактики повторного инсульта увеличивалась в 1,5 раза и составила 43%. Высокое АД – фактор риска ишемического инсульта и, как следствие, когнитивных нарушений и деменции. Доказано, что периндоприл, снижая системное АД, не влияет на мозговой кровоток в острый период ишемического инсульта и обладает вазопротективным действием при структурных изменениях крупных и мелких артерий.

Периндоприл и индапамид обладают выраженным органопротективным действием, не вызывают гипотонии, метаболически нейтральны и удобны в применении, обладая длительным периодом полувыведения до 18 часов, поэтому их можно принимать раз в сутки, что очень важно для пациента с когнитивными нарушениями [9, 10].

Дислипидемия у пациента может играть не меньшую роль, чем АГ в патогенезе ишемического инсульта. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием

ишемического инсульта или ТИА доказана в ряде исследований [11]. Терапия статинами способствует снижению риска рецидива инсульта на 12% при снижении уровня холестерина ЛПНП на каждый ммоль/л (уровень доказательности IA) [11].

Исследования подтверждали снижение риска или предотвращение повторных инсультов на фоне приема статинов до 30% и более. Согласно европейским рекомендациям по дислипидемиям 2019 года [6], с целью профилактики повторного инсульта пациентам, перенесшим атеротромботический инсульт или ТИА, показано назначение статинов. Эти пациенты относятся к группе очень высокого риска, и поэтому целевой уровень ЛПНП у них должен быть менее 1,4 ммоль/л (или снижение ЛПНП более 50% по сравнению с исходным уровнем) [5].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором участвовали 4371 человек из 205 центров 27 стран, продемонстрировано снижение риска развития повторного фатального инсульта на 43% в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой контроля, а также снижение риска развития нефатального инсульта и ТИА на 23% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо [12, 13].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ProFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes), посвященном вторичной профилактике инсультов (с 2003 по 2006 год), проводившемся на 695 клинических базах, расположенных в 35 странах, и включавшем 20333 пациентов, средний возраст которых составил 66 лет, были подтверждены эффективность и безопасность применения антиагреганта клопидогрела в дозе 75 мг у стабильных пациентов с перенесенным ишемическим инсультом 3–4-месячной давности [14, 15]. Согласно клиническим рекомендациям, клопидогрел является достойной альтернативой в случае непереносимости аспирина (уровень доказательности II) [2, 4–8].

С учетом данной клинической ситуации пациенту необходима, согласно рекомендациям неврологов [2], ноотропная терапия, направленная на восстановление поврежденных клеточных мембран, улучшение холинергической передачи, подавление механизма апоптоза, повышение устойчивости головного мозга к повреждающим факторам. Препаратом, воздействующим на метаболизм фосфолипидов в головном мозге, а также улучшающим передачу электрохимического импульса по нейронам, является цитиколин [16, 17]. Дисбаланс липидного профиля негативно участвует в патогенезе повреждения головного мозга при ишемическом инсульте играя важную роль в гибели нейронов [18]. Оптимальным нейропротектором в данном случае является цитиколин, поскольку он высокоэффективен как в коррекции двигательных и когнитивных нарушений, так и метаболических [22, 23]. Цитиколин – ноотропный препарат с широким спектром фармакологической активности, он оказывает специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции головного мозга, улучшая умственную деятельность, стимулируя познавательные функции, обучение и память, повышая устойчивость головного мозга к различным повреждающим факторам, в том числе к экстремальным нагрузкам и гипоксии. Кроме того, он

обладает способностью снижать неврологический дефицит и улучшать кортикосубкортикальные связи с выраженной эффективностью в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений. У цитиколина практически полная абсорбция и высокая биодоступность. Это природное соединение с метаболизмом в печени и кишечнике, коррекция дозирования которого не требуется с учетом заболеваний почек, печени или пожилого возраста [18, 19].

Постинсультные когнитивные нарушения и постинсультная деменция являются одними из основных причин инвалидизации [2, 4] вследствие нарушения сенсомоторных функций из-за снижения так называемой нейрональной пластичности, которая зависит от поступающей в головной мозг проприоцептивной и экстероцептивной информации, а также замещения клеток в перинфарктных зонах ишемии [20, 21].

Под постинсультными когнитивными изменениями понимают когнитивные изменения, которые имеют место в ранние сроки после перенесенного инсульта (до 3 месяцев), – так называемые ранние постинсультные когнитивные нарушения и более поздние – более 3 месяцев [22]. Цитиколин оказывает влияние на большинство звеньев ишемического каскада, что было подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями, в том числе на животных. Так, препарат демонстрировал уменьшение выраженности и объема поражения зон ишемии, уменьшая выраженность отека головного мозга, положительно влиял на обучаемость и память экспериментальных животных любого возраста [23–25]. И чем раньше начиналось лечение, тем менее выраженными были изменения белого вещества (лейкоареоз), клиническим проявлением которого и являются когнитивные нарушения [26]. Мета-анализ по 10 клиническим исследованиям с участием 2279 пациентов продемонстрировал эффективность препарата у пациентов после ишемического инсульта уже через 6 недель после назначения, восстановление когнитивных функций и поврежденных клеток головного мозга было статистически значимо и достигло 25,2% среди пациентов, получавших цитиколин, и 20,2% среди пациентов, получавших плацебо (отношение рисков [OR] = 1,33; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,10–1,62; $p = 0,0034$), уже через 3 месяца. При этом уровень инвалидизации и смертности в группе цитиколина был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), а частота и выраженность побочных эффектов достоверно не различались между группами цитиколина и плацебо [27, 28].

В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном J. Alvarez-Sabin *et al.* [29], в котором приняли участие 347 пациентов (средний возраст 67,2 года), оценивалась эффективность цитиколина у пациентов, перенесших ишемический инсульт, период наблюдения составил 1 год. Анализ данных свидетельствует о том, что распространенность сосудистой деменции среди выживших больных после инсульта составляет 30%, увеличиваясь через год на 7%, а через 25 лет – на 48%. Через 6 месяцев после инсульта от 44 до 73% пациентов имеют когнитивные нарушения различной степени тяжести, у половины из них через 5 лет развивается деменция. На фоне лечения цитиколином, по сравнению с плацебо, через 6 месяцев были выявлены статистически значимо менее выраженные нарушения памяти, восприятия информации, внимания, зрительно-пространственных

и управляющих функций, а также расстройства речи и ориентации во времени ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по смертности и побочным действиям выявлено не было. Через год от начала лечения положительная динамика сохранялась в группе цитиколина без статистически значимого увеличения побочных эффектов, в связи с этим исследователи пришли к выводу об эффективности и безопасности цитиколина при его назначении после острого ишемического инсульта (уровень доказательности В).

Положительное влияние цитиколина обнаружено не только в отношении когнитивных функций, но и двигательных. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 259 пациентов с ишемическим инсультом (среднее время от начала инсульта – 14,5 часа) в 21 центре США было продемонстрировано, что прием как 500, так и 2000 мг цитиколина (пациенты были разделены на четыре группы по лечению цитиколином в дозировках 500, 1000, 2000 мг и группой контроля) приводил к уменьшению выраженности двигательных нарушений, то есть улучшал функциональный результат и уменьшал неврологический дефицит через 90 дней с минимальными побочными эффектами при любой дозировке и отсутствием летальных исходов на фоне лечения цитиколином [30].

В двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном T. Nazama *et al.* [31], оценивалось влияние цитиколина на восстановление гемиплегии после ишемического инсульта. В исследовании участвовали 165 пациентов с инсультом в течение последних 3–51 месяцев с гемиплегией. При назначении доз от 250 до 1000 мг было выявлено статистически значимое ($p = 0,006$) улучшение подвижности в паретичной руке на 8-й неделе лечения цитиколином по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты были при назначении более высоких доз препарата (2000 мг) в более короткие сроки – 4 недели. Данные других исследований также подтверждали эффективность цитиколина в дозе 1 г в сутки в течение 8 недель у большего числа пациентов в улучшении функций верхних конечностей (OR = 1,863; 95% ДИ: 1,218–2,851; $p = 0,004$) по сравнению с группой, получавшей плацебо [18, 32].

В свете вышеизложенного, данному пациенту была назначена комбинированная антигипертензивная терапия периндоприлом 4 мг и индапамидом 1,25 мг (Ко-Парнавел) раз в сутки утром, аторвастатин (Новостат) 80 мг раз в сутки, клопидогрел 75 мг раз в сутки (Зилт), цитиколин (Нюцил) 1000 мг два раза в день с контрольной явкой через 3 месяца.

Через 3 месяца на приеме у пациента была выявлена выраженная положительная динамика. Жалоб на момент осмотра не предъявлял.

Объективно: состояние удовлетворительное. В легких – дыхание везикулярное, ЧДД – 16 уд./мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС – 64 уд./мин. АД – 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления – в норме.

Неврологический статус: сознание ясное, правильно ориентирован в месте и времени, адекватен, выполняет все просьбы и инструкции врача. Черепно-мозговые нервы без патологии. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Мышечная сила в конечностях – 5 баллов, сухожильные рефлексы в правых конечностях оживлены.

Положительный рефлекс Тремнера в правой руке. Координаторные пробы с рук и ног выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранены. Тазовые функции контролирует.

При нейропсихологическом тестировании: МоСА – 27 баллов, тест литеральных ассоциаций – 15 слов. Тест построения маршрута: часть А – 27 с, часть В – 62 с. Тест 10 слов: непосредственное воспроизведение – 8 слов, отсроченное – 9.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Клинический анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: креатинин – 80 мкмоль/л, СКФ ЕРІ – 89 мл/мин./1,73 м², глюкоза натощак – 5,5 ммоль/л, общий холестерин – 4,8 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,6 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,0 ммоль/л, АЛТ – 20 ЕД/л, АСТ – 21 ЕД/л.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС – 65 уд./мин., признаки гипертрофии левого желудочка, электрическая ось сердца отклонена влево.

СМАД: у пациента контролируемая АГ в дневные часы по САД и ДАД, тип суточного профиля в ночные часы изменился на благоприятный по САД – 18% – dipper (диппер), сохраняется неблагоприятный профиль по ДАД – 9% – non-dipper (нон-диппер).

На основании данных осмотра можно сделать заключение, что нами была выбрана оптимальная комбинация лекарственных средств с учетом коморбидности пациента, полностью соответствующая современным рекомендациям, подтвердив высокую эффективность и безопасность.

В данном клиническом случае назначение Нооцила пациенту с ишемическим инсультом показало, что Нооцил способствует функциональному восстановлению на любом этапе реабилитации у пациентов. Отсутствие жалоб со стороны пациента на плохую переносимость препарата демонстрирует его безопасность. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о целесообразности использования цитиколина не только при ишемическом инсульте, но и при хронической церебральной ишемии, сопровождающейся когнитивными расстройствами и деменцией, что расширяет терапевтические возможности реабилитации пациентов после инсульта. Ввиду отсутствия выявленных отрицательных взаимодействий с другими препаратами цитиколин можно рекомендовать для комбинированной терапии у пациентов с сопутствующей патологией.

Список литературы

1. Ключева Е. Г., Александров М. В., Панина Е. Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 52 с.
2. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2018–688 с. – ISBN 978–5–9704–4405–4.
3. Формулировка патолого-анатомического диагноза при цереброваскулярных болезнях. RPS 4.9.3. Клинические рекомендации. Под ред. Г. А. Франка, О. В. Заирятына, М. Г. Рыбакова, А. В. Кононова, Л. В. Кактурского, О. О. Орехова. Российское общество патологоанатомов. – М.: Практическая медицина, 2017. – 44 с.

Для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлеева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. Медицинский алфавит. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

4. Чозова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36 (10): 1953–2041.
6. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188.
7. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и соавт. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
8. Бокерия Л. А., Покровский А. В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М, 2019 г., с. 89.
9. Остроумова О. Д. Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта. Неврология и психиатрия. № 4. Эффективная фармакотерапия. 45/2013: 22–26.
10. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS Collaborative Group // Lancet. 2001. Vol. 358. N9287. P. 1033–1041.
11. Amarenco P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. The Lancet. Neurology, 01 May 2009, 8 (5): 453–463.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Amarenco P et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549–59.
13. The SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL). Cerebrovasc Dis 2003; 16: 389–95.
14. Diener H. C., Sacco R., Yusuf S.; PROGRESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROGRESS) // Cerebrovasc Dis. – 2007. – Vol. 23. – P. 368–80.
15. Jeffrey S. PROGRESS: combination therapy falls short of noninferiority vs. clopidogrel // Medscape medical news, 2008 (www.medscape.com/viewarticle/1574558).
16. Conant R., Schauss A. G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // Altern. Med. Rev. 2004 Mar; 9 (1): 17–31.
17. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. 2008; 5 (4): 167–177.
18. Секадес Х. Х. Роль цитиколина в реабилитации после инсульта: обзор литературы «РМЖ» № 19, 2012, стр. 978.
19. Яворская В. А., Фламин Ю. В., Гребенюк А. В. Цитиколин при остром инсульте: механизм действия, безопасность и эффективность (научный обзор). Международный неврологический журнал, № 2 (40), 2011: 98–104.
20. Diaz-Arriba MJ, Pardo-Hervas P, Tabares-Lavado M, Rios-Lago M, Maestu F. Plasticidad del sistema nervioso central y estrategias de tratamiento para la reprogramación sensoriomotora: comparación de dos casos de accidente cerebrovascular isquémico en el territorio de la arteria cerebral media. Rev Neurol 2006; 42: 153–8.
21. Hurtado O, Pradillo JM, Alonso-Escolano D, Lorenzo P, Sobrino T, Castillo J, et al. Neurorepair versus neuroprotection in stroke. Cerebrovasc Dis 2006; 21 (Suppl 2): S54–63.
22. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology. – 1993. – Vol. 43, N2. – p. 250. – 260.
23. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. Neurobiol Dis 2007; 26: 105–11.
24. Carnevale D, De Simone R, Minghetti L. Microglia–neuron interaction in inflammatory and degenerative diseases: role of cholinergic and noradrenergic systems. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007; 6: 388–97.
25. Bramanti V, Campisi A, Tomassoni D, Li Volti G, Caccamo D, Cannavo G, et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. Neurochem Res 2008; 33: 2601–8.
26. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Clin Neuro 2009; 5: 33–8.
27. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002; 33: 2850–7.
28. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Rev Neurol Dis 2008; 5: 167–77.
29. Alvarez-Sabin J, Roman G. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke 2011; 42 (Suppl 1): S40–3.
30. W. M. Clark et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 1997, 49 (3), 671–678. DOI: 10.1212/wnl.49.3.671.
31. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on post-stroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Int J Neurosci 1980; 11: 211–25.
32. Ueda S., Hasegawa T., Ando K., et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method). Strides of Medicine. 1994; 170: 297–314.

For citation: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebezeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. Medical alphabet. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Современные факторы риска и особенности терапии онихомикоза

Л. Р. Сакания, врач-дерматолог²

А. Л. Пирюзян, д.м.н.¹

И. М. Корсунская, д.м.н., проф.¹

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Modern risk factors and features of treatment of onychomycosis

L.R. Sakania, A.L. Piruzyan, I.M. Korsunskaya

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Онихомикоз является широко распространенным заболеванием ногтей, вызванным дерматофитами, дрожжами и недерматофитами. Факторами риска развития онихомикоза могут выступать различные соматические состояния, к примеру диабет, возраст, особенности образа жизни. Часто онихомикоз встречается у спортсменов. Так, по некоторым данным, у 60,7% футболистов наблюдается данное заболевание. Причиной повышенного риска развития онихомикозов у спортсменов является ношение неподходящей обуви, частое использование синтетической одежды и обуви, сохраняющей пот, травмы ногтевых пластин. Предпочтение стоит отдавать системной терапии. Лечение может занимать до 18 месяцев, что обусловлено медленным отрастанием здоровой ногтевой пластинки. Из системных препаратов широко применяется итраконазол. Препарат может назначаться по схеме пульс-терапии, и положительная динамика наблюдается уже через 2 месяца применения.

Ключевые слова: онихомикоз, факторы риска, системная терапия, итраконазол.

Summary

Onychomycosis is a widespread nail disease caused by dermatophytes, yeast and non-dermatophytes. Risk factors for the development of onychomycosis can be various somatic conditions, for example diabetes, age, lifestyle features. Often onychomycosis occurs in athletes. According to some reports, 60.7% of football players have this disease. The reason for the increased risk of developing onychomycosis in athletes is wearing unsuitable shoes, the frequent use of synthetic clothing and sweat-preserving shoes, and injuries to the nail plates. Preference should be given to systemic therapy. Treatment can take up to 18 months, due to the slow regrowth of a healthy nail plate. Of the systemic drugs, itraconazole is widely used. The drug can be prescribed according to the scheme of pulse therapy, and positive dynamics is observed after 2 months of use.

Key words: onychomycosis, risk factors, systemic therapy, itraconazole.

Онихомикоз, вызванный дерматофитами, дрожжами и недерматофитами, составляет 50% всех случаев заболевания ногтей [1]. Известными индивидуальными факторами риска его развития являются травма ногтя, возраст, курение, иммуносупрессия, ожирение, псориаз и другие причины ониходистрофии, заболевания периферических артерий, сахарный диабет, участие в спортивных мероприятиях, таких как бег или плавание [2–6]. Сообщалось, что у пациентов мужского пола более тяжелая клиническая картина онихомикоза и наблюдается хроническое течение заболевания [7].

Восприимчивость к онихомикозу часто наследуется и может наблюдаться среди членов одной семьи. Некоторые исследования выявили наличие полиморфизмов в генах основного комплекса гистосовместимости, связанных с более высокой восприимчивостью к онихомикозу

со стороны дерматофитов, в частности гаплотипов HLA-DR 8 и HLA-DR 1 [8–11].

Травма, вызванная обувью, вызывает структурные изменения ногтя, особенно у людей с ортопедическими изменениями, вследствие которых происходит неправильная адаптация ног к обуви [12]. На самом деле большинство аномалий ногтя связано с давлением обуви, а не грибковой инфекцией. Часто наличие недерматофитной плесени в дистрофическом ногте может рассматриваться как вторичная ниша колонизации в ногте, ранее поврежденном травмой [13].

Рост распространенности онихомикоза за последние десятилетия объясняется рядом причин, в том числе увеличением числа людей с ослабленным иммунитетом (включая людей с диабетом) [14], ростом продолжительности жизни и урбанизации, окклюзией, использованием

современной обуви [15]. Грибковые инфекции заразны. Они могут передаваться при непосредственном контакте кожа-к-коже, но чаще распространяются в результате выделения инфицированных мертвых клеток кожи и ногтей [16]. Вторичное распространение инфекции у одного и того же человека может привести к заражению других ногтей стопы или кистей вне зависимости от первоначальной локализации инфекции. При отсутствии лечения инфекция может выступать в качестве резервуара для других кожных заболеваний, включая атопический дерматит, крапивницу и узловатую эритему, а также грибковые инфекции других локализаций. Онихомикоз также может усугубить проблемы с ногами, вызванные другими заболеваниями, такими как диабет, и в крайних случаях может в конечном итоге потребовать ампутации нижней конечности [17].

Предполагаемая распространенность онихомикоза в мире составляет 5,5% [18]. Более 60% этих инфекций вызваны дерматофитами, в основном *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporium spp.* Остальные инфекции могут быть вызваны не-дерматофитной плесенью, преимущественно *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium*, *Fusarium spp.*, *Alternaria alternata* и *Neoscytalidium spp.*, или дрожжами, такими как *Candida albicans* [19].

Существуют противоречивые данные о распространенности онихомикоза у взрослых и пожилых. Некоторые авторы сообщают о более высокой распространенности онихомикоза в возрастной группе 20–40 лет [20], в то время как другие сообщают о высокой распространенности после 55 лет [21].

Многие авторы предложили корреляцию между онихомикозом и использованием неподходящей обуви или полным отказом от нее. Возникновению онихомикоза способствует теплые и влажные условия. Потливость ног в обуви и носке часто создает данные условия, что делает обувь идеальной атмосферой для грибкового созревания. [22]. В дополнение к вышеупомянутой окклюзионной обуви, постоянное ношение закрытой обуви и воздействие влажной среды, такой как в фитнес-клубах и бассейнах, увеличивают частоту возникновения онихомикоза [23].

Спорт также может усугубить наличие онихомикоза и *tinea pedis*. В бразильском исследовании сообщалось о большей распространенности онихомикоза (в 2,0 раза) и грибка стопы (*tinea pedis*) (в 2,5 раза) у спортсменов по сравнению с неспортсменами [22]. Ключевыми предрасполагающими факторами, способствующими заражению спортсменов, являются скорость и интенсивность бега, внезапный старт и резкая остановка активности в некоторых видах спорта (например, теннис, хоккей, футбол и др.), занятия спортом без защитной обуви (например, гимнастика и балет), вследствие чего часто возникают травмы ногтей, также распространению онихомикоза способствует частое ис-

пользование синтетической одежды и обуви, сохраняющей пот. Водные виды спорта и пользование общественными бассейнами и саунами тоже повышают риск микотических поражений [22].

К примеру, немецкое исследование заболеваемости онихомикозом среди футболистов показало, что в группе спортсменов были обнаружены онихомикоз (60,7% случаев) и разноцветный лишай (17,8%), тогда как в группе неспортсменов, эквивалентной по возрасту, выявлены онихомикоз (3,3%) и разноцветный лишай (1,4%) [24].

Помимо высокой распространенности, онихомикоз вызывает трудности в лечении, поскольку доступный терапевтический арсенал невелик и существуют высокие показатели резистентности и рецидивов, что делает его заслуживающей внимания проблемой общественного здравоохранения [25–26].

Из-за своего химического состава ноготь является серьезным барьером для проникновения лекарств, и диффузия в ноготь значительно ниже по отношению к коже [27]. Это, в сочетании с медленным ростом ногтя, требует, чтобы лекарственные средства использовались в течение 12 месяцев или дольше, в идеале – пока здоровый ноготь не отрастет. Традиционно пероральные препараты были предпочтительным лечением из-за их доступности и эффективности [28]. Тербинафин и итраконазол являются основными пероральными противогрибковыми препаратами. Хотя они эффективны, они могут сопровождаться системными побочными эффектами и лекарственным взаимодействием, что является проблемой для тех, кто уже принимает лекарства от других заболеваний. Пациенты могут колебаться принимать противогрибковые препараты. Понятно, что есть спрос на несистемные методы лечения. В настоящее время существует несколько пероральных, местных и физических методов лечения, расширяющих доступные пациентам варианты лечения. Кроме того, можно рассматривать комбинированную терапию с несколькими методами лечения [29].

Азолы, такие как итраконазол, действуют ниже реакции сквален-эпоксидазы при синтезе эргостерола в мембране. Эти цитостатические противогрибковые препараты ингибируют ланостерол-14- α -деметилазу, кодируемую ERG11 в *C. albicans* и CYP51 в нитчатых грибах [30]. Ингибирование ланостерола 14- α -деметилазой приводит к накоплению предшественников стеролов. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению структуры и функции плазматической мембраны грибка.

Частое применение противогрибковых препаратов способствует образованию резистентных микробов, и, следуя этой тенденции, в ряде стран недавно появились дерматофиты, устойчивые к тербинафину [31–34]. Было установлено, что распространенность устойчивых к тербинафину изолятов *Trichophyton rubrum* составляет 1,0% в Швейцарии (26 случаев среди 2056 протестированных изолятов) [31]. Открытая в Швейцарии последовательность ДНК гена, кодирующего SQLE, в 17 клинических изолятах *T. rubrum* из *tinea pedis* и *tinea unguium* с пониженной чувствительностью к тербинафину выявила одноточечные мутации, приводящие к аминокислотным заменам в 1 из 4 положений аминокислот (Leu393, Phe397, Phe415 и His440) внутри белка SQLE. Четыре из 17 изолятов *T. rubrum* содержали одну и ту же мутацию Leu393Phe, ранее идентифицированную в одном клиническом изоляте Osborne *et al.* [35], и четыре других изолята несли ту же самую мутацию Phe397Leu, ранее идентифицированную в другом клиническом изоляте тем же автором [36]. Эти две мутации были обнаружены в резистентных к тербинафину *T. mentagrophytes*, вызывающих *tinea cruris* в Индии, что свидетельствует о распространенности данных мутаций в клинических изолятах резистентных дерматофитов [34]. Введение обнаруженных точечных мутаций в тербинафин-чувствительные *T. mentagrophytes* привело к возникновению тербинафин-резистентных фенотипов, для которых МІС-тербинафин был сопоставим с таковыми у соответствующих клинических штаммов [31]. Эти результа-



Фото 1. До начала терапии итраконазолом.



Фото 2. Через 2 месяца терапии итраконазолом.

ты показали, что устойчивость к тербинафину у клинических изолятов *Trichophyton* должна быть приписана обнаруженной аминокислотной замене в белке SQLE. Устойчивость к лечению тербинафином является новой проблемой, и для лечения таких случаев онихомикоза может потребоваться переход на лечение итраконазолом.

Онихомикоз, как известно, трудно поддается лечению. Достижение полного излечения может занять до 18 месяцев [37], а полное излечение вообще не достигается у 20–25% пролеченных пациентов [38].

В качестве системного антимикотического лечения возможно назначение препарата Орунгамин (Россия), действующим веществом которого является итраконазол. Итраконазол особенно удобен в терапии людей активного возраста (20–50 лет), поскольку возможны две схемы терапии – непрерывная и пульс-терапия.

При непрерывной терапии итраконазол применяется по 100 мг два раза в сутки в течение 3 месяцев при онихомикозе стоп и 2 месяцев при поражении кистей. Пульс-терапия подразумевает прием итраконазола 400 мг в сутки в течение 7 дней с интервалом 21 день. При онихомикозе кистей достаточно двух курсов, онихомикоз стоп требует трех курсов для достижения лабораторного подтверждения отсутствия микотической инфекции.

Пульс-терапия будет наиболее удобной, а следовательно, и эффективной, у пациентов, ведущих активный образ жизни, находящихся в постоянном движении, в частности у спортсменов.

Применительно к препарату Орунгамин в случае непрерывной терапии возможен прием одной таблетки

(200 мг) раз в сутки и соответственно двух таблеток в сутки при пульс-терапии. Уменьшение количества таблеток на прием оказывает значительное влияние на приверженность терапии. Кроме того, Орунгамин является доступным отечественным препаратом, отвечающим международным стандартам производства лекарственных средств GMP.

Собственные наблюдения демонстрируют высокую эффективность схемы пульс-терапии итраконазолом (Орунгамин) у пациентов с поражением кистей. Видимый клинический результат появляется через 2 месяца после начала терапии (фото 1, 2). Однако неизменная ногтевая пластинка кистей отрастает полностью через 5–6 месяцев в зависимости от возраста пациента. При онихомикозе стоп визуальный эффект становится заметен через 3–4 месяца, а полное отрастание здорового ногтя достигается через 9–12 месяцев.

Поскольку итраконазол обладает накопительным эффектом в матриксе ногтя до 6 месяцев [39], реинфекция и рецидив микотической инфекции маловероятны. Однако неэстетичный вид ногтя вызывает психоэмоциональный дискомфорт у большинства молодых пациентов. С учетом этого рекомендуется использование местных средств, таких как укрепляющие лаки и пр. Использование местных средств позволяет снизить уровень травматизации ногтевой пластинки и предупредить реинфекцию при медленном росте ногтя.

Эффективность современных методов лечения ограничена медленным ростом ногтей, толщиной кератина ногтя, предотвращающей проникновение местных и системных лекарств,

и выживанием грибов в окружающей среде (например, в обуви) в течение длительных периодов. Из-за отсутствия внутренней иммунной функции и низкой проницаемости ткани лечение ногтей является особенно сложной терапевтической задачей. Люди с онихомикозом могут длительно страдать от заболевания, особенно при отсутствии эффективного лечения. В связи с этим поиск эффективных индивидуализированных схем терапии с учетом соматической отягощенности, образа жизни и других особенностей пациента является приоритетной задачей современной микологии.

Список литературы

1. Smith E. B. History of antifungals. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 776–778. DOI: 10.1016/0190-9622(90)70286-Q.
2. Neumann H. A. Oral treatment of onychomycosis of the toe nails; comparison of cost effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1995; 139: 1350–1351.
3. Purim K. S., Bordignon G. P., Queiroz-Telles F. Fungal infection of the feet in soccer players and non-athlete individuals. *Rev. Iberoam. Micol.* 2005; 22: 34–38. DOI: 10.1016/S 1130-1406(05)70004-8.
4. Purim K. S., de Freitas C. F., Leite N. Feet dermatophytosis in soccer player. *An. Braz. Dermatol.* 2009; 84: 550–552. DOI: 10.1590/S 0365-05962009000500020.
5. Gupta A. K., Versteeg S. G., Shear N. H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J. Cutan. Med. Surg.* 2017; 21: 525–539. DOI: 10.1177/1203475417716362.
6. Ha S. J., Han K. D., Song Y., Lee J. H. Weight change and risk of onychomycosis: A nationwide cohort study in Korea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78: 613–614. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.030.
7. Gupta A. K., Daigle D., Foley K. A. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. *Skin Appendage Disord.* 2015; 1: 74–81. DOI: 10.1159/000433473.
8. Garcia-Romero M. T., Granados J., Vega-Memije M. E., Arenas R. Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103: 59–62. DOI: 10.1016/j.adengl.2011.03.017.
9. Carrillo-Meléndrez H., Ortega-Hernández E., Granados J., Arroyo S., Barquera R., Arenas R. Role of HLA-DR Alleles to Increase Genetic Susceptibility to Onychomycosis in Nail Psoriasis. *Skin Appendage Disord.* 2016; 2: 22–25. DOI: 10.1159/000446444.
10. Abdel-Rahman S. M. Genetic Predictors of Susceptibility to Dermatophytoses. *Mycopathologia.* 2017; 182: 67–76. DOI: 10.1007/s11046-016-0046-z.
11. Gupta A. K., Carviel J., Shear N. H. Onychomycosis and Chronic Fungal Disease: Exploiting a Commensal Disguise to Stage a Covert Invasion. *J. Cutan. Med. Surg.* 2018; 22: 318–322. DOI: 10.1177/1203475417745827.
12. Zaias N., Rebell G., Casal G., Appel J. The asymmetric gait toenail unit sign. *Skinmed.* 2012; 10: 213–217.
13. Zaias N., Rebell G., Escovar S. Asymmetric gait nail unit syndrome: The most common worldwide toenail abnormality and onychomycosis. *Skinmed.* 2014; 12: 217–223.
14. Ghannoum M., Salem I., Christensen L. Epidemiology of onychomycosis. In: Rigopoulos D., Elewski B., Richert B., editors. *Onychomycosis.* John Wiley & Sons; Hoboken, NJ, USA: 2018.

15. Lee W. J., Kim S. L., Jang Y. H., Lee S. J., Kim D. W., Bang Y. J., Jun J. B. Increasing prevalence of *trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30: 639–643. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.639.
16. Piérard G. E. Spores, sporodochia and fomites in onychomycosis. *Dermatology.* 2006; 213: 169–172. DOI: 10.1159/000093862.
17. Eba M., Njunda A. L., Moulom R. N., Kwenti E. T., Fuh A. N., Nchanji G. T., Atashili J. Onychomycosis in diabetic patients in fako division of cameroon: Prevalence, causative agents, associated factors and antifungal sensitivity patterns. *BMC Res. Notes.* 2016; 9: 494. DOI: 10.1186/s13104-016-2302-1.
18. Vlahovic T. C. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2016; 33: 305–318. DOI: 10.1016/j.cpm.2016.02.001.
19. Lipner S. R., Scher R. K. Part I: Onychomycosis: Clinical Overview and Diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.062.
20. Jain S., Sehgal V. N. Onychomycosis: An epidemiologic perspective. *International Journal of Dermatology.* 2000; 39 (2): 100–103. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00808.x.
21. Grover S. Clinico-mycological evaluation of onychomycosis at Bangalore and Jorhat. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2003; 69 (4): 284–286.
22. Thomas J., Jacobson G. A., Narkowicz C. K., Peterson G. M., Burnet H., Sharpe C. Toenail onychomycosis: An important global disease burden. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010; 35: 497–519. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x
23. Gupta A. K., Simpson F. C., Brintnell W. C. Do genetic mutations and genotypes contribute to onychomycosis? *Dermatology.* 2014; 228: 207–210. DOI: 10.1159/000358586.
24. Buder V, Augustin M, Schäfer I, Welsch G, Catalla-Lehnen P, Herberger K Prevalence of dermatomycoses in professional football players: A study based on data of German Bundesliga fitness check-ups (2013–2015) compared to data of the general population *Hautarzt.* 2018 May; 69(5): 401–407. DOI: 10.1007/s00105-017-4120-3.
25. Peres N. T., Maranhão F. C., Rossi A., Martinez-Rossi N. M. Dermatophytes- Host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An. Braz. Dermatol.* 2010; 85: 657–667. DOI: 10.1590/S 0365-05962010000500009.
26. Gupta A. K., Foley K. A., Mays R. R., Shear N. H., Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis: A systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2019. DOI: 10.1111/bjd.18155.
27. Gupchup GV, Zatz JL: Structural characteristics and permeability properties of the human nail: A review. *J Cosmet Sci.* 1999; 50 (6): 363–385.
28. Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (4): 853–67. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260.
29. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (2): 227–36. DOI: 10.1517/1465566.2015.993380
30. Reiss E., Shadomy H. J., Lyon G. M. *Fundamental Medical Mycology.* Wiley-Blackwell; Hoboken, NJ, USA: 2011. pp. 75–105.
31. Yamada T., Maeda M., Alshahni M. M., Tanaka R., Yaguchi T., Bontems O., Salamin K., Fratini M., Monod M. Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61: e00115–17. DOI: 10.1128/AAC.00115-17.
32. Schöslers L., Andersen L. K., Arendrup M. C., Sommerlund M. Recurrent terbinafine resistant *Trichophyton rubrum* infection in a child with congenital ichthyosis. *Pediatr. Dermatol.* 2018; 35: 259–260. DOI: 10.1111/pde.13411.
33. Digby S. S., Hald M., Arendrup M. C., Hjort S. V., Kofoed K. Darier disease complicated by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum*: A case report. *Acta Derm. Venereol.* 2017; 97: 139–140. DOI: 10.2340/00015555-2455.
34. Singh A., Masih A., Khurana A., Singh P. K., Gupta M., Hagen F., Meis J. F., Chowdhary A. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi; India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses.* 2018; 61: 477–484. DOI: 10.1111/myc.12772.
35. Osborne C. S., Leitner I., Favre B., Ryder N. S. Amino acid substitution in *Trichophyton rubrum* squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 2840–2844. DOI: 10.1128/AAC.49.7.2840-2844.2005.
36. Osborne C. S., Leitner I., Hofbauer B., Fielding C. A., Favre B., Ryder N. S. Biological, biochemical, and molecular characterization of a new clinical *Trichophyton rubrum* isolate resistant to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 2234–2236. DOI: 10.1128/AAC.01600-05.
37. Gupta A. K., Daigle D., Carviel J. L. The role of biofilms in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 1241–1246. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.008.
38. Scher R. K., Baran R. Onychomycosis in clinical practice: Factors contributing to recurrence. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 5–9. DOI: 10.1046/j.1365-2133.149.s65.5.x.
39. Инструкция по применению препарата Орунгамин (итраконазол).

Для цитирования: Сакания Л.Р., Пирюзян А.Л., Корсунская И.М. Современные факторы риска и особенности терапии онихомикоза. *Медицинский алфавит.* 2020; (2): 20–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-20-23>

For citation: Sakania L.R., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Modern risk factors and features of treatment of onychomycosis. *Medical alphabet.* 2020; (2): 20–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-20-23>



Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
 ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



I национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
 и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
 И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
 ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
 Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
 для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Барриадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
 по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
 Educational Event Coordinator

Новые подходы к ведению пациента с высоким суммарным риском (обзор рекомендаций 2019 года)

Н. В. Орлова, д.м.н., проф.
Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент
М. А. Лаперишвили, ординатор
С. В. Горяйнова, соискатель ученой степени к.м.н.

Кафедра факультетской терапии ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

New approaches to managing patients with high total risk (review of year 2019 recommendations)

N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, M. A. Laperishvili, S. V. Goryaynova
 Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) – 2019 основаны на результатах крупных многоцентровых клинических исследований, доказавших эффективность более жестких подходов к ведению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Новые схемы медикаментозной терапии, определение новых целевых значений АД, уровней липидов крови и коррекция гипергликемии, профилактика тромбоэмболических осложнений, направлены на снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В статье рассмотрены рекомендации 2019 года Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с хронической коронарной болезнью, с нарушениями липидного обмена, с сахарным диабетом.

Ключевые слова: рекомендации 2019 года Европейского общества кардиологов, дислипидемия, сахарный диабет, хронический коронарный синдром, суммарный риск.

Summary

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. The current recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) – 2019 are based on the results of large multicenter clinical trials that have proven the effectiveness of more stringent approaches to the management of patients with high cardiovascular risk. New regimens of drug therapy, the definition of new target values for blood pressure, blood lipid levels and the correction of hyperglycemia, the prevention of thromboembolic complications, are aimed at reducing the risk of cardiovascular events and mortality from cardiovascular diseases. The article discusses recommendations of the European Society of Cardiology – 2019 on the management of patients with chronic coronary disease, with lipid metabolism disorders, and diabetes mellitus.

Key words: recommendations of the European Society of Cardiology – 2019, dyslipidemia, diabetes mellitus, chronic coronary syndrome, total risk.

2019 год ознаменовался окончанием крупных многоцентровых исследований и выходом новых рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с дислипидемиями, нарушениями углеводного обмена и хроническим коронарным синдромом (ХКС). ХКС – новый термин, который активно внедряется в клиническую практику. Анализ изменений этих рекомендаций наряду с рекомендациями ведения пациентов с артериальной гипертензией 2018 года ESC позволяет пересмотреть тактику ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на всех стадиях: начиная с определения групп риска пациентов, заканчивая новыми подходами к назначению лекарственных препаратов. Ведущим значением в первичной профилактике и контроле течения заболевания является изменение образа

жизни с учетом известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значимая роль в профилактике, лечении и предотвращении осложнений возлагается на врачей амбулаторного звена.

Изменения в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов затронули формирование групп риска. Если сравнивать новые рекомендации ESC [1, 2, 4, 5] и Американской коллегии кардиологов (ACC/АНА) [3], европейские расширяют критерии для определения высокого и очень высокого риска, внесены дополнительные модификаторы. С 2003 года для оценки риска смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет используется шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), учитывающая возраст, пол, факт курения, уровень систо-

лического артериального давления и холестерина. С 2016 года в шкале расширился диапазон возраста с 40–65 до 40–70 лет [1]. В настоящее время дополнительными модификаторами риска являются: социальная депривация (закрытые коллективы, изоляция от общества); психиатрические заболевания; лечение препаратами от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); отсутствие физической активности; алиментарное или абдоминальное ожирение; аутоиммунные и воспалительные заболевания; психосоциальный стресс, включающий физическое истощение; гипертрофия левого желудочка; раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе; хроническая почечная недостаточность; обструктивное апноэ сна. Женский пол, по последним исследованиям, теперь не является смягчающим фактором в вероятности развития сердечно-со-

судистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом [2]. На практике реальный риск может быть выше рассчитанного, поэтому следует принимать во внимание статистику, характерную для определенного региона.

Изменения коснулись диагностики пациентов с ССЗ – увеличена роль визуализирующих методик в первичной диагностике у пациентов. Начальным методом исследования для выявления поражения коронарных артерий рекомендуются неинвазивные визуализирующие функциональные методы исследования у пациентов с наличием клинических симптомов ИБС или подозрением на бессимптомную обструкцию коронарных артерий. Выбор метода исследования предлагается совершать на основании клинической вероятности ИБС [5]. «Клиническая вероятность» – новый термин, введенный в рекомендациях ESC по ХКС 2019 года. На клиническую вероятность обструктивной ИБС влияют статистика по заболеваемости в данном регионе среди групп населения, клиника и анамнез. В отличие от клинической вероятности, ранее введенный термин «предстесовая вероятность» (ПТВ) основывается на данных возраста, пола и вариации симптоматики. Учитывая данные новых исследований [6] по анализу результатов PROMISE и SCOTT-HEART, к показателям оценки ПТВ добавилась одышка, за счет чего удалось более точно выделить группы пациентов с показаниями к инвазивным и неинвазивным исследованиям коронарных артерий. Более 50% пациентов, ранее относившихся к группе высокой клинической вероятности обструктивной ИБС, присвоена ПТВ менее 15%. Теперь к этой группе принадлежат около 57% пациентов, согласно тем же исследованиям, вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у этих пациентов в течение года равна менее 1% и прогноз для жизни можно считать благоприятным. Данный пересмотр поможет увеличить соотношение выполняемых исследований коронарных артерий для выявления обструктивной ИБС, что помогает рационализировать экономическую эффективность и правильно распределить нагрузку на лечебные учреждения.

Инвазивная ангиография рекомендована как альтернативный метод для диагностики обструктивной ИБС пациентам с высокой клинической вероятностью ИБС и симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, или развитием симптомов ишемии при незначительной физической нагрузке у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Данный метод исследования должен служить методом выбора для диагностики стенозов перед проведением вмешательств по реваскуляризации миокарда [5].

Пересмотрена роль нагрузочного ЭКГ тестирования. Если раньше стресс-ЭКГ был рекомендован как начальный метод тестирования у пациентов с симптомами стенокардии и средней предстесовой вероятностью ИБС (15–65%), новые рекомендации предлагают использовать этот метод для оценки толерантности к физической нагрузке, степени изменения артериального давления, нарушений ритма в ответ на нагрузку для оценки риска возникновения жизнеугрожающих событий у пациентов и понимания влияния заболевания на качество жизни.

Выявление атеросклеротической бляшки по результатам ультразвукового исследования сонных или бедренных артерий должно считаться новым фактором, обуславливающим переход пациента в более высокую группу риска. Вместе с тем не рекомендуется использовать ультразвуковой анализ толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях как важный прогностический признак [5].

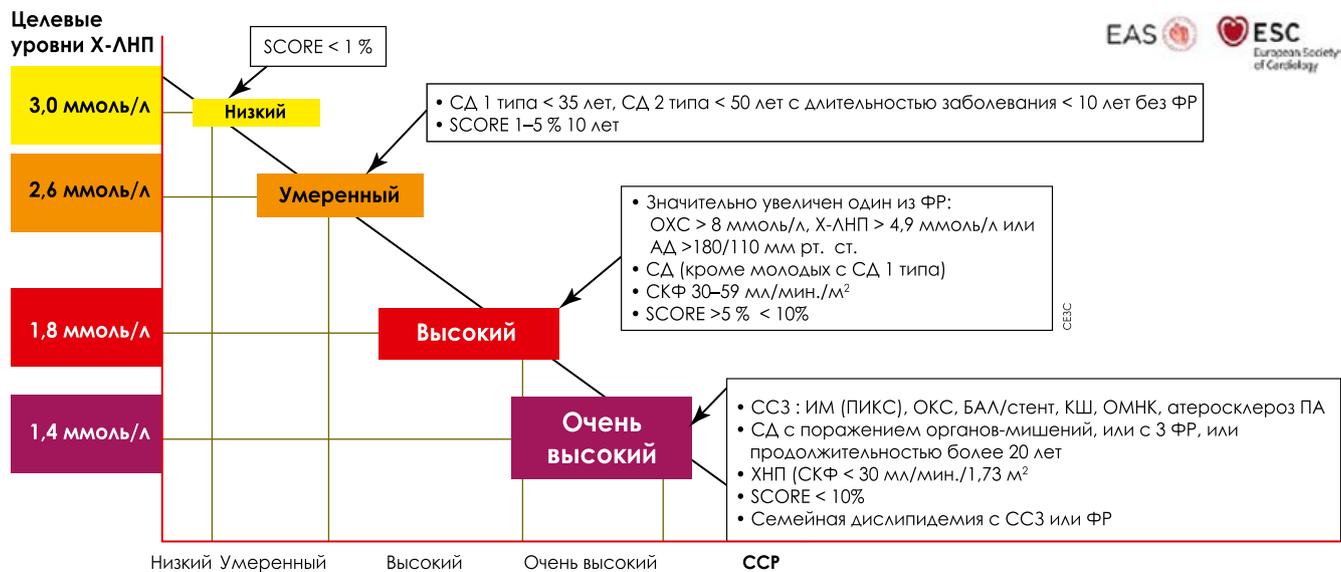
Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий может быть использована как метод скрининга у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, если другие неинвазивные методы исследования малоинформативны, однако у этого метода исследования существуют противопоказания, которые значительно ограничивают его применение: фибрилляция предсердий, морбидное ожирение, неспособность пациента самостоятельно задержать дыхание. Благодаря этому методу исследования оценивается индекс Агатсона – степень кальциноза коронарных артерий, который следует

использовать как дополнительный фактор у пациентов с низким и средним уровнем риска. Согласно последним исследованиям, атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца с индексом Агатсона более 100 баллов встречается с частотой от 12,7 до 18,9 на тысячу человек [7]. Поэтому модификация группы риска в более высокую с изменением постоянной терапии на основании полученных данных может считаться экономически оправданной [5].

С выходом рекомендаций 2019 года по лечению дислипидемий всем пациентам хотя бы раз в жизни рекомендовано проверить уровень липопротеина (а) в плазме крови для выделения субъектов с уровнем ЛП(а) выше 180 мг/дл (более 430 нмоль/л). Таким пациентам присваивается пожизненный риск, эквивалентный риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В рандомизированных исследованиях показано, что, хотя повышенный уровень в плазме ЛП(а) является менее серьезным фактором риска, чем повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), пожизненный высокий уровень ЛП(а) непосредственно ассоциирован с более высокой вероятностью развития ИБС, в связи с чем необходимо назначить постоянную терапию для предотвращения раннего дебюта сердечно-сосудистых заболеваний.

Выделяют шесть клинических групп по клиническому течению ИБС:

1. пациенты с подозрением на ИБС и стабильными симптомами стенокардии и (или) одышкой;
2. пациенты с дебютом сердечной недостаточности (СН) или левожелудочковой (ЛЖ) дисфункцией с подозрением на ИБС;
3. пациенты со стабильными симптомами менее года после острого коронарного синдрома (ОКС) или с недавней реваскуляризацией;
4. пациенты со сроком диагностики ИБС или реваскуляризации более года;
5. пациенты со стенокардией с подозрением на вазоспазм или микрососудистое заболевание;
6. асимптомные пациенты с ИБС, выявленной на скрининге.



ПА – периферические артерии, ИМ – инфаркт миокарда, ОМНК – острое нарушение мозгового кровообращения
 СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АД – артериальное давление, ФР – фактор риска,
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

2018 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)

Рисунок. Целевые значения X-ЛНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска (профессор Т. В. Адашева, РНМОТ, 2019).

Каждый из сценариев течения ИБС имеет различные риски. Модификация факторов риска, медикаментозная терапия и реваскуляризация снижают риски сердечно-сосудистых событий, включая ОИМ и летальный исход.

Пациенты с фибрилляцией предсердий и ИБС или другим большим фактором риска теперь относятся к очень высокому риску, а при отсутствии данных о наличии ИБС или других факторов риска – к высокому. Соответственно целевые значения терапии должны быть подобраны и изменены.

Изменилось отношение к целевому уровню показателей липидного профиля пациентов, что диктует необходимость вести более интенсивную гиполипидемическую терапию:

- для пациентов с высоким риском и (или) при наличии сахарного диабета второго типа (СД2) рекомендовано снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл.);
- для пациентов со средним уровнем риска следует принимать целевой уровень ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (менее 100 мг/дл), при наличии СД2 данный уровень рекомендован;
- для первичной профилактики у пациентов очень высокой груп-

пы риска с фибрилляцией предсердий, независимо от наличия ИБС, особенно при наличии СД2, должно достигаться снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,4 ммоль/л (55 мг/дл);

- при низком уровне риска можно считать целевым уровень ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л (менее 116 мг/дл);
- если в течение 2 лет повторно возникает сердечно-сосудистое событие у пациентов с ИБС на фоне приема максимально допустимой терапии статинов при хорошей переносимости, можно считать целевым уровень ЛПНП ниже 1,0 ммоль/л (менее 40 мг/дл);
- для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском рекомендуется снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (см. рис.).

Такой подход к целевым значениям базируется на данных нескольких мета-анализов и рандомизированных исследований [8, 9], согласно которым снижение риска сердечно-сосудистых событий пропорционально снижению уровня ЛПНП. Чем выше был исходный уровень ЛПНП, тем сильнее будет снижение общего риска.

Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение количества всех фракций липопротеидов низкой плотности в циркулирующей крови, отражается на лабораторных показателях ЛПНП. При воздействии на липопротеиды через механизм, который видоизменяет ЛП и инактивирует, снижение лабораторных показателей может быть непропорционально. Поэтому рекомендуется лабораторная диагностика уровня ApoB для понимания общей картины состояния липидного обмена, особенно у пациентов с высоким уровнем триглицеридов (ТГ), сахарным диабетом, ожирением, или метаболическим синдромом, или очень низким уровнем ЛПНП в плазме крови. Ранее этот лабораторный показатель оценивался как альтернативный для оценки риска только у пациентов с повышенным уровнем ТГ [4].

Всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется скрининг на наличие сахарного диабета второго типа с помощью проведения оценки уровня глюкозы натощак и уровня гликозилированного гемоглобина с возможностью проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) для подтверждения сомнительных результатов или определения нарушения толерантности к глюкозе.

Изменился подход к целевому уровню артериального давления (АД) – появилось больше персонализации. Если ранее всем пациентам было рекомендовано снижение АД менее 140 мм рт. ст., теперь у большинства пациентов рекомендованы целевые значения 130/80 мм рт. ст. или ниже, у пациентов младше 65 лет следует поддерживать АД в диапазоне 120–129 мм рт. ст., старше 65 лет – 130–139 мм рт. ст., менее 130 мм рт. ст. – при наличии высокого риска или диабетической нефропатии. Более низкие цифры артериального давления допустимы при хорошей переносимости, но не менее 120 мм рт. ст., диастолическое давление – менее 80, но более 70 мм рт. ст. у большинства пациентов [1]

Какие изменения коснулись тактики лечения после стентирования (ЧКВ) пациентов из групп высокого и очень высокого риска? Схема и позиция касательно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после перенесенного ЧКВ не изменились и подробно описаны в рекомендациях по реваскуляризации миокарда ESC 2018 года и рекомендациях по ДАТТ 2017 года. Теперь предпочтение отдается новым оральным антикоагулянтам (апиксабан – 5 мг, дабигатран – 150 мг, эдоксабан – 60 мг, ривароксабан – 20 мг в день) вместо возможного назначения антагонистов витамина К у пациентов с показаниями к назначению оральных антикоагулянтов, при этом антитромбоцитарная терапия не отменяется. При наличии в анамнезе фибрилляции предсердий пациенты групп высокого и очень высокого риска автоматически попадают в группу лиц, кому рекомендована терапия НОАК на длительное время, значит, риск кровотечений должен оцениваться лечащим врачом обязательно. Согласно новым рекомендациям, если в качестве антикоагулянта используется ривароксабан в дозировке 20 мг или дабигатран 150 мг, если есть основания подозревать риск кровотечений, превышающий риск возможного тромбоза стента или других тромботических осложнений, следует перейти на дозировки ниже: 15 мг для ривароксабана и 110 мг для дабигатрана соответственно на время использования ДАТТ. В таких же

случаях рассматривается возможность ранней отмены аспирина (до недели) и дальнейшее ведение пациента с НОАК и клопидогрелом независимо от типа позиционированного стента [5].

Пациентам с сахарным диабетом, при хорошей переносимости ДАТТ и отсутствии кровотечений в анамнезе, следует рассмотреть возможность пролонгации ДАТТ до 3 лет. Как уже сказано, изменились подходы к целевым значениям липидограммы, а значит, внедряется более жесткий подход к гиполипидемической терапии. Рекомендуется начинать высокоинтенсивную терапию статинами пациентам, предварительно их не получавших, чтобы снизить уровень ЛПНП на более чем 50% от исходного уровня или менее 1,4 ммоль/л, а если наблюдается повторное сердечно-сосудистое событие в течение 2 лет, целевое значение ЛПНП снижается до уровня ниже 1,0 ммоль/л. Причем рекомендуется не только начинать терапию как можно раньше после реваскуляризации, но и, по возможности, назначать загрузочную дозировку в предоперационном периоде. Также теперь статины являются препаратом выбора и рекомендованы для снижения риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ выше 2,3 ммоль/л (200 мг/дл) [4], ранее терапию статинами лишь предлагалось рассматривать возможной. Согласно новым рекомендациям, если целевые значения не достигнуты, рекомендуется добавление эзетимиба. Этот препарат нарушает всасывание холестерина в кишечнике из пищи и желчи на уровне щеточной каемки путем воздействия на С1-подобный белок Ниманна-Пика (NPC1L1), не нарушая всасывание жирорастворимых витаминов. Благодаря снижению всасываемого холестерина уменьшается его количество, доставляемое в печень. В свою очередь, печень в ответ запускает механизм коррекции липопротеидов низкой плотности в крови в сторону снижения. По данным клинических исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами показало снижение уровня ЛПНП на 21–27% по сравнению с плацебо, а применение комбинации эзетимиба со статинами у пациентов, предварительно не получавших статины, ве-

дет к более выраженному снижению (на 15% больше) ЛПНП по сравнению с монотерапией статинами [9]. Стоит отметить, что данный препарат показал высокую эффективность при монотерапии и применении с другими гиполипидемическими препаратами. Это следует учитывать, если по какой-то причине терапию статинами проводить не представляется возможным или их приходится отменять из-за побочных эффектов. По данным мета-анализа многоцентровых клинических исследований, имеется 18,5%-ное снижение ЛПНП при применении 10 мг в день эзетимиба в качестве монотерапии по сравнению с плацебо, в дополнение к этому наблюдалось повышение уровня ЛПВП на 3% и снижение общего холестерина на 13%, что является существенными показателями [8]. Относительно новый класс препаратов – PCSK9-ингибиторы (evolucumab и alirocumab), назначение которого в ранних рекомендациях по терапии дислипидемий ESC – 2016 рассматривалось возможным при непереносимости статинов, теперь является рекомендуемым классом препаратов для назначения пациентам очень высокого риска для вторичной профилактики при недостижении целевых значений липидов плазмы крови. Это связано с завершением крупных исследований по влиянию на прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний при лечении PCSK9-ингибиторами пациентов высокого риска (FOURIER) и оценке исходов сердечно-сосудистых заболеваний после острого коронарного синдрома при лечении препаратом alirocumab (ODYSSEY Outcomes). Снижение риска наблюдалось в диапазоне 15–20% по сравнению с исходными значениями. Исследования сфокусированы на пациентах с необходимостью вторичной профилактики, в анамнезе которых присутствовали такие сосудистые заболевания, как ИБС без осложнений, атеросклероз периферических артерий, ишемический инсульт, недавно перенесенный ОКС (медиана – 2,6 месяца). Эффективность оценивалась в течение года применения препарата. Влияние на отдаленный прогноз еще нуждается в оценке.

Белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, вызывая их лизо-

сомальную утилизацию, в связи с чем повышенные уровни этого белка ассоциированы с повышенным уровнем ЛПНП плазмы крови. Механизм действия ингибиторов белка PCSK9 заключается в снижении его уровня в плазме крови, увеличивается экспрессия рецепторов ЛПНП. В результате увеличивается внутриклеточная утилизация ЛПНП, что ведет к снижению их уровня в плазме крови [4].

Для пациентов с сахарным диабетом второго типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким и очень высоким риском рекомендованы гипогликемические препараты эмпаглифозин, канаглифозин, лираглутид для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Эмпаглифозин и лираглутид также рекомендованы для пациентов с СД и ССЗ для снижения смертности.

Эмпаглифозин является обратимым высокоактивным селективным и конкурентным ингибитором натрий-зависимого переносчика второго типа. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME, 7020 пациентов с диагнозом СД2 более 10 лет и наличием сердечно-сосудистых заболеваний получали рандомизированно 10 мг в день, 25 мг в день и плацебо соответственно, наблюдение велось в среднем 3,1 года [10]. Осуществлялся контроль прочих факторов риска – среднее артериальное давление на протяжении исследования составляло 135/77 мм рт. ст., и средние значения ЛПНП были 2,2 ммоль/л.

Эмпаглифозин продемонстрировал значительное снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный ИМ или нелетальный инсульт) на 14% по сравнению с плацебо (ОР [отношение рисков] = 0,86; 95%-ный ДИ [доверительный интервал]: 0,74–0,99), САР (снижение абсолютного риска) составило 1,6% по сравнению с плацебо. Первичные результаты продемонстрировали значительное – 38%-ное снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР = 0,62; 95% ДИ: 0,49–0,77). САР у пациентов, принимающих эмпаглифозин, составило 2,2% по сравнению с пла-

цебо. Также получены данные о незначительном (13%) снижении риска нелетального инфаркта миокарда (P = 0,30) и незначительном (24%) увеличении риска нелетального инсульта. Преимущества для лечения ССЗ были продемонстрированы во всех подгруппах пациентов. Похожие исследования проводились по канаглифозину. В исследовании CANVAS после 3,1 года приема пациентами 100–300 мг канаглифозина по сравнению с плацебо снизилась комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смертности на 14% (P = 0,02), значимых изменений по сердечно-сосудистой смертности или общей смертности не получено [11].

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагонподобного пептида 1. В исследованиях LEADER, включающих 9340 пациентов с сахарным диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском (81%), рандомизированно получали 0,6–1,8 мг в день лираглутида и плацебо соответственно в дополнение к прочей гипогликемической терапии. После наблюдения в течение 3,1 года в среднем исследование показало значительное снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта) на 13%. В дополнение наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смертности и общей смертности на 22 и 15% соответственно [12]. В медикаментозной профилактике сердечно-сосудистых событий сохранили позиции ИАПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Помимо коррекции артериальной гипертензии, эти группы препаратов обладают выраженными протективными эффектами и показаны пациентам с ИБС, ХСН, пациентам с низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесенным ОИМ, сахарным диабетом. В рекомендациях по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом (2019) целевыми значениями систолического АД у лиц моложе 65 лет при наличии ИБС, определены значения менее 130 мм рт. ст. [1].

Современные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года основаны на результатах крупных многоцентровых клинических исследований, доказавших эффективность более жестких подходов к ведению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Новые схемы медикаментозной терапии, определение новых целевых значений АД, уровней липидов крови и коррекция гипергликемии, профилактика тромбоэмболических осложнений направлены на снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Consentino F, Grant P, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *Eur Heart J*; 2019; 41 (2), 255–323.
3. Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*; 2019; 74: (10), 1376–1414.
4. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano et al. (EAS) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 41 (1), 111–188.
5. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020, 41 (3), 407–477.
6. Adamson PD, Newby DE, Hill CL et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1301–1310.
7. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 221–230.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
9. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
10. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Rationale, Design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102.
11. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387–393.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.



Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета
А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета
А. Н. Пашков, д.м.н., проф. зав. кафедрой биологии
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
 Минздрава России, г. Воронеж

Indicators of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis while taking statins

Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
 Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Целью исследования стало изучение изменения клинко-биохимических показателей у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза в зависимости от приема липидоснижающей терапии. Исследование включало 354 больных с ишемической болезнью сердца. Всем пациентам была проведена коронароангиография с расчетом индекса Gensini. Больным проводилось определение уровня окислительной модификации белков, вЧС-реактивного белка, гомоцистеина и активности супероксиддисмутазы в зависимости от приема липидоснижающей терапии (статинов). Выявлена статистическая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и приемом статинов. При оценке клинко-антропометрических показателей установлены достоверные различия по ИМТ, окружности талии, уровню систолического АД. При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню ОХС и уровню ХС ЛПВП. Заключение. Отмечена низкая приверженность к липидоснижающей терапии у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. В связи с этим сохраняется необходимость поиска маркеров остаточного риска, принимая во внимание значимость нелипидных факторов риска

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, окислительная модификация белков, супероксиддисмутазы, ИБС, статины, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

Summary

The aim of the study was to study the changes in clinical and biochemical parameters in patients with different severity of coronary atherosclerosis, depending on the administration of lipid-lowering therapy. The study included 354 patients with coronary heart disease. All patients underwent coronary angiography with the calculation of the Gensini index. Patients were determined the level of oxidative modification of proteins, RF-reactive protein, homocysteine and superoxide dismutase activity depending on the administration of lipid-lowering therapy (statins). A statistical relationship between the group of patients divided by the Gensini index and statin intake was revealed. In the assessment of clinical and anthropometric indicators, significant differences in BMI, waist circumference, systolic blood pressure level were established. In assessing the lipid profile revealed significant differences between the study groups in the level of total cholesterol and the level of HDL-cholesterol. Low adherence to lipid-lowering therapy was noted in patients with hemodynamically significant coronary atherosclerosis. In this regard, it remains necessary to search for residual risk markers, taking into account the importance of non-lipid risk factors.

Key words: coronary atherosclerosis, oxidative modification of proteins, superoxide dismutase, coronary heart disease, statins, endothelial dysfunction, inflammation.

Ключевым звеном в развитии ишемической болезни сердца является коронарный атеросклероз. [1]. В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчеркивается комплексный характер развития атеросклероза [2, 3, 4].

В настоящее время медикаментозной основой первичной и вторичной профилактики коронарного атеросклероза являются статины. Помимо того что статины снижают уровень ОХС и ХС ЛПНП, способствуют регрессии атеросклеротических бляшек, они ассоциированы с доказанной эффективностью в отношении главных

сердечно-сосудистых событий. Однако развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне липидоснижающей терапии с достижением целевых значений ХС ЛПНП можно рассматривать в рамках остаточного риска [5].

Остаточный сердечно-сосудистый риск определяется как риск сердечно-сосудистых событий, присутствующих у больных независимо от достижения целевых уровней ХС ЛПНП, глюкозы и АД на фоне стандартной терапии [6, 7, 8]. Даже на фоне интенсивной липидоснижающей терапии у 70 % пациентов сохраняется высокий остаточный риск [9, 10].

Поэтому на современном этапе представляет интерес поиск маркеров и объединение их в алгоритмы определения риска для создания новых шкал стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер [11].

Целью исследования стало изучение изменения клинко-биохимических показателей у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза в зависимости от приема липидоснижающей терапии.

Материалы и методы

Материалом для исследования стало обследование 354 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», верифицированным стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 175 женщин и 179 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,1$ года), находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 1».

Всем пациентам в стационаре проводился полный спектр обследования с определением показателей липидного профиля: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967). Исследование проводилось при помощи ангиографической системы General Electric Innova 3100 (GE Healthcare, США). Доступ осуществлялся правым трансфemorальным доступом по Seldinger. Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini. Индекс Gensini определяется как сумма произведений индекса тяжести каждого стеноза и индекса функционального значения, рассчитанного для каждого сегмента коронарных артерий [10, 11]. Выборка носила сплошной характер. По индексу Gensini пациенты были разделены на три группы: GS 0 (0 баллов по индексу Gensini) – 152 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS 1 (1–15 баллов) – 124 пациента с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом; GS 2 (более 15 баллов) – 78 пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

В зависимости от приема липидснижающей терапии пациенты были разделены на две группы: не получавшие статины в течение 6 месяцев до начала исследования (185 человек); получавшие липидснижающую терапию в течение 6 месяцев до начала исследования (169 человек).

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [12]. Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-36: при длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм – альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (производитель – Axis-Shield; поставщик – «БиоХимМак», Россия).

Уровень вчСРБ определялся с помощью набора High sensitive Elisa Kit for C-reactive protein (производитель – Cloud-Clone Corp.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics 20.

Различия между группами определялись с помощью критерия Манна-Уитни (достоверные различия при $p < 0,05$). Описание признаков с распределением, отличным от нормального, представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й квартили. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -критерий Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p = 0,320$). В группе получавших липидснижающую терапию 52% больных оказалось с индексом Gensini, равным 0; 20% – с индексом от 0 до 15; 28% – с индексом больше 15. В группе не получавших статины 35% больных были с индек-

сом Gensini, равным 0; 49% – с индексом от 0 до 15; 16% – с индексом Gensini больше 15.

Выявлена статистическая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и приемом статинов ($\chi^2 (df = 2) = 13,432$; $\phi = 0,283$; $p = 0,0012$). Пациентов со значением индекса Gensini, равным 0–15, и принимавших статины, оказалось в 2,6 раза больше, чем не принимавших статины. Обратная тенденция выявлена в группе GS 2: не принимавших статины оказалось 1,8 раза больше, чем принимавших. В группе GS 0 в 58% случаев пациенты не принимали статины, в 42% – принимали.

Далее проводилось сравнение показателей у пациентов только с признаками поражения коронарного русла (табл. 1). Пациенты данной группы были разделены на две группы: группа 1 – получавшие липидснижающую терапию, группа 2 – не получавшие липидснижающую терапию. Среди пациентов, получавших статины, среднее значение индекса Gensini составило 10,5 [8; 23,6] баллов; среди пациентов, не принимавших статины, – 26 [14; 31] баллов.

При оценке клинико-антропометрических показателей установлены достоверные различия по ИМТ, окружности талии, уровню систолического АД. При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню ОХС ($p = 0,001$) и уровню ХС ЛПВП ($p = 0,021$). По уровню показателей ТГ и ХС ЛПНП достоверных различий получено не было ($p = 0,735$ и $p = 0,212$) (табл. 1).

При оценке уровня показателей окислительного стресса, гомоцистеина и вчСРБ была установлена достоверная разница по всем изучаемым показателям (табл. 2).

Среди пациентов без признаков коронарного атеросклероза такой тенденции отмечено не было: были выявлены достоверные различия только лишь по уровню гомоцистеина и СОД.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с коронарным атеросклерозом были выявлены достоверные взаимосвязи между прие-

Таблица 1

Клинико-антропометрические показатели у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от терапии статинами

Параметр	Группа 1	Группа 2
ИМТ, кг/м ²	23,6 [25,7; 27,8]	29,6 [26,65; 30,90]*
Окружность талии, см	82 [78,0; 91,5]	97 [90; 110]*
АД систолическое, мм рт. ст.	140 [140; 170]	160 [145; 180]*
АД диастолическое, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [90; 100]
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,3]	6,9 [5,9; 7,1]*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86 [2,4; 3,2]	3,1 [2,4; 3,9]
ТГ, ммоль/л	1,26 [1,1; 1,8]	1,4 [1,0; 1,6]

Примечание: * – p < 0,05.

Таблица 2

Уровень биохимических маркеров среди пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от приема статинов

Показатель	Группа 1	Группа 2
Гомоцистеин, ммоль/л	11,34 [10,36; 11,98]	11,80 [10,84; 12,37]*
вчСРБ, мг/л	0,21 [0,12; 0,76]	0,43 [0,03; 0,85]*
СОД, %	35,21 [32,41; 37,30]	34,89 [32,05; 37,04]*
АДФГн, у. е./мг	25,37 [24,21; 27,31]	26,74 [24,21; 28,01]*
КДФГн, у. е./мг	21,43 [20,32; 22,74]	22,74 [20,65; 23,98]*
АДФГо, у. е./мг	11,03 [10,72; 11,75]	11,43 [10,98; 12,34]*
КДФГо, у. е./мг	6,98 [6,34; 8,76]	7,32 [6,72; 8,76]*

Примечание: * – p < 0,05.

мом статинов и значениями гомоцистеина ($r = -0,502$; $p = 0,000$), вчСРБ ($r = -0,329$; $p = 0,002$), СОД ($r = 0,228$; $p = 0,033$), АДФГн ($r = -0,307$; $p = 0,004$), КДФГн ($r = -0,243$; $p = 0,023$), АДФГо ($r = -0,394$; $p = 0,000$), КДФГо ($r = -0,237$; $p = 0,027$), ОХС ($r = -0,344$; $p = 0,001$), ХС ЛПВП ($r = 0,249$; $p = 0,020$).

У пациентов без коронарного атеросклероза были выявлены достоверные корреляционные связи между приемом статинов и значениями гомоцистеина ($r = -0,361$; $p = 0,001$), СОД ($r = 0,286$; $p = 0,010$), что объясняется изначально отсутствием приверженности к гиполипидемической терапии.

Дальше оценивалось достижение целевых значений наиболее значимых показателей липидного профиля (ОХС и ХСЛПНП) у пациентов с признаками коронарного атеросклероза. Выявлена статистическая взаимосвязь между достижением целевого уровня ОХС и приемом статинов (χ^2 ($df = 2$) = 5,649; $\phi = 0,255$; $p = 0,017$); достижением целевого уровня ХС ЛПНП и приемом статинов (χ^2 ($df = 2$) = 7,853; $\phi = 0,300$; $p = 0,005$). В группе принимавших статины 69,6% пациентов достигли уровня ОХС менее 5 ммоль/л, уровня ХСЛПНП ниже 1,8 ммоль/л достигли 82,6% пациентов.

При сравнении изучаемых маркеров, в зависимости от достижения целевого значения ОХС, установлены достоверные различия по всем показателям ($p < 0,050$). А вот в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП достоверно отреагировали гомоцистеин ($p = 0,006$) и ранний маркер окислительного стресса КДФГн ($p = 0,050$).

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике терапия атерогенных дислипидотеинемий остается на субоптимальном уровне и значительная часть пациентов не достигают целевых значений ОХС и ХС ЛПНП. Отмечена низкая приверженность к липид-

снижающей терапии у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. В связи с этим сохраняется необходимость поиска маркеров остаточного риска, принимая во внимание значимость нелипидных факторов риска.

Список литературы

- Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В., Шахтштейндер Е.В., Полонская Я.В., Цымбал С.Ю., Иванова М.В., Воевода М.И. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология. 2011; 3: 42–46.
- Верткин А.Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский. Фарматека. 2007; 15: 10–14.
- Kotova Ju.A., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Strakhova N.V., Krasnorutskaya O.N. Markers of oxidative stress in patients with coronary heart disease // International journal of biomedicine. 2018; 2: 115–117.
- Qurratu AM, Muhd Faizan ASH, Noor Akmal SH, Azmee MGh, Rosli MA, Ika Faizura M. Nor, Mohd ZD, Wan ZWN. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease. Free Radical Research. 2017; 51: 9–10, 787–798. DOI: 10.1080/110715762.2017.1379602.
- Tian J., Gu X., Sun Y., et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12: 70.
6. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. РКЖ. 2017; 4: 5–22.
- Blankstein R., Budoff M. J., Shaw L. J., et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 364–374.
- Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vascular Health and Risk Management. 2013; 9: 617–670.
- Fruchart J. C., Davignon J., Hermans M. P., et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovascular Diabetol. 2014; 13: 26–43.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106 (25): 3143–3421.
- Dallmeier D., Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and lipoprotein(a) (Lp(a)). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014; 28 (3): 281–294.
- Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 1: 24–26.

Для цитирования: Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Страхова Н.В., Кrasnorutskaya O.N. Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов. Медицинский алфавит. 2020; (2): 29–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-29-31>

For citation: Kotova Yu. A., Zuykova A. A., Pashkov A. N., Strakhova N. V., Krasnorutskaya O. N. Indicators of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis while taking statins. Medical alphabet. 2020; (2): 29–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-29-31>

Влияние соталола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)

Е. П. Попова, к.б.н., доцент кафедры фармакологии¹

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы²

С. Н. Пузин, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹, проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины², зам. директора по науке³

Д. А. Сычев, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии²

В. П. Фисенко, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

Effect of sotalol on heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation)

E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow; Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region; Russia

Резюме

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма позволяет судить о роли вегетативной нервной системы в регуляции деятельности сердца и широко и с успехом используется для оценки эффективности лекарственной терапии. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы фибрилляции предсердий, а также вегетативного статуса пациента позволяет повысить эффективность лечения. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса соталола.

Ключевые слова: спектральный анализ вариабельности ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, соталол, фибрилляция предсердий.

Summary

Spectral analysis of heart rate variability gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic heart function. This method can be used to evaluate the effectiveness of drug therapy. Drug therapy should be carried out taking into account the individual clinical form of atrial fibrillation. Information about the vegetative status of the patient will undoubtedly increase the effectiveness of treatment. In this study, spectral parameters were studied in patients with atrial fibrillation. The effect of sotalol on the spectral parameters of heart rate variability was studied.

Key words: spectral analysis of heart rate variability, sotalol, atrial fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) может приводить к гибели пациентов [8] в результате тромбоэмболических осложнений, которые она вызывает, и считается наиболее опасной среди наджелудочковых аритмий. ФП часто встречается в клинической практике, особенно среди пациентов старше 65 лет и составляет почти 2% от общего количества аритмий. Кроме того, эта аритмия субъективно тяжело переносится пациентами, и поэтому ее лечение требует особого внимания кардиологов.

В течение последних десятилетий установлено, что в патогенезе различных видов аритмий, в частности ФП, значительную роль играет вегетативная нервная система (ВНС). В связи

с этим обстоятельством при терапии аритмии важно знать, как антиаритмические препараты влияют на вегетативную регуляцию сердца [11]. Простым и удобным способом определения вегетативного статуса пациента может являться спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), который дает представление о роли симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также гуморальных факторов в регуляции деятельности сердца [1, 12].

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики ВСР в группах пациентов с ФП. Исследование выполнено на базе ГБУЗ «ГКБ № 24»

Департамента здравоохранения г. Москвы (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся соталол в дозе 40–80 мг внутрь два раза в день. Всего обследовано 82 пациента с ФП. В исследование были включены пациенты как с впервые выявленной ФП, так и имеющие заболевание от 6 месяцев до 8 лет. У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск – 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и (или) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а также са-

Таблица
Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне соталола (40–80 мг внутрь два раза в день), n = 82

	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF	NN	SDNN	HVR
Впервые развившаяся ФП (группа 1)							
Среднее значение	59,49	30,27	9,540	3,35	1049,20	27,990	0,130
Стандартное отклонение	12,50	10,65	4,150	0,91	71,32	10,990	0,030
Впервые выявленная ФП + ИБС + ИМ (группа 2)							
Среднее значение	60,27	32,58	4,290	7,66	927,70	52,220	0,087
Стандартное отклонение	12,93	12,34	1,820	2,95	97,28	13,320	0,028
P (группы 1 и 2)	> 0,05	> 0,05	< 0,050	< 0,05	< 0,05	< 0,050	< 0,050
Длительно протекающая ФП (группа 3)							
Среднее значение	18,00	49,30	34,850	1,47	1025,90	49,050	0,099
Стандартное отклонение	5,230	12,31	8,100	0,47	61,10	6,960	0,014
P (группы 1 и 3)	< 0,050	< 0,05	< 0,050	< 0,05	> 0,05	< 0,050	< 0,050
Длительно протекающая ФП + ИБС + ИМ + СД (группа 4)							
Среднее значение	45,290	21,37	30,090	0,71	938,40	22,310	0,187
Стандартное отклонение	12,041	6,07	11,290	0,25	50,95	6,067	0,045
P (группы 3 и 4)	< 0,050	< 0,05	0,104	< 0,05	< 0,05	< 0,050	< 0,050

харный диабет (СД) второго типа. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования: общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ.

ВСП изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocad (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [12] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСП [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN – ряд нормальных интервалов *normal to normal* с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;

- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, то есть отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую variability сердечных циклов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,040–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25,0 с), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,40–0,15 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистически методом однофакторного дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, согласно литературным данным, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70%. Мощность HF составляет 30–35% и преобладает над LF, доля которых равна 5–15%. Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4, что свидетельствует о преобладающей роли блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца [3].

При сравнении спектров variability сердечного ритма пациентов с впервые выявленной и длительно протекающей ФП было показано, что доля VLF в группе с впервые выявленной ФП составляет более половины спектра, тогда как в группе с длительно протекающей ФП этот показатель был равен 18%, доля LF была выше в группе с длительно протекающей ФП, однако коэффициент LF/HF в этой группе был в два раза ниже, чем в группе с впервые выявленной ФП

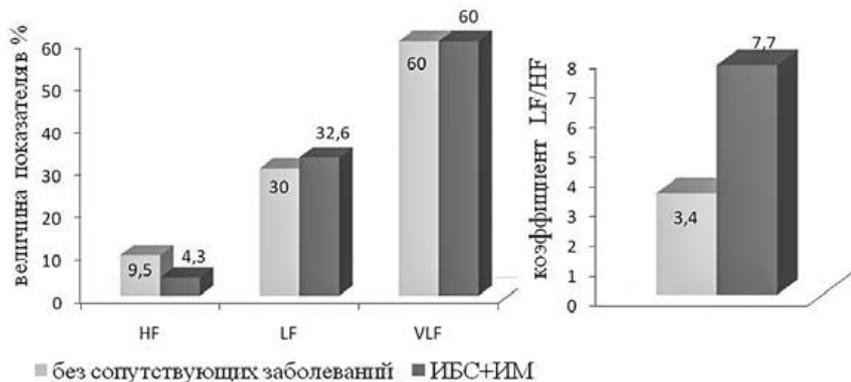


Рисунок 1. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний и с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе.

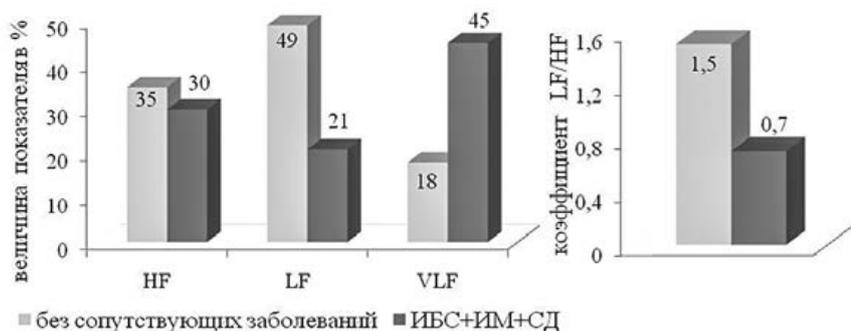


Рисунок 2. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний и с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сахарным диабетом второго типа в анамнезе.

из-за того, что доля HF в последней группе составляла всего 9,5%, тогда как в группе сравнения этот показатель равнялся 35% (см. табл.).

Таким образом, в обеих группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП значительная роль принадлежит гуморальным факторам. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва была минимальна.

При спектральном анализе пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе было показано, что достоверных отличий с группой сравнения по интенсивности VLF и LF не было, доля HF была снижена в два раза, в результате коэффициент LF/HF превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза (рис. 1). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

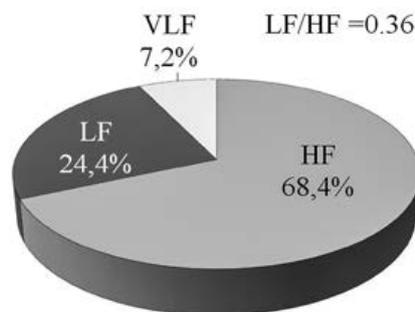


Рисунок 3. Спектр показателей вариабельности сердечного ритма у пациента с часто рецидивирующей формой фибрилляции предсердий и гипертонией на фоне соталола (40 мг внутрь два раза в день).

В исследовании был также проведен спектральный анализ ВСР в группе пациентов с длительно протекающей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД второго типа. Доля VLF в группе пациентов с ИБС + ИМ + СД второго типа превышала аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза, доля LF были ниже в 2,3 раза, а доля HF значительно не изменилась (рис. 2). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с длительно протекающими

ФП + ИБС + ИМ + СД второго типа был равен 0,7, что свидетельствует о преобладающем влиянии на хронотропную функцию сердца блуждающего нерва, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с длительно протекающей ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет симпатическая нервная система.

Клинические случаи

В исследование вошли пациенты с длительно протекающей ФП, у которых наблюдалось особенное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы проанализировали эти случаи отдельно.

1. Был проведен анализ спектральных показателей пациента 77 лет, женского пола, с часто рецидивирующим течением ФП (приступ ФП развивается в среднем два раза в месяц), длительностью заболевания 6 месяцев. В качестве сопутствующего заболевания был диагностирован гипертиреоз. Доля HF значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения и составляла 68%, доли VLF и LF были в 2,5 раза ниже, коэффициент LF/HF был равен 0,4, что не только меньше аналогичного показателя в группе сравнения, но и приближается к значению в норме (рис. 3).

Таким образом, на фоне соталола у пациента с часто рецидивирующим течением ФП и гипертиреозом преобладающее влияние на деятельность сердца оказывает блуждающий нерв. Эти данные свидетельствуют о том, что повышение тонуса парасимпатической нервной системы может играть ведущую роль в развитии ФП. Вопреки общепринятому мнению о доминирующей роли симпатической нервной системы в развитии аритмии, при терапии ФП повышение симпатических влияний на сердце не следует рассматривать как неблагоприятный фактор. Следует отметить, что при спектральном анализе ВСР у пациента с часто рецидивирующим течением ФП и гипертиреозом на фоне соталола наблюдается значительное

(до 7%) снижение доли VLF, которые отвечают за гуморальную регуляцию, также применяемая доза соталолола была невысокой. Тогда как у здорового человека аналогичный показатель составляет более 60%. Возможно, это является неблагоприятным фактором и играет определенную роль в частом провоцировании приступа ФП.

2. В исследовании анализировали спектральные показатели ВСР у пациента 88 лет, женского пола, с длительно протекающей ФП, которому проводили комбинированную антиаритмическую терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и антигипертензивную терапию амлодипином (блокатор медленных кальциевых каналов L-типа третьего поколения) (5 мг раз в день). В качестве сопутствующего заболевания была диагностирована ГБ III стадии, III степени, риск – 4. Доля VLF была выше в 2,5, а доля HF – в 2,0 раза ниже, чем в группе сравнения, доля LF достоверно не изменялась, коэффициент LF/HF был выше, что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 4).

В исследовании А. Н. Флейшмана с соавт. (2001) [3] было показано, что применение блокаторов кальциевых каналов показано пациентам с высоким уровнем медленных колебательных процессов. В этой группе пациентов антигипертензивный эффект блокаторов кальциевых каналов выражен максимально. В анализируемом случае у пациента наблюдались высокие значения артериального давления, и ему был подобран препарат из группы блокаторов кальциевых каналов, который оказался наиболее эффективным по сравнению с другими антигипертензивными средствами.

Спектральный анализ variability сердечного ритма, который показал, что у пациента высокий уровень медленных колебательных процессов, подтвердил правильность выбора препарата (рис. 5).

В патогенезе ФП установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении и особенно в поддержании ФП [4, 5, 9]. Частота возник-

новения пароксизмальной ФП выше ночью, чем днем. Это связывают с повышением тонуса блуждающего нерва и возрастанием его влияния на сердце [2]. На фоне повышения тонуса блуждающего нерва эффективные рефрактерные периоды предсердий укорачиваются, что является одним из факторов, способствующих развитию re-entry [8, 13]. Одним из важных факторов поддержания устойчивого re-entry является неоднородность электрофизиологических свойств различных участков предсердий, особенно эффективного рефрактерного периода. К неоднородности характеристик приводит неравномерное пространственное распределение функциональных ионных каналов в предсердии. Таким образом, повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения ФП. Согласно рекоменда-

циям экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (Sicilian Gambit), рефрактерный период предсердий считается «уязвимым» параметром при ФП [12], поэтому эффективными при ФП антиаритмическими препаратами признаны блокаторы калиевых каналов, которые вызывают удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий. Вегетативный статус пациента, несомненно, участвует в проявлении антиаритмического эффекта препарата, поэтому при подборе лекарственной терапии необходимо учитывать индивидуальную клиническую форму ФП [6, 7, 10, 14], что повысит эффективность лечения. Быстро подобрать лекарственную терапию, а также контролировать эффективность лечения в динамике можно с помощью спектрального анализа ВСР, который является простым и доступным методом.

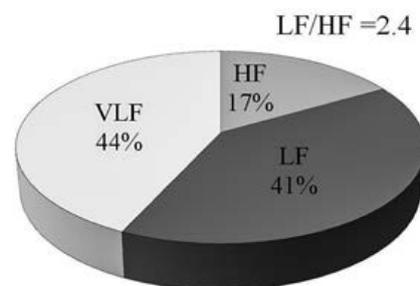


Рисунок 4. Спектр показателей variability сердечного ритма у пациента, которому проводили комбинированную терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и амлодипином (5 мг внутрь раз в день).

Заключение

На фоне соталолола у пациентов с фибрилляцией предсердий преобладают симпатические влияния на сердце независимо от длительности заболевания. Однако в группе с впервые выявленной фибрилляцией предсердий симпатическая активность была более выражена по сравнению с группой пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий. Кроме того, в указанной группе значительная

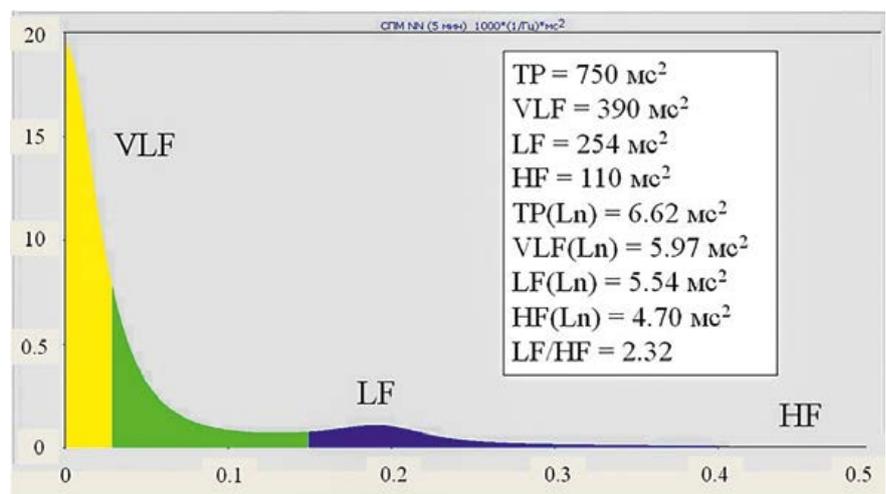


Рисунок 5. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента, которому проводили комбинированную терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и амлодипином (5 мг внутрь раз в день). Примечание: по оси абсцисс – частота (Гц); по оси ординат – спектральная плотность мощности (с²/Гц × 100).

роль принадлежит гуморальным факторам, а значение блуждающего нерва минимально. Наличие ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в анамнезе в группе пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий приводит к значительному увеличению симпатических влияний на сердце, коэффициент LF/HF возрастает почти в два раза. Тогда как в группе сравнения наличие дополнительных неблагоприятных факторов не приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы. Наоборот, у пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе и сахарным диабетом второго типа на фоне соталолола преобладающее влияние на миокард оказывает блуждающий нерв, а соотношение компонентов спектра приближается к структуре спектра здорового человека. Таким образом, пациентам с длительно протекающей

фибрилляцией предсердий, имеющим в качестве сопутствующих заболеваний ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и сахарный диабет второго типа, показан соталол.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин А.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). // Вестник Аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Искендеров Б.Г., Рахматулло Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 52–56.
3. Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа variability ритма сердца. // Тер. Архив. – 2001. – № 12. – С. 33–39.
4. Akselrod S., Eds M., Malik, A. J. Camm. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. // Armonk, N.-Y. Futura Publishing, Comp. Inc. – 1995. – P. 147–163.
5. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 205. P. 83–85.
6. Hanley C. M., Robinson V. M., Peter R. Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development

for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. // Circ. Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 1–9.

7. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23, N1. – P. 27–36.
8. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. // European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. – 2016. – Vol. 18, N1. P. 37–50.
9. Lok N. S., Lau C. P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, N2. P. 386–395.
10. Patel P. A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M. H. Management strategies for atrial fibrillation. // J. R. Soc. Med. – 2017. – Vol. 110, N1. – P. 13–22.
11. Stavrakis S., Humphrey M. B., Scherlag B. J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 867–75.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. – 1996. – Vol. N93. – P. 1043–1065.
13. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71, N2. – P. 271–287.
14. Орлова Н.В., Федутаев Ю.Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 50–59.

Для цитирования: Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Влияние соталолола на variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2020; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-32-36>

For citation: Popova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N., Sychyov D.A., Fisenko V.P. Effect of sotolol on heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation). Medical alphabet. 2020; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-32-36>



Компания «Такеда» разрабатывает препарат для лечения вируса COVID-19

Компания «Такеда Фармасьютикал» сообщила членам Конгресса США, что начинает разработку поликлонального анти-SARS-CoV-2 – гипериммунного глобулина (Н-IG), предназначенного для лечения лиц с COVID-19, входящих в группу высокого риска. Одновременно с этим она изучит возможность применения собственных препаратов, как уже выпущенных на рынок, так и находящихся в разработке, для эффективного лечения инфицированных пациентов. SARS-CoV-2 – это вирус, вызывающий заболевание COVID-19.

Гипериммунные глобулины представляют собой получаемое из плазмы крови лекарственное средство, эффективность применения которого для лечения тяжелых острых респираторных вирусных инфекций уже продемонстрирована, и которое может стать одним из вариантов лечения COVID-19. Компания «Такеда» является ведущим производителем лекарственных средств, получаемых из плазмы крови, с более чем 75-летним опытом создания подобных препаратов, и обладает достаточной квалификацией для проведения исследований, разработки и производства поликлонального анти-SARS-CoV-2 гипериммунного Н-IG, получившего внутреннее обозначение TAK-888.

Механизм действия Н-IG состоит в повышении концентрации специфических антител к возбудителю, выделенных из плазмы крови выздоровевших пациентов или доноров, которые будут вакцинированы. После переноса антител в организм нового пациента они помогут иммунной системе больного надлежащим образом реагировать на инфекцию и тем самым повысят шансы на выздоровление. Ввиду низкой вероятности того, что необходимая для создания TAK-888 плазма крови будет получена от имеющихся на данный момент доноров плазмы, на начальном этапе «Такеда» намерена изготавливать данное средство на отдельном производственном участке предприятия компании в штате Джорджия (США). Его разработка и изготовление не должны отрицательно сказаться на способности «Такеды» производить другие лекарственные средства, получаемые из плазмы крови.

Кроме этого, фирма изучает, могут ли отдельные уже выпущенные на рынок препараты и соединения из ее лекарственного портфеля выступить в роли перспективных кандидатов для эффективного лечения COVID-19. В настоящее время работа находится на начальном этапе, однако она наделяется высоким приоритетом.



Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди машинистов локомотивов железнодорожного транспорта

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры

А. Я. Старокожева, соискатель ученой степени к.м.н., врач-кардиолог НКЦ ОАО «РЖД»

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Risk factors for cardiovascular disease among railway locomotive drivers

N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания у машинистов локомотивов являются фактором, ограничивающим их трудовую деятельность, так как потенциально могут повышать риски несчастных случаев и катастроф на железнодорожном транспорте. Условия труда машинистов сопряжены с профессиональными вредностями, оказывающими негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Обзор клинических исследований изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует о значимой роли психологического стресса на состояние здоровья машинистов. Выявлено, что негативные последствия стресса для сердечно-сосудистой системы зависят от напряженности работы, режима работы, а также от социальных факторов: удовлетворенности работой, зарплатой, качеством отдыха и сна. Проведенные исследования выявили корреляционную взаимосвязь развития нарушений ритма сердца высоких градаций с психоэмоциональным стрессом и апноэ сна у машинистов локомотивов.

Ключевые слова: машинисты локомотивов, сердечно-сосудистые заболевания, психоэмоциональный стресс, апноэ сна.

Summary

Cardiovascular diseases in locomotive drivers are a factor limiting their working activity, as they can potentially increase the risks of accidents and disasters in rail transport. Working conditions of drivers are associated with occupational hazards that have a negative impact on the cardiovascular system. A review of clinical studies examining the risk factors for cardiovascular disease indicates the significant role of psychological stress on the health status of drivers. It was revealed that the negative effects of stress on the cardiovascular system depend on work stress, work schedule, and also on social factors: job satisfaction, salary, quality of rest and sleep. The studies revealed a correlation between the development of cardiac rhythm disturbances of high gradations with psychoemotional stress and sleep apnea in locomotive drivers.

Key words: locomotive drivers, cardiovascular diseases, psychoemotional stress, sleep apnea.

Железнодорожный транспорт является одним из ведущих не только в нашей стране, но и в ряде других государств с развитой промышленностью. Основными задачами железнодорожной медицины является обеспечение безопасности перевозок и здоровье работников железнодорожного транспорта. Профессия машиниста локомотива железнодорожного транспорта связана с воздействием многих вредных факторов: сменной работы (скользящий график начала и окончания рабочего дня, ночная работа, ненормированный рабочий день), гиподинамией (длительное ограничение подвижности в пределах кабины локомотива), нервно-эмоциональным перенапряжением, монотонностью, инфразвуком (в диапазоне 4–16 Гц), шумом (в основном низко- и среднечастным), вибрацией, «набеганием» шпал, мельканием сигналов, недостаточной освещенностью, инфра-

красным излучением, воздействием электромагнитных волн (50 Гц), электростатическим напряжением, микроклиматом (перепады температур со значительными колебаниями от 14 до 40 °С, пониженная влажность), пылью, токсическими веществами.

Профессия машиниста локомотива является социально ответственной, связанной с безопасностью не только бригады локомотива, но и пассажиров. 80% аварий и катастроф на железнодорожном транспорте обусловлены человеческим фактором и в первую очередь ошибками машинистов локомотивов. Повышенная ответственность и нервно-психологическое профессиональное перенапряжение могут приводить к ошибкам в работе, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с риском внезапной потери сознания или смерти.

Контроль здоровья машинистов локомотивов осуществляется на разных этапах трудовой деятельности.

При приеме на работу кандидаты проходят психологическое тестирование и предварительный медицинский осмотр. Во время работы регулярно проводятся предрейсовые и послерейсовые медицинские осмотры. Также проводятся периодические медицинские осмотры.

Негативное воздействие вредных факторов сказывается на развитии поражения практически всех органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, косно-мышечной, дыхательной, пищеварительной и др. [1]. В нашей стране с начала прошлого века изучается влияние вредных профессиональных факторов на развитие заболеваний у работников железнодорожного транспорта. Гигиеной профессии железнодорожников занимаются во Всероссийском научно-исследовательском институте железнодорожной гигиены. Организована и успешно функционирует сеть дорожно-клинических

больниц «РЖД – Медицина». В других странах с активным использованием железнодорожного транспорта также существует система оказания медицинской помощи работникам и изучается влияние условий работы на организм работников, в том числе машинистов локомотивов.

Потенциальным нарушением профессионального здоровья машинистов поездов во всем мире является потеря слуха, вызванная высоким уровнем шума. Исследование среди 1214 машинистов поездов, работающих в China Railway Guangzhou Group, включало аудиометрическое тестирование. Была выявлена значительная связь между профессиональной средой вождения в туннелях и потерей слуха у машинистов поездов [2]. Изучение акустических условий работы на железнодорожных локомотивах также проводилось среди машинистов польских национальных дорог. Анализировались девять типов локомотивов, паровых, дизельных и электрических двигателей. Развивающаяся у машинистов нейросенсорная тугоухость является ограничивающим фактором в профессии и снижает качество жизни. Повышенный уровень шума является проблемой, требующей улучшения условий работы машинистов локомотивов [3].

Воздействия электромагнитных излучений (ЭМИ) негативно сказываются на организме человека, вызывая нарушения физиологических функций организма. Доказано, что ЭМИ способствуют развитию атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта. Доказано влияние ЭМИ на иммунную, эндокринную и половую системы. Величина импульсов магнитного поля в кабине машиниста электровозов может составлять более 280 МкТ, а в кабине машиниста электропоездов – около 50 МкТ соответственно. Исследование взаимосвязи между профессиональным воздействием колебаний магнитного поля, создаваемых электропоездами, и сердечно-сосудистыми заболеваниями среди железнодорожников в Советском Союзе включало 4000 машинистов. Были проанализировали

данные о заболеваемости за 3 года для трех подгрупп машинистов (примерно 4000 человек в каждой группе), эксплуатирующих различные типы поездов. Выявлено, что водители электровозов имеют двукратное увеличение риска ИБС по сравнению с машинистами электропоездов ($2,00 \pm 0,27$), что было расценено как негативное воздействие электромагнитного излучения [4].

Изучение 20141 швейцарских железнодорожных служащих в период с 1972 по 2002 год включало в том числе машинистов поездов. В течение 464129 человеко-лет наблюдения было зарегистрировано 5413 случаев смерти, и 3594 случая смерти были отнесены к сердечно-сосудистым заболеваниям. Результаты: для всех случаев сердечно-сосудистой смертности отношение рисков по сравнению с начальниками станций составило 0,99 (95% ДИ: 0,91–1,08) у машинистов поездов, 1,13 (95% ДИ: 0,98–1,30) у машинистов маневровых станций и 1,09 (95% ДИ: 1,00–1,19) у машинистов поездов. Соответствующие коэффициенты были получены для риска смерти, связанной с аритмией, развитием острого инфаркта миокарда. Исследователи сделали вывод о связи между длительным профессиональным воздействием электромагнитного излучения и сердечно-сосудистой смертностью [5].

В США в 1978 году было проведено изучение взаимосвязи между трудовой деятельностью и инвалидностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний ($n = 9855$). Экспертные оценки видов трудовой деятельности (измерений) были получены из базы данных анализа 2485 профессий. Эти две базы данных были объединены таким образом, что данные об измерениях рабочих мест были отнесены к каждой профессии в базе данных инвалидности. К числу аспектов работы, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью, относились опасные ситуации, бдительная работа и ответственность за других, обмен информацией, связанной с работой, внимание к устройствам. Профессии, получившие высокие баллы по этим параметрам, включали транспортных работников

(авиадиспетчеры, пилоты и обслуживающий персонал авиакомпаний, водители автобусов, машинисты локомотивов, водители грузовиков), учителей (дошкольное образование, образование для взрослых) и ремесленников, бригадиров (машинисты, плотники и бригадиры) [6].

Рабочая нагрузка машинистов электровозов и скоростных поездов увеличилась в соответствии с увеличением скорости движения поездов, что значительно влияет на их здоровье, особенно в отношении нервного напряжения, внутренней среды кабины, (изменение давления воздуха, вибрация и шум), а также сменного режима работы. Длина поездов достигает до 1000 м, а масса – до 9 т. Рабочее место машинистов локомотивов максимально механизировано и автоматизировано, за последние десятилетия значительно увеличилась скорость движения электропоездов. Значительно повысился темп работы, что негативно сказывается на состоянии здоровья машинистов. В связи с этим у машинистов локомотивов отмечаются быстрое развитие ЦВБ [7].

Было проведено исследование факторов, влияющих на уровень профессионального стресса, среди 1500 машинистов железнодорожного транспорта г. Чжэнчжоу (Китай). Использованы опросники: степени удовлетворенности работой, шкала депрессии, исследование частоты усталости и стресса. Выявлено, что на негативное влияние стресса влияют такие факторы, как возраст, стаж работы, уровень образования, рабочее положение супругов, общий ежемесячный доход семьи, количество ночных смен ($p < 0,05$). На стресс влияло состояние рабочего места, в том числе тип локомотива. Ночные смены, длительный стаж работы, пожилой возраст негативно влияют на уровень стресса на рабочем месте. Улучшение рабочего процесса и забота о личной жизни помогают снизить уровень стресса на работе [8].

В Китае было проведено крупномасштабное исследование состояния психологического здоровья машинистов локомотивов железнодорожного транспорта. Психическое благополучие включает такой фактор, как

самооценочный статус. У 1413 машинистов локомотивов был исследован самооценочный статус, а также проведено тестирование и заполнены опросники на уровень стресса, стрессоустойчивость, тревожность, также оценивались напряженность работы, вознаграждение и другие социальные параметры. У машинистов выявлен средний уровень самооценки. На уровень самооценки влияли стаж работы, семейное положение, возраст ($p < 0,001$). Не оказывали влияние такие факторы, как уровень образования, физическая нагрузка, курение и употребление алкоголя ($p > 0,05$). Уровень самооценки положительно коррелировал с удовлетворенностью работой ($p = 0,300$), вознаграждением ($p = 0,842$), стабильностью работы ($p = 0,243$), возможностями карьерного роста ($r = 0,493$), позитивной аффективностью ($P = 0,216$), ответственностью за людей ($p = 0,112$) и все результаты ($p = 0,108$) ($p < 0,01$). Отрицательная корреляция выявлена с качеством сна ($p = -0,103$), социальной поддержкой ($p = -0,212$), конфликтами с руководством ($p = -0,007$), повседневным стрессом ($p = -0,150$). У машинистов локомотивов также была проведена оценка качества сна и факторов, на него влияющих [9]. На удовлетворенность работой машинистов поездов влияли должность, стаж, возраст, курение и злоупотребление алкоголем ($p < 0,01$). Корреляционный анализ показал, что оценка удовлетворенности работой положительно коррелировала с вознаграждением, стабильностью работы, возможностью продвижения по службе, положительными эмоциями, социальной поддержкой, самооценкой и стратегией совладания ($p < 0,01$). Она отрицательно коррелировала с нарушениями сна, усилиями, ролевыми конфликтами, межгрупповыми конфликтами, ответственностью за людей, материальной ответственностью, психологическими потребностями, физиологическими потребностями, ежедневным стрессом, негативными эмоциями и депрессивными симптомами ($p < 0,01$). Таким образом, профессиональный стресс, стресс-реакция, эмоции, индивидуальные особенности и социальная поддержка тесно взаимосвязаны с удов-

летворенностью работой. Повышение социальной поддержки, усиление положительных эмоций и снижение профессионального стресса являются основными мерами повышения удовлетворенности работой машинистов поездов. В то же время исследование показало возможности профилактики стресса, направленные на улучшение качества жизни, повышение безопасности труда, профилактику стрессозависимых заболеваний [10].

У машинистов поездов плохое качество сна составило 48,34% случаев. Статистически значимо на сон оказывали влияние следующие факторы: отсутствие занятий спортом, курение и употребление алкоголя ($p < 0,01$). Уровень образования, семейный статус, возраст и стаж работы не имели статистической значимости для качества сна ($p > 0,05$). Плохое качество сна отрицательно коррелировало с удовлетворенностью трудом, вознаграждением, стабильностью работы, возможностями карьерного роста ($r: -0,454; -0,207; -0,329; -0,170$), положительная корреляция выявлена с отсутствием социальной поддержки, конфликтами, ежедневными стрессами. На основании проведенного анализа был сделан вывод, что качество сна в значительной степени зависело от профессионального стресса. Снижение профессионального стресса может способствовать улучшению качества сна машинистов поездов [11].

Развития апноэ во сне у машинистов локомотивов влияет на их здоровье, а также связано с безопасностью в транспортной системе. Был проведен скрининг факторов риска развития апноэ во сне среди машинистов локомотивов в больнице Бахарлу, Тегеранском университете медицинских наук (Иран). В исследовании были включены 281 машинист локомотива, направленные на ежегодное медицинское обследование. Учитывались демографические характеристики, шкала сонливости Эпворта (ESS), артериальное давление, индекс массы тела (ИМТ), окружность шеи и лабораторные измерения, включая уровень сахара в крови натощак (FBS), холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Результаты исследования

показали высокую распространенность обструктивного апноэ сна среди водителей локомотивов. С риском обструктивного апноэ сна были ассоциированы: артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст., употребление наркотиков, ИМТ выше 35 кг/м², возраст более 50 лет и окружность шеи свыше 40 см [12].

Нами была проведена оценка уровня профессионального стресса среди машинистов локомотивных бригад, направленных на переосвидетельствование в РЖД № 1 г. Москвы. В исследование включены 170 человек в возрасте $41,8 \pm 10,1$ года, со стажем работы $20 \pm 12,6$ года. При опросе было выяснено, что количество ночных смен колеблется в диапазоне 7 ± 3 в месяц. Средняя продолжительность сна вне рабочего времени составила 7,5 часа. У машинистов определены факторы риска ССЗ: курение, ожирение, отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ, нарушение углеводного обмена. Оценка стресса включала шкалу психологического стресса (PSM-25), опросник «Дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС), тест Спилберга, тест «Внутренняя минута». Проведены функциональные методы исследования: ЭКГ, холтеровское ЭКГ. Полисомнографическое исследование проводилось на аппарате SOMNOcheck 2 R&K (Weinmann, Германия). Параллельно регистрировались энцефалограмма, электромиограмма, электроокулограмма, электрокардиограмма, грудные и брюшные дыхательные усилия, пульсоксиметрия, храп, воздушный дыхательный поток. Также проводилась скрининговая мониторинговая пульсоксиметрия с помощью портативного пульсоксиметра PulseOx 7500 (Medical Equipment, Израиль), который предназначен для выявления приступов апноэ, мониторинга пульса и сатурации в течение продолжительного времени. Для оценке степени выраженности синдрома обструктивного апноэ сна используют индекс апноэ – гипопноэ и индекс апноэ (ИАГ). ИАГ – число эпизодов апноэ и гипопноэ либо только апноэ за час сна (норма ИАГ = 5). По результа-

там сомнологического обследования в зависимости от индекса (частоты в час) апноэ и гипопноэ проводилась классификация синдрома обструктивного апноэ сна: легкая ИА = 5–10; средняя ИА = 10–20; тяжелая ИА = более 20. В результате исследования у 17 (28,8%) обследуемых выявлен средний уровень стресса, тяжелая степень тревожности выявлена у 14 (23,7%) машинистов, средняя степень тревожности – у 11 (18,6%). При этом тяжелая степень тревожности в большей степени коррелировала с монотонностью и пресыщением работой. В группе с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца индекс апноэ и гипопноэ был достоверно выше и составил $8,01 \pm 7,30$ ($p < 0,05$; $p = 0,028$). Пациенты с тяжелой степенью апноэ сна также выявлены только в группе с нарушениями ритма сердца высоких градаций. Корреляционный анализ выявил, что СОАС (ИАГ) коррелирует с фактом прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца ($p = 0,036$; $r = 0,276$), возрастом ($p = 0,070$; $r =$

$0,300$) ИМТ ($p = 0,022$; $r = 0,259$) размерами левого предсердия ($p = 0,012$; $r = 0,398$) и правого предсердия ($p = 0,034$; $r = 0,340$).

Анализ литературных данных о результатах научных исследований по изучению факторов, влияющих на развитие ССЗ у машинистов локомотивов, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о значимой роли состояния психологического здоровья машинистов на риски развития заболевания. Изученные факторы являются модифицируемыми и включают негативное воздействие психоэмоционального стресса, связанное не только с профессиональной деятельностью, но и социальными факторами на работе и в семье, организацией и качеством отдыха, а также полноценностью сна. Результаты исследований раскрывают возможности по разработке мероприятий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у машинистов локомотивов, обусловленных психоэмоциональными рисками.

Список литературы

1. Бичкаев Я. И., Горохова Л. М., Мартынова Н. А. Влияние производственных факторов на развитие основных заболеваний у различных профессиональных групп железнодорожников. *Экология человека*; 2008. 1: 44–52.
2. Yong Peng, Chaojie Fan, Lin Hu. Tunnel Driving Occupational Environment and Hearing Loss in Train Drivers in China. *Occup Environ Med* 2019; 76 (2): 97–104.
3. Rotter T. The Noise Factor in Railway Locomotives. *Appl Ergon* 1982; 13 (3): 213–5.
4. Птицына Н.Г., Вилморези Дж. и др. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы потенциально опасные для здоровья. *Успехи физических наук*. 1998; 7: 768–791.
5. Martin Röösli, Matthias Egger. Cardiovascular Mortality and Exposure to Extremely Low Frequency Magnetic Fields: A Cohort Study of Swiss Railway Workers. *Environ Health* 2008; 7: 35.
6. Murphy LR. Dimensions Job Associated With Severe Disability Due to Cardiovascular Disease *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (2): 155–66.
7. Ohara H, Nakagiri S. Occupational Health Hazards Resulting From Elevated Work Rate Situations. *J Hum Ergol* 1976; 5 (2): 173–82.
8. Kang L, Jia X. Job Stress in Locomotive Attendants in a Locomotive Depot and Related Influencing Factors. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2017; 35 (10): 737–741.
9. Gu GZ, Yu SF. Self-esteem and Occupational Stress Relationship Analysis of 1413 Train Drivers in a Railway Bureau. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases* 2018; 36 (4): 260–263.
10. Gu GZ, Yu SF. Influencing Factors for Job Satisfaction in Train Drivers in a Railway Bureau: An Analysis of 1413 Cases. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases* 2017; 35 (1): 43–47.
11. Gu GZ, Yu SF. Sleep Quality and Occupational Stress Relationship Analysis of 1413 Train Drivers in a Railway Bureau. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases* 2017; 35 (7): 514–518.
12. Maryam Saraei, Areez Najafi, Ehsan Heidarbagi. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Among Train Drivers Work. 2020; 65 (1): 121–125.

Для цитирования: Орлова Н.В., Старокожева А.Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди машинистов локомотивов железнодорожного транспорта. *Медицинский алфавит*. 2020; (2): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-37-40>

For citation: Orlova N. V., Starokozheva A. Ya. Risk factors for cardiovascular disease among railway locomotive drivers. *Medical alphabet*. 2020; (2): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-37-40>



Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России



**9-11
сентября
2020
Москва**

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики различных методов лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний.

В мероприятии примут участие известные отечественные специалисты и ведущие мировые эксперты в области кардиологии и смежных дисциплин.

Влияние возраста на исход у больных с церебральным инсультом

Г. Р. Кучава, к.м.н., зав. ОРИТ для больных ОНМК¹

Б. В. Силаев, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии¹

Е. В. Елисеев, к.м.н., врач ОРИТ для больных ОНМК¹

Д. А. Дорошенко, к.м.н., зав. отделением лучевых методов исследования¹

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Effect of age on outcome in patients with cerebral stroke

G. R. Kuchava, E. V. Eliseev, B. V. Silaev, D. A. Doroshenko, Yu. N. Fedulaev

City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Целью исследования явилось проведение оценки течения и исходов инфарктов головного мозга в зависимости от возрастного фактора и сроков пребывания в нейроблоке. Проведено динамическое наблюдение 494 пациентов – мужчин и женщин в возрасте от 38 до 84 лет с острым ишемическим инсультом полушарной локализации, которые были распределены на три группы в зависимости от возраста. Первая группа – младше 60 лет, вторая группа – 60–70 лет, третья группа – старше 60 лет. Всем больным проводилась стандартная терапия согласно рекомендациям лечения ишемического инсульта, проводился комплексный клинико-инструментальный мониторинг, включавший оценку соматического и неврологического статуса по шкалам NIH-NINDS в динамике на 1-е, 3-и, 10-е сутки и при выписке или смерти, оценку уровня социальной адаптации по шкале Bartel на 1-е, 3-и, 10-е сутки и при выписке, клинико-биохимические исследования крови, компьютерную томографию головного мозга. Оценка качества терапии осуществлялась по специально разработанным картам с использованием методов статистического корреляционного анализа. Результаты: наиболее выраженная положительная динамика неврологического статуса была в первой группе больных. Хуже был регресс неврологического дефицита во второй группе. Минимальная динамика неврологического дефицита была в третьей группе пациентов с мозговым инсультом. Наиболее часто гибель пациентов с церебральным инсультом наступала от развития полиорганных нарушений. Выводы: наибольший риск летального исхода имеют пациенты старше 70 лет вследствие снижения реактивности организма, наличия у больных при поступлении в стационар исходно тяжелой сопутствующей соматической патологии; присоединения вторичных соматических и гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, головной мозг, неврологический статус, прогноз, летальность.

Summary

The aim of the study was to assess the course and outcome of cerebral infarction, depending on the age factor and duration of stay in the neuroblock. Materials and methods: a dynamic observation of 494 patients, men and women, aged 38–84 years with acute ischemic stroke of hemispheric localization, which were divided into the three groups depending on age, was performed. Group 1 – younger than 60 years old, group 2–60–70 years old, group 3 – older than 60 years. All patients underwent standard therapy, according to the recommendations for the treatment of ischemic stroke. The patients underwent comprehensive clinical and instrumental monitoring, which included assessment of somatic and neurological status according to the NIH-NINDS scales at 1st, 3rd, 10th days and at discharge or death; assessment of the level of social adaptation according to the Bartel scale on 1st, 3rd, 10th days and at discharge, clinical and biochemical blood tests, computed tomography of the brain. Assessment of the quality of therapy was carried out according to specially developed maps using methods of statistical correlation analysis. Results: the most pronounced positive dynamics of neurological status was in the 1st group of patients. The regression of neurological deficit in the 2nd group was worse. The minimal dynamics of neurological deficit was in the 3rd group of patients with cerebral stroke. Most often, the death of patients with cerebral stroke occurred from the development of multiple organ disorders. Conclusions: patients over 70 years of age have the greatest risk of death, due to: a decrease in the reactivity of the body, the presence of initially severe concomitant somatic pathology in patients with admission to hospital; accession of secondary somatic and purulent-septic complications.

Key words: acute ischemic stroke, brain, neurological status, prognosis, mortality.

Основополагающие факторы создания современных подходов к диагностике, лечению и профилактике церебрального инсульта, а также обоснования позиций медицины с точки зрения доказательности были сформулированы в конце 80-х годов XX столетия. Тогда же под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Женеве и Лондоне прошли встречи представителей пяти передовых институтов неврологии мира: Великобритании, Канады, США, Франции и СССР, где были представлены выступления ве-

дущих специалистов в области медицины с докладами ВОЗ, что стало своеобразной точкой отсчета для оценки эффективности методов профилактики, диагностики и лечения сосудистых заболеваний мозга, а результаты опубликованы в журнале по проблеме инсульта Stroke [1–3]. С этого времени медицинская неврологическая ответственность ряда стран мира в научной и врачебной деятельности стремится придерживаться принципов медицины, основанной на доказательствах различного уровня. Практическое применение этих принципов на практике

сопряжено с рядом сложных профессиональных проблем. Однако уровень организации и возможностей работы ученых, а также врачей по «золотым стандартам», принятым в доказательной медицине, оставляет желать лучшего [4].

С конца 70-х годов прошлого столетия на станциях скорой неотложной медицинской помощи были сформированы специализированные выездные неврологические бригады, которые должны были оказывать лечебно-диагностическую помощь и проводить консультативную ра-

боту в стационарах, где отсутствовали неврологические отделения, что сыграло важную роль в оказании помощи больным с инсультом. Неврологические специализированные бригады ограничивались симптоматической терапией, попытками нормализовать гемодинамику. Также скорая неврологическая помощь включала большой объем недифференцированного лечения больных с мозговым инсультом (нотропные препараты, антигипоксанты, противоотечные средства). Использовались приемы коррекции и протезирования функций внешнего дыхания, навыки интенсивной терапии и энергичные меры для стабилизации церебрального и системного гомеостаза и гемодинамики [5].

В неврологических отделениях стационаров проводилась общепринятая недифференцированная терапия и назначались антибактериальные препараты с целью предупреждения вторичных гнойно-септических осложнений. В отделение реанимации и интенсивной терапии больные с церебральным инсультом переводились в единичных случаях вследствие резкого угнетения сознания или нарастания расстройств витальных функций. Эти отделения уже в то время были актуальны и успешно работали согласно развитию неврологической науки, состоянию и возможностям материально-технической базы. Приемы интенсивной терапии использовались в меру понимания патобиохимических механизмов мозгового инсульта [6–8].

В начале 80-х годов XX века Москва насчитывала около 7 млн человек. Однако с течением времени, изменением социально-демографической ситуации в Российской Федерации в целом, развитием науки и техники, город вырос до размеров мегаполиса с проживающим населением 18–20 млн человек, причем за счет немолодого населения.

Своевременность проведения лечебно-диагностических мероприятий, а также эффективность оказания скорой неотложной медицинской помощи при всех видах острого церебрального инсульта оказывают решающее влияние на исход заболе-

вания и (или) осложнений, степень постинсультной инвалидизации. Именно поэтому концепция «золотого часа» имеет принципиальное значение для догоспитального этапа. Несмотря на высокий уровень научных свидетельств во всем мире, соответствующего внедрения отделений профильной неврологической реанимации нет нигде в мире [9].

Отделение ангионеврологии и профильной неврологической реанимации считается подразделением стационара, которое сформировано для оказания помощи больным с церебральным инсультом и проведения ранних лечебно-реабилитационных мероприятий больным, нуждающимся в уходе специализированным медицинским персоналом.

Отделения профильной реанимации и интенсивной терапии пациентов с церебральным инсультом организованы для коррекции нарушений параметров церебрального и системного гомеостаза. Также в отделениях интенсивной терапии осуществляются адекватная профилактика и лечение неврологических и общесоматических расстройств с последующим переводом пациентов по мере стабилизации состояния в отделение сосудистой неврологии и ранней реабилитации, с применением мультидисциплинарного командного подхода и привлечением для этого необходимых профильных специалистов [10]. В ходе использования командного подхода проводится разработка индивидуальных алгоритмов и методов лечения пациента. В лечении больного с инсультом ведущая роль отводится врачу-неврологу как специалисту в области сосудистой патологии головного мозга, а также подготовленному персоналу.

Мировые данные говорят о том, что несколько проведенных мета-анализов подтвердили действенность отделений неврологических реанимаций не только в отношении ранней летальности (снижение до 28 % в первые 4 месяца), а также в срок до года (снижение летальности на 21 %) [11].

Несмотря на общеизвестные факты, что для оказания эффективной

помощи больному с церебральным инсультом его необходимо госпитализировать в профильный нейроблок, также очевидно, что в любом стационаре ресурсы и коечный фонд имеют серьезные ограничения. Должны быть сформулированы приоритеты здравоохранения для направления больных в нейроблок.

В 1997 году Кокрейновский мета-анализ смертельных исходов у пациентов, обусловленных церебральным инсультом, показал, что эффект от лечения прямо коррелирует с проведением интенсивной терапии в отделении нейрореанимации. Также снижение летальности связано с уменьшением числа случаев вторичных осложнений инсульта [10].

Длительное время считается, что ранняя реабилитация является важнейшим компонентом и детерминантой в лечебном процессе. Доказано, что контроль показателей артериального давления, коррекция терморегуляции, а также поддержание гомеостаза являются очевидными факторами, влияющими на кратковременный прогноз и снижающими частоту осложнений.

Основной задачей на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при церебральном инсульте является минимизация задержек при транспортировке. Необходимо помнить, что развитие острых ишемических повреждений головного мозга при церебральном инсульте всегда запускает патобиохимические процессы, которые вызывают нейрональные нарушения, астроцитоз, микроглиальную активацию, а также сочетанные с ними изменения нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток. С первых минут снижения мозгового кровотока прогрессирует развитие гипоксии, приводящей к лактатацидозу, выбросу медиаторов воспаления – аспартата и глутамата с последующей активацией протеаз и фосфалипаз, набуханию органелл клеток с развитием последующих деструктивных изменений и гибели клетки [6–9]. Именно поэтому так важна концепция «золотого часа». Вследствие этого особую значимость приобретает быстрая транспортировка пациента с клинической картиной

церебрального инсульта в стационар для проведения дифференциальной диагностики и уточнения характера патологического процесса в головном мозге с применением методов нейровизуализации (МСКТ, МРТ). При верификации диагноза пациенту с мозговым инсультом необходима госпитализация в отделение профильной неврологической реанимации для решения вопроса о тактике лечения и дальнейшего дообследования с применением цитопротективной терапии.

Цель работы: провести в ходе исследования оценку течения и исходов инфарктов головного мозга в зависимости от возрастного фактора и сроков пребывания в нейроблоке.

Материалы и методы

Исследование проводилось в многопрофильной городской клинической больнице № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы на базе неврологической клиники кафедры неврологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, где осуществлялось лечение и динамическое наблюдение 494 пациентов – мужчин и женщин в возрасте от 38 до 84 лет с ишемическим инсультом полушарной локализации, госпитализированных бригадами станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы с предварительным направительным диагнозом «ОНМК или ишемический инсульт».

Все пациенты, взятые в исследование, госпитализированы с 01.01.2010 по 31.12.2012 в отделение профильной неврологической реанимации ГКБ № 15 г. Москвы и распределены на три группы. Пациенты были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния и оказанию медицинской помощи на догоспитальном этапе. Различие между пациентами трех групп заключалось в том, что пациенты первой группы были в возрасте до 60 лет (200 человек); пациенты второй группы имели возрастной диапазон 60–70 лет (116 человек, группа исследования); пациенты третьей группы были старше 70 лет (178 человек).

В стационаре с момента госпитализации больным всех групп проводилась коррекция параметров гомеостаза с использованием инфузионной терапии в объеме 30–35 мл/кг массы тела в сутки с применением коллоидных (НЕС 6, 10%) и кристаллоидных растворов (трисоль, поляризующая смесь, физиологический раствор натрия хлорида) в соотношении 1:1 в сутки; антиоксидантной нейропротекцией мексидолом в суточной дозе 400 мг и антигипоксантной терапией актовегином в дозе 1600 мг в сутки; адекватной коррекцией среднего артериального давления до уровня не ниже 70 мм рт. ст. Также осуществлялись профилактика и лечение неврологических и соматических осложнений в одинаковом объеме. В процессе лечения все взятые в исследование пациенты на догоспитальном этапе получали антиоксидант мексидол, умеренную гипотензивную терапию не ниже 140–150 / 80–90–100 мм рт. ст.

Всем больным проводился комплексный клиничко-инструментальный мониторинг, включавший оценку соматического и неврологического статуса по шкалам NIH-NINDS (National Institutes of Health – National Institutes of Neurological Disorders and Stroke) в динамике на 1-е, 3-и, 10-е сутки и при выписке или смерти; оценку уровня социальной адаптации по шкале Bartel на 1-е, 3-и, 10-е сутки и при выписке. Проведена оценка летальности. Всем пациентам также проводились клиничко-биохимические исследования крови, применялись методы нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга). Оценка качества терапии осуществлялась по специально разработанным картам с использованием методов статистического корреляционного анализа. Участники исследования или официально доверенные лица подписывали информированное согласие. Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 года, и «Правилами клинической практики в Российской

Федерации», утвержденными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003.

Результаты и их обсуждение

Результаты наблюдения и оценка представлены в табл. 1, 2, 3.

Как видно из табл. 1, показатели очагового неврологического дефицита составили (в баллах): у больных первой группы $11,8 \pm 1,9$, у пациентов второй группы $11,0 \pm 1,7$, у лиц третьей группы ($11,2 \pm 1,8$). К моменту выписки этот показатель составил в баллах: в первой, второй и третьей группах $6,0 \pm 2,6^*$, $7,4 \pm 2,7^{**}$ и $8,8 \pm 2,8$ соответственно.

Согласно данным табл. 1, динамика неврологического статуса была наиболее выражена в первой группе больных. Хуже был регресс неврологического дефицита во второй группе. Минимальная динамика неврологического дефицита была в третьей группе пациентов с мозговым инсультом.

При проведении оценки данных по шкале социальной адаптации Bartel все пациенты трех групп изначально были сопоставимы по показателям, которые отражены в табл. 2.

Отмечено, что у пациентов первой группы наблюдения к моменту выписки отмечена хорошая положительная динамика по шкале Bartel от $13,4 \pm 1,4$ до $58,1 \pm 6,4^*$ балла. Во второй группе больных в динамике, начиная с первых суток к выписке, уровень социальной адаптации составил от $13,9 \pm 1,6$ до $41,7 \pm 5,1^{**}$ балла. В третьей группе исследуемых прирост показателя социальной адаптации в динамике составил от $13,9 \pm 1,5$ до $29,7 \pm 3,9$ балла. Результаты шкалы показателя социальной адаптации Bartel на момент выписки были достоверны.

Показатели летальности у пациентов трех групп исследования представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наименьшая степень смертности у пациентов отмечена в первой группе, то есть в возрасте до 60 лет. Во второй группе смертность составила 21 человек. Наиболее выраженная степень летальности пациентов с церебральным инсультом отмечена в третьей группе, где возрастной порог пациентов

Таблица 1
Динамика неврологического статуса у пациентов трех групп по шкале NIH

	1-е сутки	2-3-и сутки	4-10-е сутки	Выписка (14-20-е сутки)
1-я группа (баллы)	11,8 ± 1,9	9,7 ± 2,1	7,5 ± 2,4	6,0 ± 2,6*
2-я группа (баллы)	11,0 ± 1,7	9,9 ± 2,0	9,2 ± 2,5	7,4 ± 2,7**
3-я группа (баллы)	11,2 ± 1,8	10,1 ± 2,4	9,5 ± 2,6	8,8 ± 2,8

Примечание: * – существенное различие показателей ($p < 0,05$) при выписке между первой и второй группами по сравнению с 1-м днем; ** – существенное различие показателей ($p < 0,05$) между второй и третьей группами исследования при выписке по сравнению с 1-м днем.

Таблица 2
Динамика степени социальной адаптации по шкале Bartel у пациентов трех групп

	1-е сутки	2-3-и сутки	4-10-е сутки	Всего
1-я группа(баллы)	13,4 ± 1,4	19,4 ± 2,1	30,1 ± 3,8	58,1 ± 6,4*
2-я группа(баллы)	13,9 ± 1,6	18,3 ± 2,4	31,1 ± 3,0	41,7 ± 5,1**
3-я группа(баллы)	13,9 ± 1,5	13,9 ± 2,6	23,1 ± 3,1	29,7 ± 3,9

Примечание: * – существенное различие показателей ($p < 0,05$) при выписке между первой и второй группами по сравнению с 1-м днем; ** – существенное различие показателей ($p < 0,05$) между второй и третьей группами исследования при выписке по сравнению с 1-м днем.

Таблица 3
Показатели летальности в трех группах

	1-е сутки	2-3-и сутки	4-10-е сутки	Всего
1-я группа (количество больных)	1	5	3	9
2-я группа (количество больных)	4	6	11	21
3-я группа (количество больных)	15	19	20	54

превышал 70 лет. Следует обратить внимание, что в период с 3-х по 10-е сутки летальность наиболее выражена во всех группах, что говорит о присоединении и (или) преобладании сопутствующей соматической патологии и (или) вторичных соматических осложнений.

Наиболее часто гибель пациентов с церебральным инсультом наступала от развития полиорганных нарушений. Из них пневмонии составили 30 (30,9%) случаев, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) развилась у 2 (2,3%) больных, печеночно-почечная недостаточность сформировалась у 20 (23,8%) больных, дыхательная недостаточность в виде клинических и субклинических проявлений развилась у 15 (17,8%) больных. Остальные единичные случаи были представлены ДВС-синдромом, сахарным диабетом и стресс-гликемией».

По итогам настоящего исследования выявлено, что пациенты в группе до 60 лет имеют наиболее выраженную степень динамики неврологического статуса и нарастание степени

социальной адаптации, а также самую низкую летальность – 9 человек на фоне применения адекватного лечения церебрального инсульта в условиях профильной неврологической реанимации.

По данным исследования, у пациентов второй группы также получены хорошие результаты на фоне проведенной терапии в условиях нейрореанимации, что выражалось в хорошей динамике неврологического статуса и приросте показателя социальной адаптации, хотя летальность составила 21 человек в общей сложности.

У пациентов третьей группы выявлены самые низкие показатели динамики уровня очагового и общемозгового неврологического дефицита, а также и низкий уровень нарастания степени социальной адаптации по шкале Bartel. В данной группе отмечена самая высокая летальность, которая составила 54 больных.

Ранее проведенные исследования выявили, что при поступлении в стационар преклонный возраст пациента с церебральным инсультом и наличием очаговой неврологической

симптоматики является фактором, повышающим риск неблагоприятного исхода. Лечение пациентов в возрасте до 75 лет с острым нарушением мозгового кровообращения в отделении нейрососудистой реанимации улучшает краткосрочный прогноз заболевания – ускоряет положительную динамику неврологического статуса и значительно повышает степень социальной адаптации. Однако в долгосрочной перспективе восстановление будет таким же, если больной будет находиться только в отделении ангионеврологии или неврологии [9]. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями предыдущих авторов, также выявляют основные причины неблагоприятного исхода ишемического инсульта у пациентов старше 70 лет: пневмония, ТЭЛА, почечная недостаточность, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. На прогноз оказывает влияние коморбидная патология, в том числе сопутствующий сахарный диабет второго типа. Восстановление неврологического статуса у пациентов с ишемическим

инсультом значимо зависит от возраста, и наименьший регресс неврологического дефицита выявляется у пациентов старше 70 лет.

Выводы

1. Наибольший риск летального исхода имеют пациенты старше 70 лет вследствие снижения реактивности организма, наличия у больных при поступлении в стационар исходно тяжелой сопутствующей соматической патологии; присоединения вторичных соматических и гнойно-септических осложнений и др.
2. Наиболее выраженная положительная динамика неврологической недостаточности и уровня социальной адаптации выявлена в группах пациентов в возрасте до 60 лет, что объясняется высокой реактивностью организма и сохранными компенсаторными возможностями пациента.

3. Несмотря на проведение комплексной адекватной сбалансированной терапии у больных ОНМК с применением нейроцитопротекторов в адекватных дозировках, у лиц старше 70 лет в большинстве случаев не получается справиться с явлениями оксидантного стресса, перекисного окисления липидов, отеком головного мозга, иммунодепрессией и развитием вторичных гнойно-септических осложнений, расстройствами церебрального и системного гомеостаза.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, а также заявляют об отсутствии финансирования.

Список литературы

1. Солошенкова О.О., Чукаева И.И. и др. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.

2. Чукаева И.И. и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 48–51.
3. Чукаева И.И. и др. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. Лечебное дело. 2010. № 4. С. 50–56.
4. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. «Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики» – краткое руководство для врачей, Интермедика, 2002.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. «Ишемия головного мозга», Москва, «Медицина», 2001, с. 17–18.
6. Евсеев В.Н., Румянцев С.А. Клинико-электрофизиологический мониторинг у больных с ишемическими инсультами при лечении антиоксидантами. Москва. 2000.
7. Федин А.И. Профилактика инсульта // Журн. Атмосфера, 2004, т. 2, С. 2–13.
8. Brainin M., Bornstein N., Boysen G., De-marin V. Acute neurological stroke care in Europe: result of the European stroke care inventory. Eur J Neurol 2000; 7: 5–10.
9. Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W. Executive Committee of the European stroke initiative: facilities available in European hospitals treating stroke patients. Stroke 2007; 38: 2985–91.
10. Diez-Tejedor E., Fuentes B.: Acute care in stroke: the importance of early intervention achieve better brain protection. Cerebrovasc Dis 2004; 17 (Suppl. 1): 130–7.
11. Diez-Tejedor E., Fuentes B.: Acute care in stroke: do stroke unit make the difference? Cerebrovasc Dis 2001; 11 (Suppl. 1): 31–9.

Для цитирования: Кучава Г.Р., Силаев Б.В., Елисеев Е.В., Дорошенко Д.А., Федулаев Ю.Н. Влияние возраста на исход у больных с церебральным инсультом. Медицинский алфавит. 2020; (2): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-41-45>

For citation: Kuchava G.R., Eliseev E.V., Silaev B.V., Doroshenko D.A., Fedulaev Yu.N. Effect of age on outcome in patients with cerebral stroke. Medical alphabet. 2020; (2): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-41-45>

Компания «Рош» объявила о старте клинических исследований III фазы препарата тоцилизумаб у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19

Компания «Рош» сообщает о проведении совместной работы с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по запуску рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с целью оценки безопасности и эффективности препарата тоцилизумаб (Актемра®) в дополнение к стандартной терапии у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией [1].

Это первое всемирное клиническое исследование тоцилизумаба по данному показанию. Ожидается, что набор в исследование начнется в начале апреля, и в нем примут участие 330 пациентов во всем мире, включая США. Первичные и вторичные конечные точки исследования включают клинический статус пациентов, показатели летальности, необходимость искусственной вентиляции легких и госпитализации в отделение интенсивной терапии.

«Клинические исследования тоцилизумаба в терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии позволят определить потенциальную роль препарата в борьбе с заболеванием, – комментирует Леви Гарруэй, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании „Рош“. – В условиях сложившейся

беспрецедентной ситуации этот шаг свидетельствует, как фармацевтическая отрасль и регулирующие органы могут оперативно взаимодействовать в борьбе с пандемией COVID-19. Результаты исследования мы представим как можно скорее».

Сегодня известно о нескольких независимых клинических исследованиях, посвященных анализу эффективности и безопасности тоцилизумаба для лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Препарат включен в 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19, выпущенный Национальной комиссией здравоохранения Китая 3 марта 2020 года.

Тем не менее новое исследование является жизненно необходимым в условиях отсутствия хорошо контролируемых клинических исследований и недостатка опубликованных данных о безопасности или эффективности тоцилизумаба в лечении данной группы пациентов. Кроме того, тоцилизумаб в настоящее время не одобрен по данному показанию ни одним из регулирующих органов в сфере здравоохранения, в т.ч. FDA.

Ссылки

1. Показание не зарегистрировано в РФ.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра®. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>. Доступ: 19.03.2020.

Клинический случай наблюдения пациентки с первичным системным амилоидозом

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета¹
 Н. В. Хабазов, ассистент кафедры факультетской терапии¹
 А. Ю. Чупракова, ординатор кафедры факультетской терапии¹
 М. В. Ежикова, студент VII курса¹
 А. А. Куршин, студент VII курса¹
 О. В. Лимончикова, врач-терапевт²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы

Clinical case of observation of patient with primary systemic amyloidosis

Yu. N. Fedulaev, N. V. Khabazov, A. Yu. Chuprakova, M. V. Ezhikova, A. A. Kurshin, O. V. Limonchikova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, City Clinical Hospital No. 13; Moscow, Russia

Резюме

Амилоидоз объединяет заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Распространенность амилоидоза составляет в среднем 10 случаев на 100 тысяч человек. Клиника заболевания полиморфна и зависит от органа с отложением амилоида. В статье рассмотрен клинический случай системного амилоидоза с поражением желудка, печени и других органов. Дифференциальный диагноз проводился с туберкулезом, онкологическими заболеваниями, циррозом печени. Окончательный диагноз был выставлен при гистологическом исследовании биоптатов печени, желудка. Трудности диагностики первичного амилоидоза обусловлены стертой и неспецифичностью клинической картины заболевания. Диагноз амилоидоза ставится на основании данных биопсии органов.

Ключевые слова: системный амилоидоз, дифференциальная диагностика, гистология, биопсия, окраска амилоида.

Summary

Amyloidosis combines diseases that are characterized by extracellular deposition of a specific insoluble fibrillar amyloid protein. The prevalence of amyloidosis is an average of 10 cases per 100 thousand people. The clinic of the disease is polymorphic and depends on the organ with amyloid deposition. The article discusses the clinical case of systemic amyloidosis with damage to the stomach, liver and other organs. The differential diagnosis was carried out with tuberculosis, cancer, cirrhosis. The final diagnosis was made by histological examination of biopsy samples of the liver and stomach. Difficulties in diagnosing primary amyloidosis are due to the attrition and non-specificity of the clinical picture of the disease. Amyloidosis is diagnosed based on organ biopsy data.

Key words: systemic amyloidosis, differential diagnosis, histology, biopsy, amyloid staining.

Термин «амилоидоз» объединяет заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Немецкий патолог Рудольф Вирхов в 1853 году предложил термин «амилоид» для обозначения вещества, откладывающегося в органах больных «сальной болезнью» (как называли амилоидоз в начале XIX века) при туберкулезе, сифилисе, лепре [1]. Это вещество он ошибочно посчитал крахмалоподобным из-за характерной реакции с йодом. В настоящее время установлено, что полисахариды составляют не более 4% от массы амилоида, однако термины «амилоид» и «амилоидоз» закрепились [2, 3].

Распространенность амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. В США частота амилоидоза варьирует от 5,1 до 12,8 случая на 100 тысяч человек в год. Эти

данные касаются преимущественно распространенности первичного AL-амилоидоза или амилоидоза в рамках миеломной болезни и других В-гемобластозов. В странах третьего мира смертность от AL-амилоидоза составляет один случай на 2 тысячи человек (0,05%). По-видимому, представленные данные о распространенности различных вариантов амилоидоза в целом могут быть экстраполированы и на другие страны. Клиника заболевания полиморфна и зависит от органа с отложением амилоида [4].

Ниже представлен клинический случай наблюдения пациентки Ф. 67 лет, поступившей в городскую клиническую больницу с направительным диагнозом «цирроз печени, асцит». Считает себя больной на протяжении 7 месяцев, когда стали беспокоить одышка, слабость, эпизоды субфебрильной лихорадки. По поводу данного состояния находилась на стационарном

лечении с диагнозом «гипертоническая болезнь, легочная гипертензия неуточненного генеза». Была выписана с незначительным улучшением. Следующая госпитализация через 2 месяца с диагнозом «внебольничная правосторонняя пневмония, двусторонний гидроторакс, ДН первой степени». По данным выписки из стационара, выполнена плевральная пункция.

Заключение: реактивный плеврит; при клиническом анализе крови – легкая гиперхромная макроцитарная анемия ретикулоциты; КТ головного мозга: признаки сосудистой энцефалопатии; МРТ брюшной полости: гепатомегалия, наличие жидкости в плевральных полостях, полости малого таза и в скудном количестве в брюшной полости; КТ органов грудной клетки: застой в малом круге кровообращения, двусторонний малый гидроторакс, дисателектазы в задне-базальных сегментах, минимальный гидроперикард,

асцит; КТ органов брюшной полости с контрастированием: гепатомегалия, жидкость в малом тазу; колоноскопия: катаральный колит; ЭФГС: аксиальная хиатальная грыжа 1-й степени, поверхностный гастрит; Эхо-КГ: дилатация предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка, зон гипокинеза не выявлено, трикуспидальный клапан до 3 ст., СДПЖ – 57 мм рт. ст.; на ЭКГ ритм синусовый, снижение вольтажа в стандартных отведениях, низкий R в V2–3, без достоверных ишемических изменений; УЗДГ вен нижних конечностей: УЗИ-признаки тромбоза вен обеих конечностей. Проведена КТ-ангиопульмонография легких: данных за ТЭЛА не получено. Консультирована гематологом. Рекомендован контроль уровня витаминов В₁₂ и В₉ в сыворотке крови, при выявлении дефицита – медикаментозная коррекция. В связи с гиперпротеинемией было рекомендовано электрофоретическое исследование белков сыворотки крови в поликлинике по месту жительства, при выявлении М-градиента рекомендована повторная консультация гематолога. В заключении гематолога не исключался амилоидоз или другие парапротеинемии с поражением сердца, легких (как причина легочной гипертензии), рекомендовано дообследование у гематолога на амбулаторном этапе.

Последующая госпитализация через месяц. Находилась на лечении 2 недели, выписана с диагнозом «гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск – 3 ССО. Легочная гипертензия неуточненного генеза. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Тромбоз мышечных вен голени с обеих сторон неизвестной давности. Гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени криптогенной этиологии. Миома матки. Выполнена миелограмма: пунктат клеточный, гранулоцитарный росток несколько сужен, эритроцитный росток сохранен, количество мегакариоцитов в препаратах снижено. Консультирована в онкологическом диспансере № 4: данных за онкогематологическое заболевание нет. Повторно консультирована гематологом: данных за онкогематологическое заболевание нет, анемия легкой степени носит вторичный характер.

После выписки состояние оставалось стабильно тяжелым. За неделю до поступления отмечала нарастание одышки, слабость, увеличение живота в объеме. Была госпитализирована бригадой скорой помощи с диагнозом «цирроз печени». Пациентка была осмотрена в приемном отделении. Убедительных данных за цирроз печени в ходе сбора анамнеза и осмотра получено не было. Выполнены рентгенография органов грудной полости: частично осумкованный выпот над диафрагмой и в синусах справа, небольшой выпот в синусах слева, в легких эмфизема, пневмосклероз, корни уплотнены, не расширены, структурны, диафрагма обычно расположена, сердце с умеренно увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Электрокардиография: положение ЭОС – нормальное, ритм – синусовая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, изменения миокарда диффузного характера, недостаточность кровоснабжения миокарда диффузного характера, снижение вольтажа зубцов ЭКГ. В общем клиническом анализе крови гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени, в биохимическом анализе крови – гипергликемия, изолированно повышена активность АСТ, гипербилирубинемия, гипокалиемия. Таким образом, по результатам лабораторно-инструментальных исследований данных за цирроз печени также не получено, госпитализирована в терапевтическое отделение с целью дообследования и динамического наблюдения с предварительным диагнозом «гипертоническая болезнь, осложненная хронической сердечной недостаточностью с гидротораксом и асцитом».

В терапевтическом отделении начата комплексная терапия, включившая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, диуретики, антикоагулянты. Выполнена эхокардиография: асцит, уплотнение стенок аорты, АК, кольца МК, расширение предсердий, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (рестрикция), AP 1-й ст., MP 2-й ст., TP 3-й ст., глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка не нару-

шена (ФВ 69% по Teichholz), значительная легочная гипертензия (СДЛА 65 мм рт. ст.), небольшое количество жидкости в полости перикарда, двусторонний гидроторакс. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: признаки частичного тромбоза верхней брыжеечной вены и ее сегментарных ветвей. Консультирована сердечно-сосудистым хирургом: показана консулативная антикоагулянтная-флебоангиопротекторная терапия, к лечению рекомендовано добавить Флебодиа и Фрагмин. Пациентка консультирована врачом-ревматологом, заключение: «Необходим дифференциальный диагноз между системным амилоидозом и миеломной болезнью». Кровь пациентки отправлена в НИИ ревматологии. К лечению добавлены глюкокортикостероиды (дексаметазон 20 мг в сутки). При лабораторном контроле обращали на себя внимание нарастание гипербилирубинемии, гипергаммаглобулинемия, гиперазотемия. К лечению были добавлены гепатопротекторы (Гептор 400 мг в сутки). Несмотря на проводимую терапию, в динамике нарастали явления дыхательной недостаточности, отечный синдром, имели место эпизоды нестабильной гемодинамики, на 10-е сутки пребывания в отделении выполнено ультразвуковое исследование плевральных полостей: сепарация листков плевры справа до 130 мм, слева до 70 мм. С учетом дыхательной недостаточности, выраженного отечного синдрома и данных ультразвукового исследования, пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где выполнено дренирование правой плевральной полости, получена жидкость в количестве 2300 мл соломенно-желтой жидкости, выполнено оценочное исследование: положительная проба Ривальта. Плевральная жидкость отправлена на цитологическое исследование: «В препарате небольшие группы пролиферирующего мезотелия, структуры, состоящие из относительно мономорфных железистых клеток, плотно прилегающих друг к другу, с базофильной цитоплазмой. Заключение: затруднительно

сделать вывод в пользу реактивного выпота или метастатического выпота». В условиях ОРИТ имели место эпизоды гипотензии, проводилась многокомпонентная интенсивная терапия (инфузионно-корректирующая, антикоагулянтная, антибактериальная, гастропротекторная, симптоматическая, прессорная). На фоне терапии самочувствие пациентки улучшилось, спустя 11 суток отмечена значимая положительная динамика – как лабораторная, так и клиническая, регрессировали отеки, стабилизировалась гемодинамика, возросла толерантность к физической нагрузке, пациентка переведена в терапевтическое отделение, где продолжена комплексная терапия и обследование. Проведена колоноскопия: «дивертикулез сигмовидной кишки, проктит (амилоидоз?)». Ткани толстой кишки взяты для морфологического исследования. Проведена эзофагогастроуденоскопия с биопсией тканей желудка: «поверхностный гастрит».

Микроскопическое исследование тканей толстой кишки: «В присланных образцах поверхностно взятые фрагменты слизистой толстой кишки, без подслизистого слоя, с мелкими кровоизлияниями, фокусами лимфогистиоцитарной инфильтрации, мелкими очагами фиброза. При окраске на слизь – умеренное внутриклеточное слизееобразование. При окраске по Ван-Гизону – фиброзные изменения слизистой». Заключение по микроскопическому исследованию тканей желудка: 1) слизистая оболочка желудка с умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией. Выраженное утолщение собственной пластинки слизистой оболочки за счет внеклеточных отложений эозинофильных масс; 2) (Ван-Гизон) розовое окрашивание эозинофильных масс и стенок сосудов; (Крейберг) выраженная миксоидная реакция стромы. Материал крайне подозрителен в отношении амилоидоза. Для типирования необходимо исследование препаратов с использованием поляризационного микроскопа (в патологоанатомическом отделе-

нии ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова»). Принято решение о диагностической биопсии печени. Процедура выполнена без осложнений, ткани отправлены на микроскопическое исследование. Заключение: «В присланном образце мелкий фрагмент ткани печени с зернистой дистрофией гепатоцитов, мелким очагом фиброза (окраска по Ван Гизону). Окраска на амилоид – отрицательная». Запрошен пересмотр биоптатов в ГКБ № 40, заключение: «В препаратах печени балочное строение нарушено со склеротическими изменениями. При окраске по Ван Гизону фиброзная ткань окрасилась в красный цвет. При ИГХ окраске на амилоид позитивное окрашивание белковых отложений. В препаратах слизистой желудка с морфологической картиной хронического атрофического гастрита. При ИГХ окраске на амилоид позитивное окрашивание белковых отложений. Заключение: амилоидоз печени, амилоидоз желудка».

Планировалась выписка пациентки с последующей консультацией в клинике им. Е. М. Тареева, однако состояние пациентки резко ухудшилось, наросли явления острой дыхательной недостаточности, была экстренно переведена в ОРИТ, где начата интенсивная терапия. Несмотря на проведение интенсивной терапии, зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия неэффективные в течение 30 минут, констатирована биологическая смерть пациентки.

Произведено патологоанатомическое вскрытие: на секции подтвержден первичный амилоидоз. При дальнейшем гистологическом исследовании признаки амилоидоза подтвердились, также выявлены признаки двусторонней пневмонии. Непосредственной причиной смерти явился гепаторенальный синдром.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что трудности диагностики первичного амилоидоза обусловлены скудностью накопленных знаний о первичном системном амилоидозе, стертой и неспецифичностью клинической картины заболевания, технических

трудностях при оценке полученных биоптатов, недостаточностью ресурсов многопрофильных стационаров для морфологического подтверждения системных заболеваний [5].

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания. Наиболее серьезен прогноз при AL-амилоидозе. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных этим типом амилоидоза составляет лишь 13,2 месяца, 5-летняя выживаемость – 7%, 10-летняя – всего 1%. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 месяцев) и ортостатической артериальной гипотонией (8 месяцев). Наиболее частыми причинами смерти больных с AL-типом амилоидоза бывают сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%). Несмотря на то что смерть от уремии отмечают значительно реже, чем от кардиальных причин, ХПН разной степени выраженности регистрируют более чем у 60% умерших [6]. На примере приведенного случая подтверждено, что при подозрении на амилоидоз «золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование.

Список литературы

1. Tan S. Y., Pepys M. B., Hawkins P. N. Treatment of amyloidosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. P. 267–285.
2. Козловская Л. В., Рамеев В. В., Саркисова И. А. Амилоидоз у пожилых // *Клиническая медицина.* 2005. Т. 83. № 6. С. 12–20.
3. Сторожаков Г. И., Чукаева И. И., Александров А. А. Поликлиническая терапия. Учебник // Москва, 2011. ГЭОТАР-Медиа (2-е изд., перераб. и доп.) – 636 с.
4. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Малинина Е. А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза // *Клиническая нефрология.* 2009. № 2. С. 55–62.
5. Gertz M. A., Buadi F. K., Hayman S. R. Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis // *Oncol.* 2011. Vol. 25. N7. P. 620–626.
6. Орлова Н. В., Гундорова Л. В., Кривоносов В. В. Клинический случай: первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца // *Лечебное дело.* 2013. № 3. С. 85–90.



XI Межвузовская конференция молодых врачей–исследователей «Профилактика и лечение сердечно–сосудистых заболеваний», посвященная памяти заслуженного врача России проф. И. И. Чукаевой

20 февраля 2020 года, г. Москва

ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита

Н. Г. Артамонова

Научный руководитель: зав. кафедрой д.м.н, проф. Теплова Н.В.

Кафедра клинической фармакологии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы. Оценить частоту возникновения, особенности течения, резистентность к гипотензивной терапии артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита.

Методы исследования. Биопсия почки, УЗИ органов брюшной полости, Эхо-КГ, ЭКГ, измерение артериального давления, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ крови.

Результаты. За основу были взяты пять морфологических вариантов хронического гломерулонефрита: болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит и мембранопротективный гломерулонефрит. По данным исследований выявлено: при болезни минимальных изменений синдром артериальной гипертензии зачастую отсутствует или хорошо купируется препаратами. В данном случае в появлении повышения артериального давления велика вероятность отсутствия связи с хроническим гломерулонефритом. Изменений в органах мишенях не отмечается. Большинство пациентов получают диуретическую терапию, которая связана с отечным синдромом и иАПФ в профилактически-низких дозах. Клиническая картина при ФСГС более разнообразна в связи с собственными различными морфологическими вариантами, а также скоростью прогрессирования склероза. Артериальная гипертензия развивается намного чаще, чем при болезни минимальных изменений. Для лечения таких пациентов показано назначение препаратов, блокирующих

РААС – иАПФ, БРА, как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках. При своевременном начале терапии иАПФ или БРА возможна успешная стабилизация цифр артериального давления в пределах нормы. Однако в некоторых случаях ФСГС приводит к ТПН, при которой повышение цифр артериального давления становится более резистентным к терапии гипотензивными препаратами. Мембранозная нефропатия проявляется в большей степени нефротическим синдромом. Синдром артериальной гипертензии на начальных стадиях заболевания проявляется редко, в позднем периоде, в связи с прогрессирующим снижением функции почек, отмечается стойкое повышение артериального давления, которое требует коррекции. Так как при данном варианте хронического гломерулонефрита возможны спонтанные ремиссии, при наличии нефротического синдрома пациентам назначают терапию препаратами, блокирующими РААС (и-АПФ, БРА). Данные гипотензивные препараты назначаются как с антипротеинурической целью, так и для нефро- и кардиопротекции. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит – при данном морфологическом варианте артериальная гипертензия имеет транзиторный характер, что может отрицательно сказываться на органах мишенях. В отличие от мембранозной нефропатии, в случае постановки данного диагноза основным методом лечения показана иммуносупрессивная терапия, которая позволяет сильно замедлить прогрессирование заболевания. В таком случае риск повышения артериального давления резко снижен. Мембранопротективный гломерулонефрит характеризуется быстрым развитием хронической почечной недостаточности, что оказывает сильное влияние на стойкое повышение артериального давления. При данном морфологическом варианте артериальная гипертензия зачастую резистентна к гипотензивным препаратам и требует поликомпонентной терапии.

Заключение. Наиболее высокие цифры и стойкость синдром артериальной гипертензии имеет при мембранопротективном варианте хронического гломерулонефрита и требует поликомпонентной терапии. При мезангиопролиферативном гломерулонефрите основной является патогенетическая иммуносупрессивная терапия, на фоне которой цифры артериального давления могут оставаться в пределах нормальных

значений. Мембранозная нефропатия на начальных этапах может вестись без иммуносупрессивных препаратов, с использованием только блокаторов РААС, с отсутствием или редкими повышениями артериального давления. Наиболее благоприятным считается вариант минимальных изменений, при котором синдром артериальной гипертензии проявляется крайне редко или не связан с основным заболеванием. При ФСГС клиническая картина артериальной гипертензии очень разнообразна, что требует постоянного контроля и регулярной коррекции гипотензивной терапии.

Гендерные особенности оценки исходного риска смерти и эффективности чрескожных коронарных вмешательств у больных первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Г. Г. Газарян

Научный руководитель: зав. кафедрой д.м.н, проф. Стрюк Р.И. Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы. Оценить частоту предикторов риска смерти (РС) и эффективность различных стратегий лечения у больных первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) с учетом гендерных различий.

Материал и методы. Обследование и лечение проведено 295 больным ИМпСТ, госпитализированным в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2008–2011 годах. Все пациенты были без предшествующей тромболитической терапии; 216 (73,2%) из них в различные сроки от начала симптомов были проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) – 113 больным в первые 12 часов и 103 – при позднем поступлении – через 12–72 часов, 79 (26,8%) пациентов находились на консервативной терапии. Исходный РС оценивали по шкале ТИМІ, успех ЧКВ – по достижению кровотока ТИМІ III в сопоставлении с ЭКГ-признаками реперфузии в виде редукции сегмента ST > 50%.

Результаты. Вне зависимости от стратегии лечения женский пол имел место у трети больных, составив в I, II и III группах 26,5, 33,9 и 32,9% соответственно, их средний возраст оказался достоверно выше ($p < 0,05$), чем у мужчин: Me 66,0 [25%; 75%: 63,5; 68,5 года] и Me 57,1 [25%; 75%: 55,6; 58,7 года] соответственно. Среди женщин предикторы РС в виде возраста более 75 лет, наличия сахарного диабета и массы тела менее 67 кг имели место достоверно чаще, что определило более высокий РС в баллах по шкале ТИМІ – 5,8 (15,3%) против 4,6 (10,3%) балла среди мужчин. Различий в частоте проксимальной окклюзии ПМЖВ в зависимости от пола не выявлено.

Финальный кровоток ТИМІ III после ЧКВ констатирован в 90% случаев, ЭКГ-признаки реперфузии после ранних ЧКВ среди женщин определялись в 2,5 (23,2%) раза реже в сравнении с мужчинами (55,4%; $p < 0,05$). Количество больных с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 40% после ЧКВ достоверно уменьшалось и оставалось неизменным у больных на консервативной терапии независимо от гендерной принадлежности. Частота формирования обширных аневризм ЛЖ после ЧКВ у женщин составила 17,7%, что было достоверно ниже по сравнению с мужчинами (25,5%), в то время как среди пациентов без РТ эта разница отсутствовала (48,0 и 40,0% соответственно). Летальность среди пациентов после проведения ЧКВ, независимо от гендерной принадлежности, была сопоставима и оказалась значительно ниже исходного РС (3,0% / 14,6% и 3,3% / 9,3%), тогда как в отсутствии РТ она соответствовала исходному РС (19,2% / 19,8% и 15,1% / 13,8%).

Заключение. Среди больных первичным передним ИМпСТ 2/3 составляют лица мужского пола. Исходный РС по шкале ТИМІ среди женщин оказался достоверно выше, чем среди мужчин за счет большего числа пациенток в возрасте более 75 лет с наличием сахарного диабета, а также массой тела менее 67 кг. Применение ранних и экстренно отсроченных ЧКВ позволяет предотвратить прогрессирование дисфункции ЛЖ, независимо от гендерной принадлежности, и существенно снизить частоту летальных исходов. Более редкое достижение ЭКГ-признаков реперфузии у женщин ассоциируется с обструкцией микроциркуляторного русла, многофакторный генез которой требует дальнейшего изучения.

Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Э.Т. Гасанова¹, А.М. Алиева¹, И.И. Алмазова², Е.В. Резник^{1,3}
Научные руководители: д.м.н., проф. Резник Е.В., зав. кафедрой¹ д.м.н. проф. Никитин И.Г.

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ³ФБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы; г. Москва

Введение. Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Цель работы. Определить прогностическое значение лабораторных показателей и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование вошло 218 пациентов с ИБС и ХСН в возрасте от 29 до 69 лет. Всем больным проводилось полное клиническое обследование, включая ЭКГ, Эхо-КГ, дуплексное сканирование сосудов верхних и нижних конечностей, рентгенографию органов грудной клетки, коронароангиографию, оценки уровней предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также С-реактивного белка и эндотелина в сыворотке крови.

Результаты. Пациенты, погибшие от кардиальных причин, были старше ($67,3 \pm 13,1$ против $54,6 \pm 8,6$ года), имели большую длительность ИБС (13,00 [6; 20] против 4,25 [1; 8] года) ($p < 0,001$). В группе конечной точки статистически достоверно чаще встречались больные с более тяжелой СН (21 III–IV ФК NYHA из 28) ($p < 0,001$), с АГ 2 и более степеней (16 из 28) ($p = 0,010$), наличием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) (25 из 28) ($p = 0,045$). В группе больных, умерших вследствие кардиальных причин, были достоверно более высокие показатели конечно-систолического размера ЛЖ (КСР) ($4,7 [3,6; 5,6]$ против $3,8 [3,4; 4,4]$ см) ($p < 0,009$), конечно-диастолического объема (КДО) (189 [142; 260] против 150 [128; 172] мл) ($p < 0,015$), конечно-систолического объема (КСО) (114,7 [82; 173] против 66 [50; 88] мл) ($p < 0,001$), больший размер левого предсердия (ЛП) ($5 [4,2; 5,4]$ против $4,3 [3,9; 4,6]$ см) ($p < 0,001$), систолической площади правого желудочка (СППЖ) ($13,8 \pm 5,3$ против $10,7 \pm 3,3$ см²) ($p < 0,048$), количество участков нарушенной сократимости ($7,5 [5,5; 11,5]$ против $2,0 [0,0; 6,0]$) ($p < 0,001$) в группах больных с летальным исходом и без соответственно. Медиана ФВ ЛЖ в группе пациентов с летальным исходом составила $39,5 [30; 48]$, а без летального исхода – $56 [48; 60]$ ($p < 0,001$). Достоверными в отношении смерти оказались следующие модели: КСР ЛЖ более $4,2$ см, КДО ЛЖ более 162 мл, КСО ЛЖ больше 81 мл, ЛП более $4,45$ см, ФВ менее $45,5\%$, зон гипокинезов более пяти. Среди данных лабораторной диагностики в группе больных, умерших от кардиальных причин, отмечен статистически достоверный более высокий уровень креатинина крови $106 [89,0; 138,5]$ против $92 [85,0; 105,0]$ мкмоль/л ($p < 0,024$), NT-proBNP $567,85 [130; 1257]$ против $367,71 [222,2; 502,4]$ фмоль/мл ($p < 0,049$), СРБ $12,5 [7,5; 19,0]$ против $3 [1,0; 4,5]$ мг/л ($p < 0,001$), ХНЛПВП $5,1 \pm 1,3$ против $3,8 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,009$) в группах кардиальной смерти и без летального исхода соответственно согласно анализу средних величин. В отношении смерти от кардиальных причин имели значение следующие биохимические параметры: креатинин более $98,65$ мкмоль/л, NT-proBNP более $420,2$ фмоль/мл, СРБ более $6,5$ мг/л, ХЛПНП более $4,33$ ммоль/л. На 5-летнюю выживаемость риска значимо влияли возраст старше 65 лет, ФВ ЛЖ менее $45,5\%$, КСО ЛЖ более 81 мл, ЛП более $4,45$ см, количество

участков нарушенной сократимости более пяти, процент стенозирования проксимальной трети передней межжелудочковой ветви менее 75% , СРБ более $6,5$ мг/л. Наиболее эффективная модель регрессионного анализа включила ФВ ЛЖ $45,5\%$ и уровень СРБ сыворотки крови $6,5$ мг/л. ФВ ЛЖ $45,5\%$ обладала чувствительностью $89,7\%$, специфичностью $90,4\%$.

Заключение. В нашем исследовании предшественник мозгового натрийуретического пептида показал высокую прогностическую значимость в отношении прогноза кардиальной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. С-реактивный белок являлся сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистой смертности. Фракция выброса левого желудочка продемонстрировала лидирующую прогностическую значимость в отношении прогноза кардиальной смерти.

Результаты генотипирования у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

С. В. Горяйнова

Научный руководитель: д.м.н., проф. Орлова Н. В.

Кафедра факультетской терапии ПФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы. Проанализировать генетические полиморфизмы генов APOA1, APOE, ACE, IRS, IL-10 и TNF- α у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и оценить их связь с сопутствующими факторами риска.

Материалы и методы. Были обследованы 60 мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). 15 здоровых мужчин составили группу контроля. Средний возраст больных составил $45,8 \pm 5,4$ года. Антропометрическое исследование включало в себя определение роста (м), массы тела (кг), измерение окружности талии (см), вычисление индекса массы тела (ИМТ в кг/м²). Определялись общий холестерин, фракции β -липопротеидов (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды, глюкоза. Проведены функциональные методы исследования: ЭКГ, Эхо-КГ, дуплексное сканирование сонных артерий, велоэргометрия, коронарография, определялась толщина комплекса интима-медиа. Проведено генотипирование по генам APOA1, APOE, ACE, IRS, IL-10 и TNF- α . Результаты исследования обработаны с использованием комплексной системы анализа данных (пакета прикладных программ для научно-технических расчетов) Statistica 8.0. Вычисляли отношение шансов OR, исходя из генотипирования контрольной и основной групп, характеризующее риск заболевания, и соответствующий 95%-ный доверительный интервал.

Результаты. У больных ИБС выявлено преобладание генотипа A/A гена APOA1. Достоверно более высокие значения отношения шансов у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и ожирением выявлены для

генотипа А/А. При анализе полиморфизма гена АРОЕ у пациентов ИБС с сопутствующими отягощающими факторами отмечалось преобладание носителей аллеля Q, однако выявленные отличия не были достоверными. У больных ИБС с сопутствующим СД второго типа выявлен достоверно высокий показатель отношения шансов для генотипа А/А гена АРОА1, который составил $15,42 \pm 0,90$ (2,64; 90,00). Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу генетической обусловленности липидных нарушений у больных сахарным диабетом. Генотип А/А гена АРОА1 преобладал в группе больных с артериальной гипертонией и ожирением. При анализе полиморфизма гена ACE у больных ИБС с сопутствующими отягощающими факторами риска была выявлена ассоциация генотипа D/D с сопутствующей АГ. При анализе полиморфизма гена IRS 1 у больных с факторами риска достоверно значимых результатов не выявлено. По результатам исследования были выявлены протективный эффект аллеля I в развитии АГ и ассоциация генотипа D/D гена ACE с АГ. При анализе полиморфизма гена IRS 1 у больных с факторами риска выявлена ассоциация с генотипом Gly/Gly с ожирением и СД второго типа ($p > 0,05$). При оценке полиморфизмов генов гуморального иммунного ответа IL-10 и TNF- α были получены следующие данные. У больных ИБС с сопутствующей АГ отмечается высокий показатель отношения шансов для генотипов А/С и А/А гена IL-10 и, наоборот, OR генотипа С/С менее 1, что говорит о его протективном эффекте. Определялся высокий показатель OR для генотипа TNF2/TNF2 гена TNF- α в группе больных с АГ и ОЖ. По уровню отношения шансов полиморфизмов генов АРОА1, АРОЕ, ACE, IRS 1 у больных ИБС с различными уровнями холестерина достоверных различий получено не было. При оценке отношений шансов по полиморфизмам иммунных генов выявляются значительное превышение показателя OR для генотипа А/С гена IL-10 у больных с гиперхолестеринемией при сравнении с показателями больных с нормальным уровнем холестерина. OR генотипа гена TNF- α TNF2/TNF2 был достоверно выше среди пациентов без гиперхолестеринемии. В исследовании у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом второго типа, ожирением и артериальной гипертонией отмечается высокий показатель отношения шансов для аллеля А гена IL-10 и, наоборот, OR генотипа С/С менее 1, что говорит о его протективном эффекте. Выявлен высокий показатель OR для генотипа TNF2/TNF2 гена TNF- α в аналогичной группе больных. При сопоставлении OR генотипов изучаемых генов с уровнями ЛПНП выявлены достоверно более высокие значения OR для генотипов А/А гена АРОА1 у больных с повышенным содержанием ЛПНП и достоверно низкие значения генотипа А/С гена IL-10 у больных с нормальными значениями.

Заключение. Влияние факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний является генетически детерминированным. Результаты исследований широкого спектра генов АРОА1, АРОЕ, ACE, IRS, IL-10 и TNF- α выявили ассоциацию полиморфизмов генов не только с соответствующими единичными факторами риска, но и перекрестную ассоциацию. Выявлена ассоциация полимор-

физмов генов системы воспаления с АГ, ОЖ и СД второго типа. Данные результаты подтверждают наличие воспалительных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и их наследственную предрасположенность.

Реабилитация пациентов перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях

С. Н. Пузин^{1,2}, А. Н. Гращенкова^{2,3}, О. Т. Богова¹

Научные руководители: зав. кафедрой¹ д.м.н., проф., академик РАН Пузин С. Н., д.м.н., проф. Богова О. Т.

¹Кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последилового образования» Минздрава России, ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ³Центр восстановительной медицины и реабилитации «Березовая роща» ГУ МВД России по г. Москве, г. Москва

Цель работы. Изучается роль восстановительной медицины в системе комплексной реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда (далее – ИМ), методом аналитического обзора научной литературы и применением реабилитации от простого к сложному. Совершенствование восстановительной медицины у пациентов после перенесенного ИМ на третьем этапе в сравнении с различными методами реабилитации с применением простых методов и новых инновационных технологий.

Методы исследования. Вид научного исследования – проспективное, рандомизированное в параллельных группах. Группа I – пациенты с перенесенным ИМ, получавшие реабилитацию удаленным доступом посредством терренкура. Группа II – пациенты с перенесенным ИМ, получавшие реабилитацию удаленным доступом посредством скандинавской ходьбы. Группа III – пациенты с перенесенным ИМ, получавшие реабилитацию по методике David Back Concept (механотерапия).

Результаты. Профилактика и лечение сердечно-сосудистой патологии. В группах I, II, III выявлено: I группа – методика терренкура. Лечебное хождение было строго дозированным в протяженности маршрута, темпе и ритме движения, дозировано с учетом угла подъема маршрута. Были выявлены высокая скорость передвижения, неконтролируемый темп передвижения, пульс колебался, артериальное давление (далее – АД) могло сильно увеличиваться или быть без изменений; II группа – методика скандинавской ходьбы. Применение палок при ходьбе является тем условием, которое позволяет создать пороговую величину нагрузки. Прохождение всех участков маршрута, особенно на спуске (терренкур не создает нагрузку на спуске), также контролирует темп передвижения (может замедлять) за счет надавливание палки на землю. При данном виде медицинской реабилитации полностью задействован верхний отдел тела, пульс колеблется, АД может сильно увеличиваться или быть без изменений так же, как и в I группе; III группа – методика David Back Concept (механотерапия). Это

комплекс тренажеров, специализированных на каждом отделе позвончика, состоит из тщательно разработанных элементов, используемых для стандартизации диагностики и лечения. Аэробные нагрузки, динамические упражнения, упражнения на растяжку не дают результатов за один день. Реабилитация и восстановление происходят постепенно. Первые положительные результаты зависят от сопутствующих заболеваний. При длительном подходе нормализуются и стабилизируются пульс, артериальное давление, сила и выносливость, происходит оптимизация и балансировка всех функций.

Заключение. В ходе исследования анализ полученных данных показал, что включение физической реабилитации в лечебно-оздоровительный процесс на третьем этапе лечения пациентов с перенесенным ИМ является целесообразным. У всех исследуемых пациентов отмечено положительное влияние реабилитации на субъективное и объективное состояние. Дальнейшие исследования посвящены изучению динамики показателей Эхо-КГ и АД при изучаемых методах реабилитации пациентов с перенесенным ИМ на амбулаторном этапе.

Анализ соответствия назначений лекарственных препаратов критериям STOPP/START и шкале антихолинергической нагрузки у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом второго типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара

В. А. Де

Научный руководитель: зав. кафедрой д.м.н., проф. Остроумова О. Д.

Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Полипрагмазия является основной причиной увеличения частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР), повышения частоты госпитализаций и смертности пожилых людей. Применение лекарственных средств (ЛС), обладающих антихолинергической (АХ) нагрузкой, приводит не только к НПР, но и к ухудшению когнитивных функций, что отрицательно влияет на качество жизни, и на контроль сахарного диабета. Для поддержания здорового старения, эффективного лечения и снижения НПР существуют несколько методов оценки полипрагмазии, в числе которых критерии STOPP (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) и шкала АХ-нагрузки.

Цель работы. Оценить назначения ЛС согласно критериям STOPP/START и шкале АХ-нагрузки у пациентов

пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом второго типа (СД2) в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Проанализированы данные историй болезни пациентов 65 лет и старше с СД2, госпитализированных в эндокринологическое отделение многопрофильного стационара с 1 июля 2018 года по 30 июня 2019-го. В анализ включены данные 439 пациентов в возрасте 65–93 лет (348 женщин [79,3%] и 91 мужчин [20,7%]; средний возраст $75,0 \pm 6,6$ года). Всем пациентам был рассчитан индекс коморбидности по Charlson и проведена оценка назначения ЛС в соответствии с критериями STOPP/START и шкалой АХ-нагрузки.

Результаты. Индекс коморбидности по Charlson составил $6,0 \pm 1,6$. Из 2828 назначений выявлено 128 STOPP- и 566 START-критериев. Наиболее частые назначенные потенциально не рекомендуемые ЛС (STOPP-критерии): 1) препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, глимепирид) – 41 (32%); 2) петлевые диуретики при отеках нижних конечностей при отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности – 19 (14,8%); 3) производное сульфонилмочевины II поколения (глибенкламид) – 19 (14,8%). Наиболее часто рекомендуемые, но не назначенные ЛС (START-критерии): 1) статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания – 137 (24,2%); 2) аспирин при ишемической болезни сердца с синусовым ритмом – 83 (14,7%); 3) клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе – 77 (13,6%). При оценке по шкале АХ-нагрузки пациентов разделили на две группы: первая – пациенты, не принимающие ЛС с АХ-нагрузкой (246 пациентов; 56,4%), вторая – пациенты, принимающие ЛС с АХ-нагрузкой (190 пациентов; 43,6%). Выявлено, что больные, принимавшие ЛС с АХ-нагрузкой, в отличие от другой группы, статистически значимо чаще имели такие коморбидные заболевания, как постинфарктный кардиосклероз (соответственно 27,9 и 13,0%; $p < 0,001$), фибрилляцию предсердий (17,9 и 7,7%; $p = 0,002$), хроническую сердечную недостаточность (35,3 и 9,8%; $p < 0,001$), у них была ниже скорость клубочковой фильтрации (соответственно $51,7 \pm 1,3$ и $59,0 \pm 1,2$ мл/мин./1,73 м²; $p < 0,001$) и более высокое систолическое артериальное давление ($142,0 \pm 1,5$ и $136,0 \pm 1,1$ мм рт. ст.; $p = 0,001$). Среднее количество принимаемых препаратов в группе с АХ-нагрузкой, по сравнению с группой без таковой, также было выше: $7,9 \pm 2,7 / 5,4 \pm 2,4$; $p < 0,001$.

Выводы. Пациентам в возрасте 65 лет и старше с СД2 часто назначаются потенциально нерекомендованные ЛС и ЛС с АХ-нагрузкой, и отсутствуют назначения ряда необходимых ЛС, показанных в определенных клинических ситуациях. Полученные данные показывают необходимость оптимизации фармакотерапии, которая позволит повысить качество медикаментозной терапии пожилых пациентов, снизить вероятность развития НПР, уменьшить продолжительность госпитализации, улучшить прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Ожирение у беременных с сопутствующей коморбидной патологией как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов

Е. Ю. Иванова

Научный руководитель: зав. кафедрой д.м.н., проф. Стрюк Р.И.

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы. По данным анализа наблюдательно-исследования – регистр БЕРЕГ оценить взаимосвязь ожирения у беременных с сопутствующей коморбидной патологией с развитием осложненного течения гестации и неблагоприятных перинатальных исходов.

Материал и методы. В исследование включено 625 женщин с ожирением из 3214 пациенток, включенных в регистр БЕРЕГ. Все пациентки с ожирением были в возрасте 30 [26; 35] лет, средний ИМТ на момент вступления в беременность составил 34,8 [32,6; 37,2] кг/м². Из коморбидных заболеваний у 12,3% женщин имел место СД второго типа и у 13,8% – гипертоническая болезнь I–II степени, диагностированная до беременности. Осложнениями беременности считали наличие преэклампсии и эклампсии, преждевременные роды, недоношенность различной степени и гибель плода или новорожденного. В зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии все пациентки были разделены на две группы: с ожирением и отсутствием коморбидной патологии (477 / 76,32% – первая), с ожирением и наличием коморбидной патологии (148 / 23,68% – вторая).

Результаты. В целом по группе преэклампсия осложнила течение беременности в 14,56% (91 человек) случаев, преждевременные роды имели место несколько реже – 10,72% (67 человек) и примерно с такой же частотой (60 человек, 9,60%) выявляли недоношенность I–IV степени, антенатальная гибель плода имела место в 1,44% (9 человек) случаев. Преэклампсия достоверно чаще регистрировалась у беременных с наличием коморбидной патологии (20,9 против 12,6%; $p = 0,012$), также и преждевременные роды в этой же группе пациенток встречались в два раза чаще (16,9 против 8,8%; $p = 0,005$). Вполне закономерно, что случаи недоношенности у беременных с коморбидной патологией имели место чаще (14,2 против 8,2%; $p = 0,030$), и в этой группе преобладала четвертая, более тяжелая степень (2,0 против 0,2%; $p = 0,015$). Достоверных различий в частоте такого фатального осложнения, как гибель плода или новорожденного, в группах сравнения получено не было (2,0 против 1,3%; $p > 0,05$).

Заключение. Среди 3214 пациенток, включенных в регистр БЕРЕГ, у 625 (19,44%) имело место ожирение различной степени, при этом у 148 (23,68%) пациенток с ожирением в 12,30% случаев был СД второго типа и в 13,80% – гипертоническая болезнь I–II степени. Наличие коморбидной патологии у женщин с ожирением

приводило к более частому развитию осложнений гестационного периода и развитию неблагоприятных перинатальных исходов.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов молодого возраста с ожирением

П. А. Келексаев

Научный руководитель: д.м.н., проф. Стародубова А.В.

Кафедра факультетской терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Ожирение, являясь хроническим мультифакторным гетерогенным заболеванием, вместе с избыточной массой тела представляет собой серьезную угрозу на всех уровнях общественного здравоохранения в связи с высокой распространенностью, уровнем заболеваемости и значительным социально-экономическим бременем. Увеличение массы тела оказывает значительное влияние на кардио-пульмональные характеристики пациентов. Так, при ожирении развивается синдром гиповентиляции, который связан с дневной гиперкапнией и гипоксемией ($PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст. и $PaO_2 \leq 70$ мм рт. ст.) у пациентов с ожирением и нередко с дыхательными расстройствами во время сна при отсутствии любой другой причины гиповентиляции. Накопление жировой ткани способствует снижению вентилиционной способности легких, помимо этого ожирение оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке и метаболические потребности. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается резкое снижение резерва частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне увеличения ЧСС на субмаксимальной мощности нагрузки при достижении нормальной или почти нормальной пиковой ЧСС. Также отмечается нарушение диастолического наполнения левого желудочка при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, существует целый ряд возможных изменений на фоне ожирения при проведении кардио-пульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ).

Цель работы. Оценка кардио-пульмональных характеристик у пациентов молодого возраста с ожирением

Материалы и методы. КПНТ представляет собой надежный диагностический инструмент, с помощью которого можно получить значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии пациентов с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Обследование проводилось на аппарате CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro (Schiller, Швейцария) среди пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет согласно классификации Всемирной организации здравоохранения) при наличии у них ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²) на базе ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологий».

Результаты. Клинический случай. Пациентка 41 года, рост 165 см, вес 90 кг, ИМТ 33,1 кг/м², что соответствует ожирению I степени. При проведении КПНТ отмечается

снижение вентиляционной способности легких за счет значительного снижения объема форсированного выдоха в течение секунды (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Толерантность к физической нагрузке также снижена: потребление кислорода (VO_2) при max нагрузке составляет 80%, а на уровне анаэробного порога (АП) – всего лишь 47% от должных величин, кислородный пульс (O_2 -пульс) также ниже должных величин. Таким образом, у пациентки потребление кислорода, выраженное в процентах от предсказанного, так и нормализованное к весу тела ($VO_2/кг$), снижено. При этом метаболические потребности повышены, то есть соотношение потребления кислорода к внешней работе повышено. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается следующее: у пациентки максимальная ЧСС (156 уд./мин.) была достигнута при нагрузке 100 Вт, что составляет 87% от должных величин. Максимальные цифры артериального давления составили 170/95 мм рт. ст.

Заключение. КПНТ является информативным методом оценки физического здоровья человека, представляющим дополнительную диагностическую информацию о работоспособности и функциональном состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Связь повреждения ДНК с коронарным атеросклерозом у коморбидных больных с ИБС

Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, О. Н. Красноуцкая, Н. В. Страхова, А. Р. Маргарян

Научный руководитель: зав. кафедрой д.м.н., проф. Зуйкова А. А.

Кафедра поликлинической терапии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Цель работы. Оценить взаимосвязь повреждения ДНК с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных с ИБС.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 354 больных ИБС, которые по наличию и выраженности коронарного атеросклероза, определенного по индексу Gensini, были разделены на три группы: первая – 152 больных без признаков коронарного атеросклероза ($GS = 0$), вторая – 124 больных с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом ($GS 1-15$), третья – 78 больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом ($GS > 15$). Повреждение ДНК в лимфоцитах периферической крови больных ИБС исследовали с помощью метода ДНК-комет. Полученные результаты фотографировали и обрабатывали в программе CASP. Статистические различия между группами определялись по критерию Краскела-Уоллеса (достоверные различия при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена.

Результаты. В первой группе 21% пациентов страдали артериальной гипертонией, 11% – сахарным диабетом, 30% пациентов были курильщиками, у 25% пациентов была выявлена гиперлипидемия, у 22% – ожирение. Факторы риска

развития коронарного атеросклероза, в том числе возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, семейный анамнез и курение были выше во второй и третьей группах, чем в первой. Эти различия были статистически значимыми для всех переменных ($p < 0,05$). При оценке повреждения ДНК были выявлены достоверные различия в зависимости от количества баллов по индексу Gensini. Кроме того, средний балл повреждения ДНК увеличивался с ростом числа пораженных сосудов для нормального коронарного сосуда и при одно-, двух- и трехсосудистом стенозе ($87,1 \pm 22,1$; $123,4 \pm 26,3$; $148,2 \pm 26,2$ и $171,8 \pm 26,6$ AU соответственно; $p < 0,05$). Показатели повреждения ДНК были значительно увеличены у пациентов с сахарным диабетом, гиперлипидемией или ожирением по сравнению с соответствующей контрольной группой, и были выше у курильщиков, чем у некурящих. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная положительная корреляция между оценкой повреждения ДНК и гиперлипидемией ($r = 0,321$; $p = 0,003$), сахарным диабетом ($r = 0,28$; $p = 0,002$), курением ($r = 0,274$; $p = 0,006$), ожирением ($r = 0,632$; $p < 0,001$) и индексом Gensini ($r = 0,52$; $p < 0,001$).

Заключение. Таким образом, установленная взаимосвязь между повреждением ДНК и коронарным атеросклерозом требует дальнейшего более углубленного изучения, а также необходимо изучение взаимосвязи повреждения ДНК с эндотелиальной дисфункцией, чтобы ограничить острый осложнения коронарного атеросклероза.

Изучение и оценка типичной практики ведения пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность, на стационарном этапе

Д. В. Кузнецников, Н. В. Теплова, С. Б. Ерофеева, П. А. Татаринев

Научные руководители:

зав. кафедрой д.м.н., проф. Теплова Н. В., к.м.н., доцент Ерофеева С. Б., к.м.н., проф. Татаринев П. А.

Кафедра клинической фармакологии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение. Несмотря на имеющиеся клинические рекомендации и наличие необходимых лекарственных препаратов, лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной проблемой.

Цель работы. Оценка существующей практики лечения ХСН в стационарных условиях на примере ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 1» методом ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа. Донести полученные результаты до практикующих врачей с целью совершенствования лечебного процесса.

Материалы и методы. Для проведения анализа случайным образом была произведена выборка 106 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения в 2019 году. Критерием

включения истории болезни в анализ являлся выписной диагноз по МКБ-10 – I50.0, I50.1. В ходе анализа оценивалось соответствие проводимой терапии действующим клиническим рекомендациям и стандартам лечения. Рассматривались выставленные стадии и функциональный класс ХСН, наличие сопутствующих заболеваний, диагноз при поступлении.

Результаты. Средний срок госпитализации составил 8 ± 2 дня. Класс ХСН оценивался по классификации, предложенной NYHA. Большинство (77,4%) пациентов имели III функциональный класс, 8,5 и 6,5% пациентов соответственно – II и IV функциональный класс. В 7,5% проанализированных историй болезни функциональный класс не был определен. Стадия ХСН оценивалась по классификации Василенко-Стражеско-Ланга. Практически все пациенты имели II стадию: ПА – 54,7%, ПБ – 42,5%. Лишь 2% пациентов имели ХСН I стадии. Анализируя данные о наличии сопутствующих заболеваний, стоит отметить, что половина (47,2%) пациентов имели фибрилляцию предсердий, 25,5% – сахарный диабет, 16,0% пациентов перенесли ОНМК. У 12,3% пациентов с ХСН симптомы основного заболевания были замаскированы сопутствующими бронхолегочными заболеваниями – ХОБЛ и бронхиальной астмой, а у 6,6% – внебольничной пневмонией. В ходе анализа тактики лечения ХСН в стационарных условиях были выявлены следующие особенности. 57 (53,8%) пациентов получали препараты класса иАПФ. Подавляющее число пациентов получали эналаприл (43,4%), средняя доза составила $9,1 \pm 5,2$ мг в сутки. Периндоприл и лизиноприл были назначены в 8,5 и 1,9% случаев соответственно. Препараты класса АРА получали 42 (39,6%) пациента. Валсартан был назначен 18 (17%), лозартан – 15 (14,2%), телмисартан – 9 (8,5%) пациентам. Титрование дозы иАПФ/АРА проводилось в 6,1% случаев. Каждому десятому пациенту препараты из классов иАПФ/АРА не были назначены вовсе (11 пациентов). Препараты класса β -адреноблокаторов применялись в 90,6% случаев. Подавляющему большинству пациентов был назначен бисопролол. Данный препарат получали 90 (85,0%) человек в средней суточной дозе $5,7 \pm 3,6$ мг. Метопролол и карведилол назначались крайне редко, по 2,8% случаев. Титрование дозы отмечалось лишь в 17,7% случаев. Только в 4 (3,7%) исследованных историях болезни отсутствовали назначения основных классов препаратов (иАПФ, АРА, БАБ), рекомендованных для лечения ХСН. Спиринолактон был назначен 70 пациентам (66,0%). Диуретическая терапия в подавляющем большинстве случаев проводилась петлевыми диуретиками – фуросемидом и торасемидом (76,5 и 15,1% соответственно). 26,0% пациентов получали фуросемид только в инъекционной форме, 44,4% – комбинацию инъекций и таблетированных форм, 29,6% – только таблетированные формы.

Выводы. На основании анализа первичной медицинской документации можно сделать вывод, что на уровне приемного отделения диагноз декомпенсации ХСН устанавливается менее чем в 50% случаев. Рекомендованные препараты класса иАПФ и АРА получали 89,6% пациентов. Отмечается высокая частота назначения АРА (39,6%), что, возможно, связано с лечением сопутствующей артериальной гипертензии. Большинству пациентов были назначены субоптимальные дозы иАПФ и АРА, их титрация проводилась у 6,1% пациентов.

Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и блокаторов кальциевых каналов у полиморбидных пациентов в возрасте 80 лет и старше

М. И. Куликова¹, К. Б. Мирзоев¹, М. С. Черняева^{2,3}

Научные руководители: д.м.н., проф., проф. РАН, чл.-корр. РАН Сычев Д. А.¹, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии д.м.н., проф. Остроумова О. Д.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава, ²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», ³ФБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы; г. Москва

Актуальность. Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин инсульта, для профилактики которого в настоящее время широко используют новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К. Одним из представителей данного класса является ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, который оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ) и хорошо коррелирует с концентрацией в плазме крови. Около 2/3 дозы ривароксабана метаболизируется печенью через ферменты цитохрома P450 (CYP3A4/5 и CYP2J2), другая треть ривароксабана элиминируется в неизменном виде с мочой: транспортерами, участвующими в активной почечной секреции ривароксабана, являются Р-гликопротеин (P-gp) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Совместное применение лекарственных препаратов, которые ингибируют эти метаболические пути, может привести к увеличению концентрации ривароксабана и увеличить риск побочных эффектов, в том числе кровотечений. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) используют для лечения артериальной гипертензии (АГ), особенно часто в пожилой популяции пациентов. Известно, что блокаторы недигидропиридиновых кальциевых каналов (не-ДБКК) являются умеренным ингибитором CYP3A4, что побудило нас к изучению межлекарственного взаимодействия данных групп лекарственных препаратов.

Цель работы. Выявить особенности межлекарственного фармакокинетического взаимодействия ривароксабана (субстрат CYP3A4) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и АГ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Нами обследовано 128 пациентов старше 80 лет (медиана возраста 87,5 [83–90] года; 75% женщин) с неклапанной ФП и АГ, находящихся на плановой госпитализации в многопрофильном медицинском центре города Москвы. Для профилактики ишемического инсульта все пациенты принимали ривароксабан однократно в дозе 15 (86,7%) и 20 (13,3%) мг в сутки согласно инструкции по применению препарата. Мы сформировали две исследуемые группы: группу 1 составили пациенты, принимающие ривароксабан +

не-ДБКК (верапамил) – 30 пациентов (медиана возраста – 88,5 [82–91] года; 60% женщин), группу 2 – пациенты, принимающие ривароксабан + ДБКК (амлодипин) – 51 пациент (медиана возраста 87,0 [83–89] года; 86% женщин). Контрольную группу составили пациенты, принимающие ривароксабан без БКК – 47 пациентов (медиана возраста 88,0 [83–89] года; 72% женщин). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Равновесную концентрацию ривароксабана измеряли на 7-е сутки приема фиксированной дозы антикоагулянта. Венозную кровь для определения ПВ собирали одновременно с забором крови для определения концентрации ривароксабана.

Результаты. У пациентов группы 1 (ривароксабан + не-ДБКК) концентрация ривароксабана была статистически значимо выше, чем в контрольной (Ме 73,8 [50,6–108,8] против 40,5 [25,6–74,3] нг/мл соответственно; $p = 0,003$), и выше в сравнении с группой 2 (ривароксабан + ДБКК) (Ме 55,2 [28,9–91,3] нг/мл), однако эти различия были статистически незначимыми ($p = 0,79$). ПВ в группе 1 было статистически значимо больше как в сравнении с контрольной группой (Ме 14,8 [13,4–17,3] с против 13,8 [12,6–14,4] с соответственно; $p = 0,008$), так и в сравнении с группой 2 (Ме 13,3 [12,4–14,6] с; $p = 0,007$). Осложнения в виде кровотечений встречались значимо чаще у пациентов в группе 1 в сравнении с контрольной группой (34% [6/30] против 13% [6/47] соответственно; $p = 0,03$) и чаще в сравнении с группой 2 (14% [7/51] соответственно; $p = 0,04$). При сравнении группы 2 с контрольной концентрация ривароксабана была несколько выше (различия статистически незначимы; $p = 0,12$), показатель ПВ и частота осложнений практически не отличались ($p = 0,97$ и $0,90$ соответственно).

Выводы. Результаты показывают, что у пациентов с неклапанной ФП и АГ совместное применение ривароксабана и не-ДБКК ассоциировано с более высокой концентрацией ривароксабана в сыворотке крови, которое сопровождается повышением ПВ и, как следствие, более частыми побочными эффектами в виде кровотечений. В данной группе пациентов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, особенно метаболизирующихся системой цитохрома P450.

Случай семейной гипертрофической кардиомиопатии с мутацией в гене миозинсвязывающего протеина C

М. Ю. Маслова¹, Н. С. Крылова^{1,2}, Н. Г. Потешкина^{1,2},
Е. А. Ковалевская², Е. В. Филатова³, М. И. Шадрин³,
П. А. Сломинский³, И. Н. Власов³

Научный руководитель: зав. кафедрой¹ д.м.н., проф.
Потешкина Н. Г.

¹Кафедра общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, ²БУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, ³ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, г. Москва

Клинический случай. Пациентка Ю., 46 лет, поступила с жалобами на одышку при физической нагрузке, эпизоды учащенного сердцебиения и боль за грудиной. В 38 лет выявлена обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Мать пациентки страдает ГКМП, ее дед умер внезапно. При ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин. Признаки гипертрофии ЛЖ (Корнельский вольтажный индекс 34 мм) с нарушением процессов реполяризации («–» Т в III, aVF, V4–V6). При Эхо-КГ выраженная гипертрофия базальных и средних отделов МЖП до 22 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) – 12 мм. Регистрируется обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) с максимальным градиентом 76 мм рт. ст., с умеренной митральной регургитацией. Левое предсердие (ЛП) увеличено до 35 мл/м² с нормальным объемом ЛЖ (42 мл/м²), ФВЛЖ 70%. Диастолическая дисфункция ЛЖ II степени (Е/А 2,5; Е/е' 12). При повторных ХМ-ЭКГ в течение 4 лет появились эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). При стресс-Эхо-КГ на пороговой возможности нагрузки 75 Вт нарастание градиента давления в ВТЛЖ до 95 мм рт. ст., систолического давления в ЛА с 32 до 50 мм рт. ст., Е/е' сред с 12 до 15 при адекватной реакции АД на нагрузку. Расчетный риск внезапной сердечной смерти (ВСС) по калькулятору ESC RiskSCD составил 5,6% (средний). Рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса об имплантации ИКД и хирургического лечения обструкции ВТЛЖ. Пациентке назначен кордарон с положительным эффектом – купирование сердцебиений и уменьшение одышки. Проведено обследование родственников больной: матери пациентки 67 лет, ее сыну 25 лет, дочери 24 года. У матери пациентки диагноз ГКМП установлен в 30-летнем возрасте по данным Эхо-КГ. В течение 15 лет страдает АГ III степени. Клинически отмечает головокружение, боль за грудиной, учащенное сердцебиение и одышку при физической нагрузке. По ЭКГ небольшая депрессия ST в I, aVL, V6 с «–» Т в V4–V6. При Эхо-КГ выраженная асимметричная гипертрофия ЛЖ – базальные и средние отделы МЖП до 19 мм, ЗСЛЖ – 12 мм, без обструкции ВТЛЖ. Дилатация ЛП до 38 мл/м², полость ЛЖ не уменьшена (иКДО 48 мл/м²). Выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ III степени (Е/А 3,0; Е/е' 14). При ХМ-ЭКГ пробежки неустойчивой ЖТ. Риск ВСС средний (4,5%). Пациентка получает амиодарон и гипотензивную терапию. У бессимптомного на момент обследования сына пациентки в детстве однократный эпизод синкопального состояния, редкие головокружения. ЭКГ без признаков гипертрофии ЛЖ. Эхо-КГ – гипертрофия средних отделов МЖП до 18 мм, ЗСЛЖ – 9 мм, без обструкции ВТЛЖ с сохранением нормального объема ЛЖ (иКДО 38 мл/м²) и ЛП (29 мл/м²) и отсутствием диастолической дисфункции ЛЖ (Е/А 3,0; Е/е' 4,9). По ХМ-ЭКГ жизнеугрожающих нарушений ритма не зарегистрировано. Риск ВСС низкий (3,3%). Не выявлено показаний к медикаментозному и хирургическому лечению. У дочери пациентки признаков ГКМП не выявлено. По данным генетического исследования у всех членов семьи, кроме

дочери пациентки, обнаружена мутация в гене миозин-связывающего протеина С (MYBPC3) – rs397516037 с заменой глутамина на стоп-кодон Q1233* с доказанной патогенетической значимостью для ГКМП. У пациентки и ее сына выявлена мутация в гене титин-САР (TCAP) – с.458G>A (p.Arg153His). Кроме этого, у сына выявлен доброкачественный вариант мутации в гене тяжелых цепей бета-миозина (MYH7) (rs145532615, M982T) и в гене викулина (VCL) (rs749628307, R230H) с неясным клиническим значением.

Заключение. В данной семье мутация Q1233* в гене MYBPC3 проявилась признаками ГКМП в молодом возрасте. При этом у членов семьи выявлены различные варианты течения заболевания. Диагноз ГКМП у сына пациентки установлен в отсутствие клинической картины при проведении семейного обследования, что демонстрирует необходимость клинического и генетического скрининга родственников для своевременного выявления заболевания и профилактики его осложнений.

Изучение факторов риска развития прогностически неблагоприятных нарушений ритма у работников локомотивных бригад

А. Я. Старокожева

Научный руководитель: д.м.н., проф. Орлова Н.В.

Кафедра факультетской терапии ПФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы. Выявить факторы риска прогностически неблагоприятных нарушений ритма у машинистов локомотивов.

Материалы и методы. Обследовано 284 машинистов локомотивов, госпитализированных в кардиологическое отделение НУЗ «НКЦ» ОАО РЖД в связи с нарушениями ритма сердца. В исследование включено 173 пациента в возрасте от 21 до 61 года (средний возраст $M \pm Sd$ 43,5 \pm 10,3 года). Критерии включения: согласие на участие в исследовании, профессия – машинист локомотива. Критерии исключения: органические заболевания миокарда – ишемическая болезнь сердца, миокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца, острые соматические заболевания и декомпенсация хронических заболеваний. Изучены факторы риска: возраст, курение, особенности трудовой деятельности, количество ночных смен, индекс массы тела (ИМТ), холестерин, степень артериальной гипертензии (АГ); оценены результаты Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, полисомнологического обследования, суточного мониторирования артериального давления (СМАД), тредмил-тест, проведена оценка уровня тревожности и эмоционального состояния (использовались тесты Спилберга,

PSM25, ДОРС, тест «внутренняя минута»), проведено определение уровня витамина D. По влиянию нарушений ритма сердца на прогноз жизни и на трудовой прогноз пациенты разделены на две группы. Первая группа – нарушения ритма высоких градаций – жизнеугрожаемые и неблагоприятные для трудового прогноза (синдром преждевременного возбуждения желудочков, синдром WPW, синдром LGL с пароксизмальными нарушениями ритма; все формы пароксизмальной суправентрикулярной и желудочковой тахикардии; фибрилляция и трепетание предсердий пароксизмальной и постоянной формы; фибрилляция и трепетание желудочков; парные, групповые, полиморфные желудочковые экстрасистолы; частые одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы [более 720 за сутки]). Первая группа включала 89 (51,5%) машинистов локомотивов. Вторая группа – нарушения ритма низких градаций риска. Включала 84 (48,5%) машиниста.

Результаты. По структуре нарушения ритма у машинистов локомотивов железнодорожного транспорта представлены редкой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ) (15,0%), частой парной НЖЭ (3,5%), пробежкой наджелудочковой тахикардии (14,5%), фибрилляцией и трепетанием предсердий (26,0%), пробежкой желудочковой тахикардии (4,6%), куплетами желудочковой экстрасистолии (8,1%), частой ЖЭ (14,4%) редкой желудочковой экстрасистолией (13,9%). Исследуемые группы имели статистически значимые различия по возрасту – первая группа – $M \pm Sd$ 45,1 \pm 9,3; вторая группа – $M \pm Sd$ 41,8 \pm 11,0 ($p = 0,013$); по уровню тревоги с использованием теста Спилберга в первой группе $M \pm Sd$ 30,1 \pm 5,9, во второй группе $M \pm Sd$ 26,8 \pm 5,2 ($p = 0,05$), по ИМТ ($p = 0,05$), по параметрам Эхо-КГ (правое предсердие ($M \pm Sd$ 3,9 \pm 0,5 и 3,6 \pm 0,4, левое предсердие 4 \pm 0,6 и 3,7 \pm 0,5, МЖП 1,1 \pm 0,3 и 1,0 \pm 0,3, задняя стенка левого желудочка 1,1 \pm 0,2 и 1,0 \pm 0,3, СДЛА 26,6 \pm 4,9 и 24,5 \pm 4,3) ($p = 0,000$; $p = 0,001$; $p = 0,020$; $p = 0,010$; $p = 0,001$). В первой группе выявлена статистически значимая корреляция с возрастом $p = 0,050$, с ИМТ ($p = 0,050$), параметрами Эхо-КГ (размеры правого предсердия, левого предсердия, МЖП, задней стенки ЛЖ, СДЛА), с тревожностью по тесту Спилберга.

Вывод. Прогностически значимым фактором риска неблагоприятных нарушений ритма у машинистов локомотивов являются возраст (старше 45,1 года), высокий уровень тревожности (диагностически чувствителен тест Спилберга), ИМТ. Важно проведение Эхо-КГ с обращением внимания на динамику следующих параметров: размеров правого и левого предсердий, толщины МЖП и задней стенки и СДЛА. Согласно полученным данным улучшить прогноз можно путем влияния на корректируемые факторы риска, а именно: ИМТ, снижение уровня тревожности.

Биологический и паспортный возраст пациентов с артериальной гипертонией в реальной клинической практике

А. И. Ушаков¹, К. П. Соловьева¹, Е. В. Резник^{1,2}

Научные руководители: д.м.н., проф. Резник Е. В., зав. кафедрой¹ д.м.н., проф. Никитин И. Г.

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

Введение. Возраст является одним из основных факторов, определяющих риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), однако часто паспортный возраст пациента не совпадает с биологическим.

Цель работы. Анализ выраженности различий между паспортным возрастом (ПВ) и биологическим возрастом (БВ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), а также сравнительная оценка расчетного риска ССО в течение 10 лет с реальными клиническими данными в г. Москве.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 132 пациентов без ССО в анамнезе, проходивших стационарное лечение в московской городской больнице по поводу эссенциальной АГ в 2009 году. Из них 58 (44%) мужчин и 74 (56%) женщины в возрасте от 30 до 73 лет. Критериями исключения являлись наличие сахарного диабета, вторичная АГ, верифицированные онкологические и ревматологические заболевания. Всем пациентам ретроспективно был рассчитан БВ и определен риск развития ССО в течение 10 лет с использованием шкалы QRISK-3-2018, учитывающей возраст, пол, этническую принадлежность, курение, систолическое артериальное давление (САД), отношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, индекс массы тела, отягощенный семейный анамнез, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек III, IV, V стадии, фибрилляции предсердий, мигрени, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, тяжелого психического расстройства, эректильной дисфункции, прием антипсихотических препаратов или стероидов. У семи пациентов при расчете БВ оказался более 84 лет, что превышает верхнюю границу прогнозирования данной шкалы, в связи с чем показатели этих пациентов не вошли в анализ различий между БВ и ПВ. Кроме того, проведено сравнение расчетного риска ССО, рассчитанного с помощью QRISK-3-2018, с данными реальной клинической практики (развитием инфаркта, острого нарушения мозгового кровообращения или сердечно-сосудистой смерти) в течение 10 лет.

Результаты. Медиана (интерквартильный размах) ПВ составила 53 (47–60) года, БВ – 69 (64–75) лет; $p < 0,001$. Биологический возраст превышал паспортный у 100% пациентов; различие ПВ и БВ составило 15 (11–20) лет. У мужчин ПВ составил 48 (42,5–57,0) лет, БВ – 69,5 (63,5–75,0) года; различие – 19 (15–23) лет; $p < 0,001$; у женщин с АГ ПВ составил 56 (51–61) лет, БВ – 69 (66–74) лет; различие – 13

(9–16) лет; $p < 0,001$. В возрасте 30–39 и 40–49 лет различия ПВ и БВ составили 24,5 (17,5–27,0) лет и 20 (16–25) лет соответственно, в группе 50–59 лет – 15 (11–18) лет, в старшей возрастной группе 60–69 лет разница сокращалась и составляла 12 (8–14) и 9 (7–9) лет соответственно. Наименьшая разница между ПВ и БВ отмечалась в самой старшей возрастной группе старше 70 лет и составляла 9 (8–9) лет. При уровне САД 180 мм рт. ст. и более различие между БВ и ПВ было максимальным, особенно в самой молодой возрастной группе 30–39 лет, и составило 26 (20–27) лет. Расчетный риск ССО в общей группе ($n = 124$) составил 13,5% (8,8–21,65). При оценке прогноза ССО через 10 лет после госпитализации зафиксировано развитие ССО у 17% (20) пациентов: у 25% (5) – инфаркт миокарда (ИМ), у 20% (4) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 5% (1) – ИМ и ОНМК, у 10 (50%) – сердечно-сосудистая смерть; $p < 0,001$.

Выводы. В реальной клинической практике крайне важно учитывать биологический возраст пациентов, который в большинстве случаев превышает паспортный, особенно у пациентов мужского пола и молодого возраста. Это может способствовать выбору оптимальной тактики ведения пациентов. Риск ССО в реальной клинической практике у российских пациентов с АГ превышает показатели риска, рассчитанные по шкале QRISK-3-2018, в связи с чем необходимы дальнейшие работы по созданию валидных шкал риска для отечественной популяции.

Кардиогенная энцефалопатия у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью

Н. А. Ушакова^{1,2}, Н. С. Ершов^{1,2}, Е. С. Щербак¹, С. Д. Нифталиева¹, И. Г. Никитин¹, Е. В. Резник^{1,3}, М. Р. Калова¹

Научные руководители: д.м.н., проф. Резник Е. В., зав. кафедрой¹ д.м.н., проф. Никитин И. Г.

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ, ²Кафедра факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

Актуальность. Кардиогенная энцефалопатия (КЭ) или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) представляет собой мозговые расстройства сосудистого генеза, ассоциированные с длительно существующей сердечно-сосудистой патологией: артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель работы. Изучить встречаемость кардиогенной энцефалопатии, выявить ее взаимосвязь с прогнозом у больных ХСН.

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской документации 159 пожилых пациентов с ХСН без сахарного диабета, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В группу пациентов с КЭ были

включены больные с указанием наличия хронической ишемии головного мозга или дисциркуляторной энцефалопатии в клиническом диагнозе или заключении невролога. Данные представлены как медиана (25-й и 75-й процентиля указаны в скобках).

Результаты. КЭ была диагностирована у 43,4% (95%-ный ДИ: 40,7–45,9%) пациентов. КЭ чаще встречалась у женщин (60,9%), чем у мужчин (39,1%); $p = 0,001$. Пациенты с КЭ были достоверно старше – 77,8 (73–85) года, чем пациенты без КЭ – 71,9 (64–80) года; $p = 0,003$. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было у 24,6% больных с КЭ и 8,9% без КЭ; $p = 0,006$. У пациентов с КЭ были выше значения креатинина сыворотки крови – 113 (84–126) мкмоль/л, чем у пациентов без КЭ – 101 (79–114) мкмоль/л; $p = 0,030$. СКФ (СКД-ЕР1) составляла 52 (38–66) и 61 (46–76) мл/мин./1,73 м² соответственно; $p = 0,006$. Хроническая болезнь почек (ХБП) была диагностирована у 62,1 и 44,7% соответственно; $p = 0,033$. Коморбидными являлись 100% пациентов с КЭ и 67,8% без КЭ; $p < 0,001$. Общее количество сопутствующих заболеваний составляло 4 (3–5) у пациентов с КЭ и 3 (2–4) без КЭ; $p < 0,001$. Индекс Чарлсона составил 7 (6–9) и 6 (5–8) баллов соответственно; $p < 0,001$. Длительность госпитализации была больше у пациентов с КЭ – 8,5 (6–9) дня, чем у пациентов без КЭ – 7,9 (6–10) дня; $p = 0,040$. При оценке прогноза через 2 года после госпитализации выявлено, что частота последующих госпитализаций у больных с КЭ выше – 3 (2–4), чем у пациентов без КЭ – 1 (1–1); $p = 0,043$. смертность при наличии КЭ составила 62,2%, без нее – 32,1% ($p = 0,004$), продолжительность жизни – 16 (4–26) и 22 (17–30) месяцев соответственно ($p = 0,003$).

Выводы. КЭ часто встречается у больных с ХСН, особенно пожилого возраста и женского пола, имеющих коморбидную патологию, нарушения функции почек и ОНМК в анамнезе. Наличие КЭ приводит к увеличению продолжительности, частоты последующих госпитализаций и смертности у больных с ХСН. Для улучшения прогноза при ХСН целесообразна разработка церебропротективных стратегий.

Легочная гипертензия у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Н. А. Ушакова^{1,2}, Н. С. Ершов^{1,2}, Е. С. Щербакова¹, С. Д. Нифталиева¹, И. Г. Никитин¹, Е. В. Резник^{1,3}

Научные руководители: д.м.н., проф. Резник Е. В., зав. кафедрой¹ д.м.н., проф. Никитин И. Г.

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ, ²Кафедра факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

Введение. Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться при ряде заболеваний, в том числе кардиологической, бронхолегочной, ревматологической патологии, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Цель работы. Неинвазивно оценить вероятность наличия ЛГ среди пациентов, получавших стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН, проанализировать ее влияние на течение и прогноз заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской документации 175 пациентов, получавших стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН. Медиана возраста составила 77 (70–83) лет (25-й и 75-й процентиля указаны в скобках). Критериями исключения были тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и острый коронарный синдром в течение 3 месяцев до настоящей госпитализации, пороки сердца, сахарный диабет, онкологическая патология, диффузные заболевания соединительной ткани. Наличие легочной гипертензии оценивали неинвазивно с помощью трансторакальной эхокардиографии на основании расчета систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по модифицированному уравнению Бернулли по пиковой скорости трикуспидальной регургитации с учетом диаметра нижней полой вены и ее коллабироваия на вдохе при значениях данного показателя более 30 мм рт. ст.

Результаты. По данным Эхо-КГ, легочная гипертензия (ЛГ) выявлена у 36,6% (95%-ный ДИ: 33,1–40,1%) пациентов с ХСН. Функциональный класс (ФК) NYHA был выше у пациентов с ЛГ, чем у пациентов без ЛГ: II ФК был у 26,6 и 46,9% соответственно; III ФК – у 65,6 и 48,7%; IV ФК – у 7,8 и 2,7% ($p = 0,001$). У 2,3% в анамнезе отмечалась ТЭЛА. У больных с ЛГ и без нее с одинаковой частотой диагностировались бронхолегочная патология (20,7 против 21,2%) ($p = 0,284$), хроническая болезнь почек (51,6 против 56,7%) ($p = 0,637$), коморбидная патология (84,4 против 79,3%) ($p = 0,826$). Индекс Чарлсона в общей группе составил 7 (6–8) и достоверно не отличался в оцениваемых группах. У больных с ЛГ фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была ниже, чем у пациентов без ЛГ (43,9 [30–55] против 50% [43–59]) ($p = 0,003$). У пациентов с ЛГ чаще выявлялась анемия, чем у пациентов без нее (40,6 против 24,1% соответственно) ($p = 0,022$). Через 2 года после госпитализации, медицинская документация которой анализировалась, в группе пациентов с ЛГ умерло 55,3%, в группе без ЛГ – 32,8% ($p = 0,030$). Продолжительность жизни умерших составила 15,0 (4–27) месяца у больных с ЛГ и 23,8 (23–30) месяца без ЛГ ($p < 0,001$). На постгоспитальном этапе лечения пациенты с ЛГ реже принимали бета-блокаторы (26,2 против 69,1% соответственно; $p = 0,025$) и диуретики (19,4 против 70,9%; $p = 0,048$), чем пациенты без ЛГ.

Выводы. Неинвазивно легочная гипертензия выявляется у трети больных с ХСН, что ассоциировано с выраженной клинической симптоматикой и наличием сопутствующей анемии. Ее развитию могут способствовать снижение ФВ ЛЖ и низкая приверженность к терапии. Наличие ЛГ оказывает неблагоприятное влияние на прогноз при ХСН. При неэффективности оптимальной терапии ХСН и высокой ЛГ по данным неинвазивных методик в ряде случаев может быть рассмотрена необходимость катетеризации правых отделов сердца с верификацией ЛГ и последующей коррекцией тактики ведения пациента.



Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры)

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент кафедры¹
 О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹
 Е. В. Миронова, к.м.н., зав. отделением кардиологии²

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва
²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва

Efficacy and safety of Mildronate in treatment of postinfectious asthenic syndrome (clinical examples)

E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova, E. V. Mironova

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; Moscow, Russia

Резюме

Астенический синдром – это неспецифический синдром, часто встречающийся в общей медицинской практике у пациентов с различной соматической патологией как в период обострения хронического заболевания, так и после перенесенного острого процесса. Ведущими симптомами в клинике астении являются патологическая слабость и утомляемость. По данным различных исследователей, они встречаются у 15–45% людей. На сегодняшний день не существует общепринятого определения и четкой классификации этого синдрома. В качестве основных патогенетических концепций выдвигаются психосоциальная, инфекционно-иммунная теории развития астении. Развитие астенического синдрома у пациентов с соматической патологией может быть связано с истощением функциональных возможностей нервной системы вследствие нарушений кровоснабжения мозга, аутоинтоксикации или воздействия экзогенных токсических факторов при бактериальных, вирусных инфекциях. Специфического лечения данного состояния нет. В данной статье представлены два клинических случая развития постинфекционного астенического синдрома у пациента 47 лет на фоне перенесенной внебольничной пневмонии и у пациентки 36 лет после острой респираторно-вирусной инфекции среднетяжелого течения. В обоих случаях проводилось медикаментозное лечение препаратом Милдронат с положительной динамикой в виде регресса симптомов астении, без побочных эффектов на фоне лечения. Милдронат принадлежит к классу цитопротекторов – антигипоксантов, активизирует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата, обеспечивая достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность. Очень важными при постинфекционном астеническом синдроме являются иммуноадьювантные свойства Милдроната, поскольку в его патогенезе центральную роль играет нарушение иммунного ответа. Иммуноадьювантные свойства Милдроната были обнаружены в ряде исследований.

Ключевые слова: постинфекционный астенический синдром, клинический случай, лечение, Милдронат.

Summary

Asthenic syndrome is a non-specific syndrome that is often found in general medical practice in patients with various somatic pathologies both during an exacerbation of a chronic disease, and after an acute process. The leading symptoms in the clinic of asthenia are pathological weakness and fatigue. According to various researchers, they are found in 15–45% of people. To date, there is no universally accepted definition and clear classification of this syndrome. The main pathogenetic concepts are the psychosocial, infectious-immune theory of asthenia. The development of asthenic syndrome in patients with somatic pathology may be associated with the depletion of the functional capabilities of the nervous system due to disturbances in the blood supply to the brain, auto-toxicity or exposure to exogenous toxic factors in bacterial, viral infections. There is no specific treatment for this condition. This article presents two clinical cases of the development of post-infection asthenic syndrome in a 47-year-old patient against community-acquired pneumonia and in a 36-year-old patient after an acute respiratory-viral infection of moderate severity. In both cases, drug treatment with Mildronate was carried out with a positive trend in the form of regression of asthenia symptoms, side effects during treatment. Mildronate belongs to the class of cytoprotectors – antihypoxants, activates glycolysis and prevents impaired transport of adenosine triphosphate, providing a sufficient level of energy synthesis, which allows cells to maintain homeostasis and morphological integrity. The immunoadjuvant properties of Mildronate are very important in post-infectious asthenic syndrome, since a violation of the immune response plays a central role in its pathogenesis. The immunoadjuvant properties of Mildronate have been discovered in a number of studies.

Key words: postinfectious asthenic syndrome, clinical case, treatment, Mildronate.

Астения (греч. – бессилie, отсутствие сил) или астенический синдром (АС), по определению в МКБ-10, это – «постоянное ощущение и (или) жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также снижение работоспособности, в сочетании с двумя и более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли; головные боли напряжения; головокружение; нарушения сна; диспепсия; неспособность расслабиться, раздражительность» [1].

Упоминания об астении встречаются уже в древних работах: у Гиппократов (Джонс, 1924), Паскаля

и Галена (Раймонд [Raymond], 1910) и Пинеля (Pinel, 1829). Термин «астения» впервые введен в 1735 г. Бруном (Brown) (по Гезеру, 1890) [2]. Астения – это защитно-компенсаторная реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов [3].

Распространенность

В общей медицинской практике распространенность АС составляет от 15 до 57% [4]. Он встречается у 45% пациентов с хроническими соматическими заболеваниями и у 55% больных, перенесших острое заболевание, в том числе

ОРВИ, грипп [5]. Постинфекционный астенический синдром (ПИАС) в результате перенесенного инфекционного заболевания (в том числе ОРВИ, гриппа) встречается у 75% пациентов.

Частота встречаемости астенического синдрома в амбулаторной практике может достигать 90% [6].

Классификация

У людей с конституциональными особенностями (сниженной массой тела, высоким ростом, удлинненными конечностями, склонностью к гипотонии и плохой переносимостью физических и психоэмоциональных

нагрузок) встречается первичная астения как самостоятельное заболевание [6]. У пациентов с соматическими или психическими заболеваниями, как правило, развивается вторичная астения – клинический синдром, сопровождающий заболевания внутренних органов, в том числе инфекционной природы [5].

Принято выделять органическую форму вторичной астении, связанную с хронической соматической патологией и функциональную, как обратимое состояние, у пациентов с перенесенным острым заболеванием. По типу различают гиперстеническую астению, для которой характерна сверхвозбудимость сенсорного восприятия, и гипостеническую астению, которая характеризуется снижением порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам [5].

В МКБ-10 астенические состояния представлены в нескольких разделах, в том числе: астения БДУ (R53), состояние истощения жизненных сил (Z73.0), недомогание и утомляемость (R53), синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни (G93.3) [7].

Клиническая картина

Клиническая картина АС состоит из комплекса разнообразных симптомов, которые можно разделить на физические (мышечная слабость, снижение аппетита, быстрая утомляемость и истощаемость), когнитивные (снижение концентрации внимания, памяти, умственной работоспособности), эмоционально-психологические (эмоциональная лабильность, раздражительность, чувство внутреннего напряжения, пониженный фон настроения, апатичность), расстройств сна (бессонница, сонливость). Объективная картина представлена симптомами вегетативной дисфункции различной степени выраженности [8].

Выделяют два основных клинических варианта течения АС: гиперстенического характера (с повышенной раздражительностью, суетливостью, чувством внутреннего напряжения, бессонницей) и гипостенического характера (с сонливостью, мышечной слабостью, отсутствием сил для активности) [5].

Этиология и патогенез.

АС – полиэтиологическое состояние. Ведущий патогенетический механизм астении связан с нарушением функции ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции [1].

Меняется и функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [9], являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса. Еще одним важным механизмом развития астении являются инфекционно-иммунные факторы [4]. Аутоинтоксикация продуктами метаболизма или интоксикация вследствие воздействия экзогенных факторов (микробных токсинов) приводят к нарушению регуляции выработки и использования энергетических ресурсов на клеточном уровне, гипоксии, ацидозу с последующим нарушением процессов образования и использования энергии и развитием постинфекционного астенического синдрома [2].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Для диагностики АС специфических лабораторных тестов нет. Выявление АС начинается со сбора жалоб и данных анамнеза: хорошие работоспособность и самочувствие перед манифестацией заболевания. Для постановки диагноза АС используются шкалы: субъективная шкала оценки астении (MFI-20) [10]; шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой – Т. Г. Чертовой (на основе ММРП) [11].

Проводится дифференциальный диагноз с синдромом хронической усталости (СХУ) [12–13], для которого существует ряд диагностических критериев, опирающихся преимущественно на анамнестические данные: оксфордские и центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) [14–17].

Для СХУ наиболее характерные симптомы – «красные флаги» [14–17]: боль в груди, фокальные неврологические дефициты, боли в суставах, болезненность лимфатических узлов, повышение температуры тела, ощущение нехватки воздуха, одышка [14, 18].

Постинфекционный астенический синдром

Постинфекционный астенический синдром (ПИАС) возникает в результате перенесенного заболевания инфекционного характера вирусной или бактериальной этиологии. Первые симптомы появляются через 1–2 недели после инфекционной болезни и сохраняются в течение нескольких месяцев и более [19].

Встречается ПИАС у 30% пациентов, при этом острые респираторные вирусные инфекции составляют 75% всех случаев патологии [19].

ПИАС проявляется в виде вегетативной дисфункции с функциональными нарушениями в разных органах и системах и имеет три степени тяжести, каждая из которых характеризуется усугублением клинической симптоматики. Выраженность и продолжительность ПИАС зависят от тяжести интоксикационного синдрома, степени вовлечения нервной системы в патологический процесс, наличия осложнений, возраста и преморбидного фона пациентов [8].

Различают три степени тяжести ПИАС [19]. При легкой пациенты жалуются на усталость, слабость, разбитость, незначительные проблемы со сном. Средняя степень проявляется усилением усталости и утомляемости систематического характера со стойким нарушением сна (затруднением засыпания и просыпания). Появляются мучительные головные боли. Возможны боли в суставах и костях. При выраженной степени наблюдается невозможность выполнения любой физической или умственной нагрузки, которые вызывают тремор, проблемы с дыханием, тошноту, тахикардию. Развивается ранняя инсомния (нарушения сна), появляются тревожные сновидения [6]. Если ПИАС имеет вирусное происхождение, то возможны периоды колебания температуры [5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра отдельно выделен синдром G93.3 – синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

В мире ежегодно регистрируется около 1,5 млрд случаев ОРВИ (по данным ВОЗ) [20]. Взрослое население заболевает ОРВИ 2–3 раза в год,

дети – до шести раз в год в зависимости от возраста [21]. Эта группа инфекций обуславливает максимальное количество случаев временной нетрудоспособности, являясь серьезной медико-экономической проблемой.

Сходство клинических критериев СХУ, таких как легкая лихорадка или озноб, боль в горле, лимфоаденопатия, мышечная боль, боль в суставах, внезапное появление симптомов (от нескольких часов до нескольких дней) с симптомами простуды, также свидетельствует о причастности хронической латентной инфекции к развитию ПИАС.

Лечение ПИАС

Общепризнанных фармакологических подходов к лечению АС в настоящее время нет. Наряду с этим у большинства пациентов после купирования симптомов фонового заболевания сохраняется множество жалоб неспецифического характера, что способствует длительному снижению работоспособности и нарушению качества жизни. Подобные симптомы длятся в течение 2–4 недель не только после гриппа, но и после бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций [5]. Особенно это характерно для больных, перенесших инфекционный процесс с выраженной интоксикацией, что порой ведет к необоснованному назначению антибактериальной терапии и других ненужных лекарственных препаратов [5].

Причины могут быть связаны с метаболическим ацидозом и тканевой гипоксией из-за вирусной интоксикации [22–23].

Дефицит кислорода вызывает нарушения энергетического обмена на клеточном уровне. Кроме этого, происходит накопление продуктов окисления, что снижает усваиваемость кислорода тканями.

Нарушения белкового обмена также относятся к факторам, провоцирующим недуг. В крови повышается уровень аммиака, что негативно сказывается на ЦНС, снижая активность передачи нервных импульсов и нарушая регуляцию энергетического обмена. Вклад в развитие ПИАС вносит и нарушение полноценного иммунного ответа, который определяет высокие риски постинфекционных осложнений [23].

Конечно, ПИАС, который представляет серьезную проблему, требует дальнейшего исследования и изучения этиопатогенетических факторов его развития. Хотя ключевым симптомом астении считается непереносимость нагрузок, тем не менее эмпирические данные и анализ рандомизированных контролируемых исследований показывают, что 12-недельная терапия дозированной физической нагрузкой, особенно в сочетании с образовательными программами для пациентов, приводит к достоверному уменьшению чувства утомляемости и усталости [24]. Полезным может быть сочетание программы ступенчатой физической нагрузки с когнитивно-поведенческой терапией [25–26]. Хороший эффект дает гидротерапия (плавание, контрастные души, душ Шарко). Эффективны лечебная гимнастика и массаж, физиотерапия, иглорефлексотерапия [24].

Распространенность и значимость АС в практической медицине определяют необходимость его медикаментозной коррекции, назначение препарата, обладающего широким спектром действия, высоким профилем безопасности и эффективностью.

Таким требованиям отвечает метаболический препарат мельдоний (Милдронат), синтетический аналог гамма-бутиробетаина – вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. Милдронат принадлежит к классу цитопротекторов – антигипоксантов, активизирует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ) [27], обеспечивая достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность. Очень важными при ПИАС являются иммуноадьювантные свойства Милдроната, поскольку в патогенезе ПИАС центральную роль играет нарушение иммунного ответа. Иммуноадьювантные свойства Милдроната были обнаружены в ряде исследований, они будут подробно рассмотрены ниже, в разделе «обсуждение».

Далее мы приводим два клинических случая успешного лечения ПИАС, которые демонстрируют эффективность и безопасность Милдроната в данных клинических ситуациях.

Клинический случай 1

Пациентка Е., 36 лет, вызвала на дом участкового врача в связи с жалобами на лихорадку до 39 °С, заложенность носа, першение в горле, сухой кашель, головные боли, боли в мышцах. Заболела остро, 6 часов назад, до этого чувствовала себя здоровой. Из анамнеза: отмечает контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) 2 дня назад.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые чистые, легкая гиперемия лица. Периферические лимфоузлы не увеличены. При осмотре зева отмечается цианотичность передних дужек и задней стенки глотки. В неврологическом статусе признаков очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет.

Аускультативно: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 26 ед./мин.; тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 105 уд./мин., АД – 105/65 мм рт. ст.

Пальпаторно: печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В анализах крови: эритроциты – 4,3 млн гемоглобин – 12,4 г%, Hct – 37%, цветовой показатель – 0,85, лейкоциты – 4,7 тыс. (п/я – 4%, с/я – 56%), лимфоциты – 36%, эозинофилы – 2%, базофилы – 0%, моноциты – 2%), СОЭ – 26 мм/ч, СРВ – ++; рО₂ – 92 %, рСО₂ – 40 % (капиллярная кровь). В анализе мочи: удельный вес – 1023; белка, сахара нет; лейкоциты – 1–2–3 в поле зрения, эритроциты – 1–1–3 в поле зрения.

При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

На основании клинико-anamnestических данных пациента был выставлен диагноз ОРВИ средне-тяжелого течения. В связи с тем, что пациентка не относилась к группе риска, у нее отсутствовали синдромальные показания к госпитализации и была возможность изоляции (пациентка жила одна), лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Учитывая контакт с больным гриппом в анамнезе и особенности течения болезни (острое начало, преобладание интоксикационного синдрома над ка-

таральным), лечение было назначено по версии грипповирусной инфекции: осельтамивир по 75 мг два раза в сутки 5 дней, парацетамол по 500 мг при повышении T выше 38,5 °С, обильное питье (до 2,5 л), симптоматическая терапия.

С 4-го дня лечения пациентка отмечала стойкую нормализацию температуры, на 5-й день прошел катальный синдром. На 7-й день пациентка обратилась к участковому терапевту в связи с сохраняющимися жалобами на головные боли, сердцебиение, потливость, эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость, что значительно ухудшало качество жизни пациентки и продлеvalo состояние нетрудоспособности.

Были проведены повторные лабораторные исследования крови и мочи, показатели в пределах нормы. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

При определении выраженности астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 54; по субшкалам – общая астения – 15 баллов, физическая астения – 14 баллов, пониженная активность – 17 баллов. Учитывая наличие у пациентки выраженного астенического синдрома, была назначена терапия Милдронатом по 500 мг два раза в сутки на 14 дней с наблюдением за состоянием в динамике. На фоне приема Милдроната через 7 дней прошли головные боли, сердцебиение, потливость. К концу курса терапии у пациентки улучшилось общее самочувствие и повысилась работоспособность. При повторной оценке астенического синдрома по шкале MFI-20 суммарный балл – 29.

Данный клинический случай демонстрирует, что после излечения ОРВИ в организме остается нарушение энергетических и метаболических процессов, ведущее к развитию ПИАС и выраженному снижению активности и качества жизни пациента, а терапия Милдронатом демонстрирует высокую эффективность и безопасность в отношении ПИАС.

Причиной развития ПИАС может быть не только вирусная, но и бактериальная инфекция: как острая (например, *Streptococcus pneumoniae*), так и хроническая (*Coxiella burnetii*, *Helicobacter pylori*) [28].

Клинический случай 2

Представляем клинический случай *пациента И.*, 30 лет, который обратился к терапевту с жалобами на повышение температуры тела максимально до 38,6 °С в течение последних суток, озноб, слабость, появление кашля, сначала сухого, затем с отхождением небольшого количества мокроты желто-зеленого цвета, одышку, учащенное сердцебиение, дискомфорт в правой половине грудной клетки. Развитие заболевания связывает с переохлаждением.

Анамнез жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные заболевания 1–2 раза в год, спортивную травму коленного сустава (с разрывом связок) в возрасте 24 лет.

Работает тренером по самбо. Профессиональные вредности отрицает. Не курит, прием алкоголя отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства, пищевые продукты и иные аллергены отрицает.

Наследственность отягощена: у матери – артериальная гипертензия эссенциальная.

Семейный анамнез: холост.

Данные физикального исследования на момент осмотра: рост – 178 см, вес – 68 кг, индекс массы тела – 22 кг/м². Кожные покровы бледные, горячие, температура 38,3 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Число дыхательных движений в покое – 26 ед./мин. При осмотре обращает на себя внимание отставание правой половины грудной клетки при дыхании. При пальпации отмечается усиление голосового дрожания и бронхофонии справа до угла лопатки, в этой же области – укорочение перкуторного звука. Аускультативно: слева – везикулярное дыхание, справа до уровня угла лопатки определяется участок бронхиального дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, тахикардия (ЧСС – 100–110 уд./мин.), АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В неврологическом статусе признаков очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет. Симптом поколачивания отрицатель-

ный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В анализах крови: эритроциты – 4,1 млн гемоглобин – 13,6 г%, Hct – 46%, ЦП – 0,85, лейкоциты – 14,6 тыс. (п/я – 6%, с/я – 78%), лимфоциты – 12%, эозинофилы – 2%, базофилы – 0%, моноциты – 2%, СОЭ – 36 мм/ч, СРВ – +++; рО₂ – 90%, рСО₂ – 40% (капиллярная кровь).

В общем анализе мокроты: характер слизисто-гнойный, консистенция вязкая, лейкоциты 30–40 в поле зрения, эритроцитов и эозинофилов нет, атипичные клетки, БК, спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена, эластичные волокна не обнаружены, при окраске по Граму обнаружены грамположительные диплококки.

В анализе мочи: удельный вес – 1018, белка, сахара нет; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроциты – 0–0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: креатинин – 72 мкмоль/л (СКФ – 87 мл/мин./1,73м²), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 Ед/л; глюкоза – 3,3 ммоль/л, остальные показатели также без особенностей.

ЭКГ: ритм синусовый с частотой 100 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлена инфильтрация легочной ткани в области нижней доли правого легкого.

На основании диагностического поиска с учетом клинической картины лабораторных изменений (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, слизисто-гнойная мокрота с большим содержанием лейкоцитов и грамположительных диплококков), рентгенологического исследования органов грудной клетки (инфильтрация легочной ткани) пациенту был выставлен клинический диагноз «внебольничная пневмококковая правосторонняя нижнедолевая пневмония». При определении степени тяжести пневмонии по шкале CRB-65 – 0 баллов, других показаний для госпитализации пациента в стационар также не выявлено.

Пациенту было назначено лечение в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекоменда-

ями по лечению пневмонии [29]): антибактериальная терапия – цефдиторен по 200 мг два раза в день, с целью профилактики дисбиоза пробиотик максилак по 1 капсуле в день, симптоматическая терапия – отхаркивающие, жаропонижающие (при температуре выше 38,5 °С), обильное питье, охранительный режим.

На 6-й день терапии нормализовалась температура, постепенно прошел кашель, на 10-й день нормализовались лабораторные показатели. Аускультативно: во всех отделах легких – везикулярное дыхание. На 14-й день антибактериальная терапия была отменена.

Но пациент, несмотря на молодой возраст, отсутствие фоновой хронической патологии, продолжал предъявлять жалобы на плохое самочувствие, слабость, быструю утомляемость, что значительно ухудшало качество жизни и делало невозможным даже минимальные физические нагрузки.

При оценке состояния на выраженность астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 45, по субшкалам общей астении и физической астении – 16 и 18 баллов соответственно.

С целью улучшения качества жизни и повышения физической активности был назначен мельдоний (Милдронат®) внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Уже после недели приема препарата пациент отметил улучшение состояния и настроения, повышение физической активности. К концу курса у пациента купировались все проявления астенического синдрома. Через 14-дневный перерыв пациент прошел повторный курс терапии Милдронатом, что позволило ему вернуться к тренерской работе.

При повторной оценке состояния по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 28, по субшкалам общей астении и физической астении – 7 и 9 баллов соответственно.

Данный клинический случай иллюстрирует высокую эффективность и безопасность Милдроната в отношении ПИАС, развившейся после бактериальной инфекции (пневмонии).

Обсуждение

Данные клинические случаи являются очередными примерами развития ПИАС. В клиническом случае с астеническим синдромом после вирусной инфекции назначение Милдроната приводило к регрессу симптомов уже к концу первой недели терапии с дальнейшим улучшением состояния в динамике.

Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. Последняя способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) и, как следствие, приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции [25].

Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, Милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, также улучшает мозговой кровоток, обеспечивает нейропротекцию [25]. У пациентки на фоне приема Милдроната через 7 дней прошли головные боли, эмоциональная лабильность, улучшилось самочувствие.

Эффекты препарата в совокупности способствуют повышению физической и умственной работоспособности, уменьшают симптомы психического и физического перенапряжения [30–31]. Назначение Милдроната улучшает адаптационные изменения в организме. Эти эффекты ярко демонстрирует пример второго клинического случая, когда пациент с ПИАС через месяц приема препарата смог вернуться к повышенным физическим нагрузкам, связанными с его профессией.

Важно отметить, что ПИАС – это не только плохое самочувствие и низкое качество жизни. Если АС оставить без внимания, то его прогрессирование может стать причиной вторичного инфицирования [32]. Этот факт еще раз подтверждает важную роль в развитии ПИАС как инфекционных агентов, так и иммунного механизма.

В качестве ключевого иммунного фактора могут выступить цитокины, включая интерферон [32]. Выявление аномальной продукции 2–5А-синтетазы и РНКазы L, индикаторов выработки интерферона у пациентов с персистирующей усталостью позволяет предположить, что этот симптом связан с нарушением продукции интерферона [33].

Следовательно, в развитии ПИАС большую роль играет неполноценный иммунный ответ на вирусную инфекцию в виде аномальной продукции 2–5А-синтетазы и РНКазы L интерферона. Важно отметить, что реакции, катализируемые вышеуказанными лигазами, протекают с обязательным участием АТФ [33]. И в данном контексте назначение Милдроната как препарата, механизм действия которого способствует образованию макроэргического соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ), оказывает еще и иммуномодулирующее действие, влияя на процесс выработки интерферона и повышая противовирусный иммунный ответ [34].

Л. С. Сафонова и соавт. [35], изучая влияние Милдроната, используемого в качестве адьюванта при вакцинации инактивированной гриппозной хроматографической вакциной, пришли к заключению, что иммуномодулирующее действие проявлялось преимущественно в отношении волонтеров с измененной иммунной системой, что делает назначение этого препарата особенно актуальным пациентам с ПИАС.

О. И. Кубарь и соавт. [34] при изучении иммуноадьювантного действия Милдроната при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной пришли к выводу, что применение Милдроната способствовало статистически значимому повышению эффективности вакцинопрофилактики и увеличению кратности прироста специфических противогриппозных антител.

Следует отметить, что не только острые инфекции способствуют развитию ПИАС. Известно, что у некоторых пациентов с тяжелой персистирующей усталостью были выявлены высокие титры антител к вирусу Эпштейна-Барр (EBV) [36]. К вирусам, вызывающим латентную инфекцию, также относятся вирус герпеса человека – 6, вирус герпеса человека – 7, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, парвовирус В19 [28]. В случае латентного хронического вирусного инфицирования возможна аномальная иммунореакция в виде снижения количества NK-клеток и Т-клеток, что приводит к индуцированию активной экспрессии гена вируса [32].

Исходя из представления, что в развитии ПИАС вирусной этиологии большую роль играет неполноценный иммунный ответ (нарушение продукции интерферона, снижение уровня НК-клеток и Т-клеток), можно предположить, что этот же механизм срабатывает в развитии АС после перенесенной инфекции невирусной природы (хламидии, риккетсии, простейшие, бактерии). Из клинического опыта известно, что антигипоксанты способствуют увеличению количества НК-клеток, что делает обоснованным назначение Милдроната пациентам с ПИАС на фоне хронического инфекционного процесса, в том числе протекающего латентно.

Важно отметить, что Милдронат также оказывает иммуномодулирующее влияние и на уровне клеточного (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморального иммунитета (влияя на уровни IgM и IgA, IgG), циркулирующих комплексов [37–38]. Так, применение Милдроната у больных бронхиальной астмой в дозе 200 мг/кг способствовало нормализации клеточного иммунитета (активность Т-супрессоров), что коррелировало с улучшением показателей легочной вентиляции и самочувствия больных [31].

Особый интерес представляют свойства Милдроната как иммуномодулятора. Так, А. А. Старченко и соавт. [37] пришли к выводам, что применение Милдроната в комплексной терапии способствует активации гуморального звена иммунной системы на 5–7-е сутки, несколько повышает антипротеазный потенциал сыворотки, усиливая реакцию организма, нивелирует стресс-иммунодефицит.

Исходя из вышеизложенного, включение Милдроната в комплексную терапию пациентов с ПИАС имеет очень важное значение как в плане купирования проявлений АС, так и потенциальное прогностическое значение в плане снижения риска развития осложнений и профилактики других инфекционных заболеваний на фоне повышения иммунитета.

Заключение

Представленные в данной статье клинические случаи могут свидетельствовать об эффективности лечения пациентов с ПИАС препаратом Милдронат в составе комплексной терапии. В Российской Федерации зарегистрирован оригинальный препарат мельдония Милдронат® (АО «Гриндекс»), который отличают высокое качество и доступная цена.

Список литературы

1. Дюкова Г. М. Астенческий синдром: проблемы диагностики и терапии. «Эф. неврология и психиатрия». 2012; № 1. С. 16–22.
2. Бамаас Б. С. Астенические состояния. 1961; Медгиз. С. 5–15.
3. Александровский Ю. А. Пограничная психиатрия. 2006; РАС. С. 1280.
4. Аведисова А. С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ. 2004; Т. 12. № 22. С. 1290–1292.
5. Немкова С. А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей. РМЖ. 2016; № 6. С. 368–372.
6. Котова О. В., Акарачкова Е. С. РМЖ. 2016; № 13. С. 824–829.
7. МКБ-10 / ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. / Всемирная организация здравоохранения. СПб., 1994. С. 303.
8. Голубовская О. А., Гузденко О. А., Шестакова И. В., Гайнутдинова Т. И., Левчук О. О. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. Клиническая инфектология и паразитология. 2018; том 7, № 1. С. 147.
9. Scott L. V., Dinan T. G. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Funct. Neurol.* 1999. Vol. 14. N1. P. 3–11.
10. Петрова Н. Н., Григорьева Н. С., Савоськин А. Н. Астенические расстройства и их коррекция у пациентов дерматологического профиля. РМЖ. 2011; № 19. С. 1198.
11. Тесты по психологии личности. Тест-опросник для диагностики астении. Шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой. https://psycabi.net/testy/129-test-dlya-diagnostiki-astenii-shkala-astenicheskogo-sostoyaniya-shas-l-d-malkovoj_ (дата обращения: 14.04.2020).
12. Арцимович Н. Г., Галушина Т. С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир. 2002; С. 220.
13. Wessely S., Chalder T., Hirsch S. et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study // *Am. J. Public Health.* 1997. Vol. 87. N9. P. 1449–1455.
14. Joseph R. Yancey, Sarah M. Thomas. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (8): 741–746.
15. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991; 84 (2): 118–121.
16. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994; 121 (12): 953–959.
17. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA (доступно от 07.06.2010 по интернет-ссылке: http://www.cdc.gov/cfs/health_careprofessionals.htm) (дата обращения: 16.04.2020).
18. Мухин Н. А., Моисеев В. С. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; с. 848.
19. Медицинский сайт (https://live.com.ua/health/vidy-astenii_109554115956.html) (дата обращения: 16.04.2020).

20. Ларина В. Н., Захарова М. И., Беневакская В. Ф., Голово М. Г., Соловьев С. С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения РМЖ («Медицинское обозрение»). 2019; № 9 (I). С. 18–23.
21. Молочный В. П., Протасеня И. И., Гладких Р. А. Острые респираторные вирусные и инфекции у детей. Методические рекомендации. 2018; С. 4–5.
22. Ибрагимова О. М., Алексеева Л. А., Бабаченко И. В., Бессонова Т. В. Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2014; № 2. С. 61–63.
23. Цветков В. В., Голобоков Г. С. Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ. Медицинский Совет. 2016; № 5. С. 78–82.
24. Fulcher K. Y., White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. Vol. 69. N3. P. 302–307.
25. Стаценко М. Е., Недогада С. В., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Полетаева Л. В., Цома В. В., Ледяева А. А., Чумачок Е. В. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1). С. 25–30.
26. Moss-Morris R., Sharon C., Tobin R., Baldi J. C. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change // *J. Health Psychol.* 2005. Vol. 10. N2. P. 245–25913.
27. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Пшенинникова М. А., Алексеев М. А. Мельдоний: эффективные точки применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; № 12 (2). С. 94–95.
28. Kazuhiro Kondo. *JMAJ* 49 (1): 27–33. 2006. Post-Infection Fatigue.
29. Рубрикатор клинических рекомендаций России. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 14.04.2020).
30. Португалов С. Н., Маслов И. В. Милдронат-средство, повышающее специальную физическую работоспособность при выполнении физических нагрузок с преимущественным проявлением выносливости. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Материалы 2-й Всесоюзной конференции (Гродно). 1991; Ч. 2. С. 266–267.
31. Францозова С. Б., Яценко В. П., Зотов А. С., Антоненко Л. И., Аршинникова Л. А. Фармакодинамика Милдроната. Журнал АМН Украины. 1997; Т. 3. № 4. С. 612–624.
32. Хаитова Р. М., Атауллаханова Р. И., Шульженко А. Е. Иммунотерапия. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. 2018; Глава 6. С. 125–126.
33. Snell CR Vanness JM Strayer DR Stevens SR Physical performance and prediction of 2-SA synthetase / RNase L antiviral pathway activity in patients with chronic fatigue syndrome. *In vivo.* 2002; 16: 107–109.
34. О. И. Кубарь, Е. А. Брянцева, Т. В. Давыдова, С. М. Фургал, Т. В. Бубенева, Н. В. Колтыгина. Клиническое изучение иммуноадвантного действия милдроната при вакцинации инaktivированной гриппозной вакциной. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Ин-т органического синтеза. Латв. АН 1992, вып. 20. Рига.
35. Сафонова Л. С., Дадалова А. И., Шутурова Н. Ю., Степанова Л. А., Бубенева Т. В., Давыдова Т. В., Оглы Т. И., Кубарь О. И., Фирсов С. Л. Влияние милдроната, используемого в качестве адьюванта, на иммунную систему организма человека. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Ин-т органического синтеза. Латв. АН. 1992; вып. 20.
36. Buchwald DM. Mystery disease at LakeTahoe challenges virologist and clinicians. *Scinsce / J* 1986; 234: 541–542.
37. Старченко А. А., Хилько В. А., Гайдар Б. В., Хлуновский А. Н., Комарец С. А., Ивантеева Е. П., Коваль Ю. Ф. Особенности адапционных реакций иммунной системы организма после операций по поводу сосудистых аномалий. Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. 1995; № 4. С. 13–16.
38. Горетая М. О. Иммуномодулирующая эффективность мексикора и милдроната при эссенциальной артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Курск 2007.



МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат» в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвинш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамули, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат» в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвинш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.



Москва, Международный Выставочный
Центр «Крокус Экспо»

**16–18 сентября
2020 года**

В РАМКАХ ФОРУМА



XIV Всероссийский национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»



9-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и RASUDM

«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»



XIII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



XII Всероссийская
научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2020»



XXV Юбилейная Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием
«Наука и практика лабораторных исследований»

M+D МЕДИ Экспо

XII Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2020»

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2020»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

КОНТАКТЫ

Организационный комитет
национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2020»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

Оргкомитет конференции
«Наука и практика лабораторных
исследований»
(по вопросам научной программы)
Председатель Оргкомитета:
Доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vvdolgov@inbox.ru

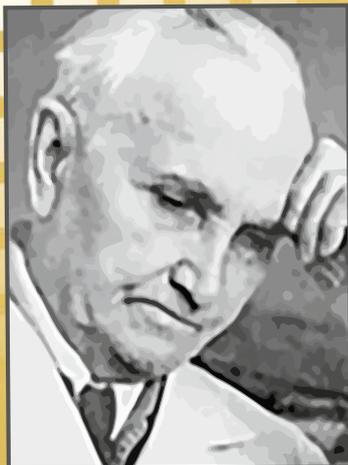
Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2020»
Менеджер по работе с клиентами
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Менеджер по работе
с участниками
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

MICE-менеджер
Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Регистрация и подробная информация на сайте mediexpo.ru



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Кафедра факультетской терапии
имени академика А.И. Нестерова

VIII ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

посвященная 110-летию кафедры факультетской терапии
имени академика А.И. Нестерова

Глубокоуважаемые коллеги!

Кафедра факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
приглашает Вас принять участие

**в VIII ЮБИЛЕЙНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
с международным участием,
посвященной 110-летию кафедры факультетской терапии
имени академика А.И. Нестерова**

«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

18-19 сентября 2020 года

«Президент отель»

Москва, ул. Б. Якиманка д. 24

станция метро «Октябрьская», «Полянка»

В 2020 году кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова празднует большой Юбилей. Кафедра сегодня – это 110-летняя богатая история, это сочетание профессионализма, уважение традиций, стремление к познанию и совершенствованию своих знаний, кафедра сегодня – это любовь к Медицине, уверенность в будущем, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова – это тесное взаимодействие Клиники и Университета. Это позволяет включить в программу VIII Научно-практической конференции, посвященной Юбилею кафедры, все последние научные достижения кафедр.

Предыдущие «Нестеровские чтения» вызвали большой интерес слушателей и привлекли более 500 активных участников. В 2020 году ожидается более 700 участников.

Регистрация участников научно-практической конференции «Нестеровские чтения» будет проходить 18 и 19 сентября 2020 года с 9-00 часов утра на стойке регистрации в гостинице "Президент-Отель" Управления делами Президента РФ по адресу: г. Москва, ул. Большая Якиманка, 24 (станция метро «Октябрьская» радиальная или кольцевая, «Полянка», далее пешком 10 мин.).

Технический организатор конференции ООО «ЕВРОМЕДКОНГРЕСС»

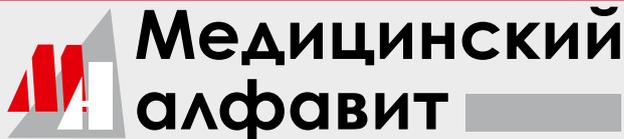
www.medkongress.ru, тел: +7 495 787 40 84

БУДЕМ РАДЫ ВИДЕТЬ ВАС В СОСТАВЕ УЧАСТНИКОВ КОНФЕРЕНЦИИ!

Научный организатор конференции:

заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Заслуженный врач РФ, профессор **Н.А. Шостак**

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Обозрение**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- Спецвыпуск: «**Эндокринология**»
- Спецвыпуск: «**Урология**»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

IV Съезд терапевтов Московской области



23–24 ОКТЯБРЯ 2020 / с 09:00

**Приглашаем Вас принять участие
в IV-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ И ГРИППА В ПОЛНОМ ОБЪЁМЕ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ



БРЕНД ГОДА В НОМИНАЦИИ «ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДЫ И ГРИППА»
МАРКА №1 В РОССИИ В КАТЕГОРИИ «СРЕДСТВО ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА»**

- Широкий спектр противовирусного действия¹
- Облегчение симптомов уже ко 2-3 дню лечения^{2,3}
- Укрепление системного и местного иммунитета дыхательных путей^{1,4}
- Профилактика бактериальных осложнений вирусных инфекций^{2,3,5}



1. На основании инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон.
2. Геппе Н.А и соавт. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;1:87-94

3. Геппе и соавт. Терапия. 2017; 8(18):63-78.
4. Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Современная педиатрия. 2014; 8(64):1-4.
5. Селькова Е.П. и соавт. Пульмонология. 2019;29(3):302-310.

* Бренд Эргоферон по итогам 2019 г. является победителем фармацевтической премии «Зеленый крест» в категории «Бренд Года», номинация «Препарат выбора для лечения простуды и гриппа»
** По результатам общенационального голосования МАРКА №1 В РОССИИ 2019, марка «Эргоферон» является победителем ежегодного голосования в категории «Средство от простуды и гриппа».

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, +7 (495) 681 93 00

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ И ПЕРЕДАЧИ ПАЦИЕНТАМ