

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 7 / 2020



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal



Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

КАРДИОЛОГИЯ НЕОТЛОЖНАЯ медицина

- 14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика
- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.12 Онкология
- 14.01.17 Хирургия
- 14.01.25 Пульмонология
- 14.01.28 Гастроэнтерология

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

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Лазарь
Lázár
Амлодипин + Рамиприл
Фотосъемка проведена
в конном парке братьев Лазар
г. Лазаревский



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих аликисрен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Апоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** *Со стороны ССС:* периферические отеки (лодыжки и стопы), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; *Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):* головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; *Со стороны дыхательной системы:* «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; *Со стороны пищеварительной системы:* боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; *Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:* кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; *Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* мышечные судороги, миалгия; *Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей:* повышение содержания калия в крови, *Общие нарушения:* боли в груди, чувство усталости. **Код АТХ:** C09B04

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66. Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



Медицинский алфавит №7/2020

Серии журналов для специалистов №7 (421)

Серия «Кардиология и неотложная медицина» (1)

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел. (495) 616-48-00,
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
ООО «Альфмед»

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

Научный редактор серии «Кардиология»
Р.Г. Оганов

Главный редактор серии «Неотложная медицина»
Е.А. Евдокимов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, 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.
Захаров Владимир Владимирович, 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, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, 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.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, д.м.н., проф.
Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Тапильская Наталья Игоревна, 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.
Щерба Сергей Николаевич, д.м.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы журнала
«Кардиология» Т.Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель проекта «Неотложная медицина»
Н.Ф. Тихменева, medalfavit@list.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 опублико-
ванных материалов. Редакция не несет ответственности за послед-
ствия, связанные с неправильным использованием информации.
Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. но-
мер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «М» обязательна. За содержа-
ние рекламы ответственность несет рекламодатель. За достовер-
ность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.
Подписан в печать 31 марта 2020 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 5 Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай)
О.Д. Остроумова, В.Н. Буторов, А.И. Кочетков
- 11 Клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами
Б.Ю. Кузьмичев, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Е.А. Липницкая
- 15 Милдронат. Синдром хронической усталости
А.В. Филиппова, А.П. Переверзев, Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова
- 22 Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте
Л.Д. Хидирова, А.Х. Магомедова, А.А. Василенко, В.С. Дульченко
- 27 Ишемическая кардиопатия в практике врача
В.А. Чувилева, В.В. Скворцов, Г.В. Еремина
- 30 Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: алгоритмы, интерпретация, клинические последствия
В.В. Вельков
- 42 Анализ фармакотерапии больных острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе, по данным ГБУЗ Республики Мордовия «Станция скорой медицинской помощи»
Е.Ю. Еремина, К.А. Свешников, М.И. Литюшкина
- 45 Состояние миокарда, жесткости сосудистой стенки и выраженность эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий
Н.Н. Необутов, С.В. Колбасников
- 49 Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов
И.А. Мачулина, А.Е. Шестопалов, Е.А. Евдокимов
- 53 Применение гидрогеля Burnshield при оказании первой помощи пациентам с термической травмой
В.С. Борисов, А.В. Сачков, М.Ю. Каплунова, А.В. Павлов, М.Е. Макарова, В.Ю. Абрамов, А.В. Свищев
- 58 Подписка

Contents

- 5 Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case)
O. D. Ostroumova, V. N. Butorov, A. I. Kochetkov
- 11 Clinical and functional correlations in patients with myocardial infarction on background of chronic obstructive pulmonary disease with various phenotypes
B. Yu. Kuzmichev, T. V. Prokofieva, O. S. Polunina, E. A. Polunina, K. Yu. Kuzmichyov, E. A. Lipnitskaya
- 15 Mildronate. Chronic fatigue syndrome
A. V. Filippova, A. P. Pereverzev, E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova
- 22 Fabry's disease in cardiological aspect
L. D. Khidirova, A. Kh. Magomedova, A. A. Vasilenko, V. S. Dudchenko
- 27 Ischemic cardiopathy in medicine practice
V. A. Chuvileva, V. V. Skvortsov, G. V. Eryomina
- 30 High sensitivity measurement of cardiac troponins: algorithms, interpretations, clinical consequences
V. V. Velkov
- 42 Analysis of pharmacotherapy of patients with acute coronary syndrome at pre-hospital stage
E. Yu. Eryomina, K. A. Sveshnikov, M. I. Lityushkina
- 45 State of myocardium, stiffness of vascular wall and severity of emotional disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation
N. N. Neobutov, S. V. Kolbasnikov
- 49 Therapy of severe acute gastrointestinal injury: main stages and role of pharmaconutrients
I. A. Machulina, A. E. Shestopalov, E. A. Evdokimov
- 53 Application of Burnshield hydrogel for emergency care patients with burn wounds
V. S. Borisov, A. V. Sachkov, M. Yu. Kaplunova, A. V. Pavlov, M. E. Makarova, V. Yu. Abramov, A. V. Svishev
- 58 Subscription

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

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Кардиология»
Оганов Р. Г., д.м.н., проф., академик РАН
(г. Москва)

Аверин Е. Е., д.м.н., член-корр. РАЕ (г. Москва)
Бубнова М. Г., д.м.н., проф. (г. Москва)
Верткин А. Л., д.м.н., проф. (г. Москва)
Воробьева Н. М., д.м.н. (г. Москва)
Гиляревский С. Р., д.м.н., проф. (г. Москва)
Макаров Л. М., д.м.н., проф. (г. Москва)
Михин В. П., д.м.н., проф., член-корр. РАН (г. Курск)
Остроумова О. Д., д.м.н., проф. (г. Москва)
Разумов А. Н., д.м.н., проф., академик РАН, (г. Москва)
Скворцов В. В., д.м.н. (г. Волгоград)
Стрюк Р. И., д.м.н., проф. (г. Москва)
Цыганкова О. В., д.м.н., проф. (г. Новосибирск)
Чесникова А. И., д.м.н., проф. (г. Ростов-на-Дону)



Главный редактор серии «Неотложная медицина»
Евдокимов Е. А., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора
Ермолов А. С., д.м.н., проф., член-корр. РАН
Бутров А. В., д.м.н., проф.

Научный редактор: **Проценко Д. Н.**, к.м.н.

Агаджанян В. В., д.м.н., проф., акад. РАН (г. Ленинск-Кузнецкий)
Братищев И. В., врач – анест.-реаним. (г. Москва)
Васильков В. Г., д.м.н., проф. (г. Пенза)
Ветшева М. С., д.м.н., проф. (г. Москва)
Власенко А. В., д.м.н., проф. (Москва)
Грицан А. И., д.м.н., проф. (г. Красноярск)
Древал О. Н., д.м.н., проф. (г. Москва)
Козлов И. А., д.м.н., проф. (г. Москва)
Козырев В. Н., д.м.н., проф. (г. Москва)
Кондратьев А. Н., д.м.н., проф. (г. Санкт-Петербург)
Пасечник И. Н., д.м.н., проф. (г. Москва)
Плавун Н. Ф., д.м.н., проф. (г. Москва)
Радужкевич В. Л., д.м.н., проф. (г. Воронеж)
Рошаль Л. М., д.м.н., проф. (г. Москва)
Руденко М. В., к.м.н. (г. Москва)
Свиридов С. В., д.м.н., проф. (г. Москва)
Царенко С. В., д.м.н., проф. (г. Москва)

Editorial Board

Editor-in-chief

Oganov R. G.
RAN Corr. Member, MD, DMSci, professor

Averin E. E., MD, DMSci, professor
Bubnova M. G., MD, DMSci, professor
Vyortkin A. L., MD, DMSci, professor
Vorobyeva N. M., MD, PhD
Gilyarevsky S. R., MD, DMSci, professor
Makarov L. M., MD, DMSci, professor
Mikhin V. P., RAN Corr. Member MD, DMSci, professor
Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor
Razumov A. N., RAN Corr. Member MD, DMSci, professor
Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,
Struyk R. I., MD, DMSci, professor
Tsygankova O. V., MD, DMSci, professor
Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

Editor-in-chief

Evdokimov E. A.
MD, DMSci, professor

Deputy editors

Ermolov A. S., MD, DMSci, professor, RAN corr. member
Butrov A. V., MD, DMSci, professor

Science editor: **Protsenko D. N.**, MD, PhD, assistant professor

Aghajanian V. V., MD, DMSci, professor, RAN corr. member
Bratishchev I. V., MD, DMSci, professor
Vasil'kov V. G., MD, DMSci, professor
Vetshayeva M. S., MD, DMSci, professor
Vlasenko A. V., MD, DMSci, professor
Gritsan A. I., MD, DMSci, professor
Dreval O. N., MD, DMSci, professor
Kozlov I. A., MD, DMSci, professor
Kozyrev V. N., MD, DMSci, professor
Kondratyev A. N., MD, DMSci, professor
Pasechnik I. N., MD, DMSci, professor
Plavunov N. F., MD, DMSci
Radushkevich V. L., MD, DMSci, professor
Roshal L. M., MD, DMSci, professor
Rudenko M. V., MD, PhD
Sviridov S. V., MD, DMSci, professor
Carenko S. V., 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., Бутров В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020;(7):5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

For citation: Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alpha-bet*. 2020;(7):5–10 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертонией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай)

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

В. Н. Буторов, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

А. И. Кочетков, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

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

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

Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case)

O.D. Ostroumova, V.N. Butorov, A.I. Kochetkov

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертония является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска возникновения инсульта. В статье приведен клинический пример использования фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» в реальной клинической практике у пациента, страдающего артериальной гипертонией, протекающей с дислипидемией, гиперурикемией, микроальбуминурией. Показана высокая антигипертензивная активность фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл». Представлен литературный обзор благоприятного влияния амлодипина и лизиноприла на риск возникновения инсульта, а также благоприятное влияние данной комбинации препаратов на течение хронической болезни почек, развивающейся у пациентов с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инсульт, профилактика инсульта, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, рамиприл.

Summary

Arterial hypertension is one of the most significant modifiable risk factors for stroke. The article provides a clinical example of using a fixed combination of amlodipine + ramipril in real clinical practice in a patient suffering from arterial hypertension, occurring with dyslipidemia, hyperuricemia, microalbuminuria. High antihypertensive activity of a fixed combination of amlodipine + ramipril was shown. A literature review of the beneficial effect of amlodipine and lisinopril on the risk of stroke, as well as the beneficial effect of this combination of drugs on the course of chronic kidney disease developing in patients with arterial hypertension, is presented.

Key words: arterial hypertension, stroke, stroke prevention, antihypertensive therapy, single-pill combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, ramipril.

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее частой причиной развития инсульта в России. По количеству инсультов на 100 тысяч человек Россия занимает второе, а по смертности от инсульта – третье место в мире [1]. Ежегодно в стране регистрируется более 450 тысяч новых случаев инсульта, при этом 200 тысяч больных (44,4%) ежегодно умирают [2]. При этом имеется прямая связь между уровнем систолического артериального давления (АД) и развитием инсульта [3]. В свою очередь, эффективная антигипертензивная терапия (АГТ) снижает риск развития инсульта. Известно, что снижение систолического АД даже на 2 мм рт. ст. уменьшает риск фатального инсульта на 10% [4]. Среди используемых антигипертензивных препаратов (АГП) наиболее выраженным профилактическим действием в плане снижения риска коронарных и цереброваскулярных осложнений обладают антагонисты кальция и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5].

В 2018 году был опубликован новый пересмотр европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, а в 2019 году – новая редакция российских клинических рекомендаций по АГ [6, 7]. В обоих документах постулируется

необходимость начала проведения АГТ большинству пациентов с назначения комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем в виде фиксированных комбинаций (ФК), принцип применения которых теперь именуется экспертами как «стратегия одной таблетки». Помимо этого, в рассматриваемых рекомендациях [6, 7] особый акцент сделан на приверженность пациентов к лечению. В частности, подчеркивается, что низкая приверженность больного к АГП в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляет собой наиболее частую причину отсутствия должного контроля АД. Доказано, что плохая приверженность к АГТ тесно ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [6]. Существуют различные тактики повышения приверженности к АГП, одной из которых является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки неприверженность к терапии встречается приблизительно в 10% случаев, при назначении двух таблеток этот показатель увеличивается до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности наблюдается в ситуации, если пациент получает пять и более таблеток [6]. С учетом

Таблица 1
Биохимический анализ крови пациента Г., 62 лет

Показатель	Значение	Норма
Креатинкиназа, ед./л	154,0	У мужчин: до 171
Креатинкиназа-MB, ед./л	12,4	До 24
АСТ ед./л	22,0	У мужчин: до 35
АЛТ, ед./л	18,2	У мужчин: до 45
ЩФ, ед./л	56,0	30–120
ГГТ, ед./л	34,5	У мужчин: до 55
ЛДГ, ед./л	168,5	250
Общий белок, г/л	79,2	66–87
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3	5,0–21
Мочевая кислота, мкмоль/л	566,2	У мужчин: 208–428
Мочевина, ммоль/л	6,2	2,8–8,0
Креатинин, мкмоль/л	117,1	У мужчин: 70–120
Глюкоза, ммоль/л	7,86	3,9–6,1
Гликированный гемоглобин, %	7,1	До 7,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,06	До 6,2
Триглицериды, ммоль/л	3,85	До 2,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,12	0,9–2,0
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,57	До 3,3
Калий, ммоль/л	4,38	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	138,8	136–145
C-реактивный белок, мг/л	1,4	До 5

вышеизложенного, создание ФК АГП служит эффективным методом повышения приверженности больных к АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности инсульта, и уменьшить показатели смертности населения.

Другим преимуществом ФК, по сравнению с использованием свободных комбинаций, является, как правило, изначальная рациональность сочетания АГП в составе одной таблетки, позволяющая в наибольшей степени повысить эффективность достижения и поддержания целевого уровня АД, а также уменьшить количество потенциальных нежелательных лекарственных реакций и уровень неблагоприятного межлекарственного взаимодействия [8].

Приводим собственное наблюдение, иллюстрирующее высокую антигипертензивную эффективность ФК АГП «амлодипин + рамиприл» (препарат Эгипрес, Egis, Венгрия) у пациента с АГ, дислипидемией, гиперурикемией и нарушением функции почек, что позволяет рассматривать ее как комбинацию первого выбора для профилактики инсульта.

Клинический случай

Пациент Г., 62 лет, работник железнодорожного транспорта.

Жалобы на момент обращения на головные боли давящего характера преимущественно в вечернее время. При самостоятельном измерении АД в момент возникновения головной боли отмечается повышения АД до 160–170 / 90–95 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. На протяжении последних 5 лет отмечает возникновение головной боли при повышении АД при эпизодических самостоятельных его измерениях. Не обследовался, поэтому регулярной АГТ не получал. Эпизодически при повышении АД самостоятельно

принимал каптоприл по 25 мг. Со слов пациента, существенного эффекта от данного лечения не наблюдал, сохранялись повышенные цифры АД. Ухудшение самочувствия возникло в течение месяца до поступления в больницу, когда стали появляться сильные давящие, иногда пульсирующие головные боли после физического переутомления, а также после психоэмоциональных нагрузок, снизилась способность к концентрации внимания. При самостоятельном измерении АД в утренние и вечерние часы составляло около 160–170 / 90–95 мм рт. ст., пульс – 60–64 уд./мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом – операция аппендэктомии по поводу острого аппендицита. Женат, имеет двух взрослых детей. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит в течение 20 лет по 10–15 сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, работает монтером путей. Наследственность не отягощена.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Рост – 167 см, вес – 84 кг. Индекс массы тела – 29,3 кг/м², окружность талии – 96 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Частота дыханий – 17 ед./мин. При перкуссии – над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Пульс – 62 уд./мин., ритмичный. АД на правой руке в положении сидя – 164/92 мм рт. ст. АД на левой руке в положении сидя – 166/94 мм рт. ст. Левая граница относительной тупости сердца – на уровне левой срединно-ключичной линии в пятом межреберье, правая – по правому краю грудины, верхняя – на уровне III ребра. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови – без особенностей. Общий анализ мочи – без особенностей. Биохимический анализ крови: см. табл. 1. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI – 57 мл/мин./1,73м². Электрокардиограмма пациента представлена на рис. 1. Ритм – синусовый с ЧСС 54 уд./мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Интервал P–Q равен 0,164 (норма: 0,12–0,20). Интервал QRS равен 0,106 (норма: до 0,11). Интервал QTк равен 0,472. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле CKD-EPI, составляла 57 мл/мин./1,73м², что соответствует стадии IIIа хронической болезни почек (ХБП).

Эхокардиография (рис. 2 и 3). Рост – 167 см, масса тела – 84 кг. Площадь поверхности тела – 1,93 м² (Du Bois). Режимы: 2D, М, доплер (импульсный, постоянный, цветовой, тканевый). Морфологические и гемодинамические параметры: аорта – корень 3,6 см, стенки уплотнены; аортальный клапан трехстворчатый, створки уплотнены. Сепарация АК – 2,1 см, PG_{max} на АК – 9,1 мм рт. ст., V_{ВТЛЖ} – N м/с. Аортальная регургитация не выявлена. Левое предсердие – 3,7 см, объем – 57 мл; индекс объема ЛП – 29,5 мл/м². Правое предсердие: 5,1 × 3,4 см. Левый желудочек: КДР – 5,0 см, КДО – 145 мл, КСО – 54 мл,



Рисунок 1. ЭКГ пациента Г., 62 лет, при поступлении.

УО – 91 мл, ФВ – 63 % (mod. Simpson). Толщина миокарда ЛЖ: ТМЖП – 1,5 см, ТЗСЛЖ – 1,3 см; иММЛЖ (ASE) – 153,0 г/м², ИОТ – 0,52. Зоны нарушения локальной сократимости не выявлены. Правый желудочек: передне-задний размер – 3,5 см, стенка правого желудочка – 0,47 см. Митральный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе PG_{max} на МК – N мм рт. ст. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе. PG_{max} на ТК – N мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация I степени, систолическое давление в ЛА – 24 мм рт. ст. Легочная артерия не расширена, PG_{max} на ЛА – N мм рт. ст. Легочная регургитация 0-й степени. Диастолическая функция ЛЖ: дисфункция I стадии. Диаметр нижней полой вены – 1,7 см, индекс коллабироваия – более 50 %. Перикард без особенностей.

Заключение. Полости сердца не расширены. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ – 63 %). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Диастолическая дисфункция ЛЖ I стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (СДЛА – 24 мм рт. ст.)

На рис. 4 представлены результаты триплексного сканирования сонных артерий. Выявлена атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет внутренней сонной артерии на 46 %.

Результаты суточного мониторингирования АД до лечения представлены на рис. 5.

Заключение. Днем: среднеинтегральное САД – 130,1 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 88,4 мм рт. ст.; макс. САД – 174 мм рт. ст. в 19:18; макс. ДАД – 109 мм рт. ст. в 19:23; САД – 104 мм рт. ст. в 12:23; ДАД – 72 мм рт. ст. в 14:55; вариабельность САД повышена (норма: меньше 15,5); вариабельность ДАД в норме (норма: меньше 13,3); нагрузка давлением САД повышена на 24,5 % (норма: меньше 20); нагрузка давлением ДАД повышена на 52,7 % (норма: меньше 15).

Ночью: среднеинтегральное САД – 119,7 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 76,6 мм рт. ст.; макс. САД – 160 мм рт. ст. в 22:37; макс. ДАД – 91 мм рт. ст. в 22:37; САД – 107 мм рт. ст. в 03:25; ДАД – 59 мм рт. ст. в 23:13;

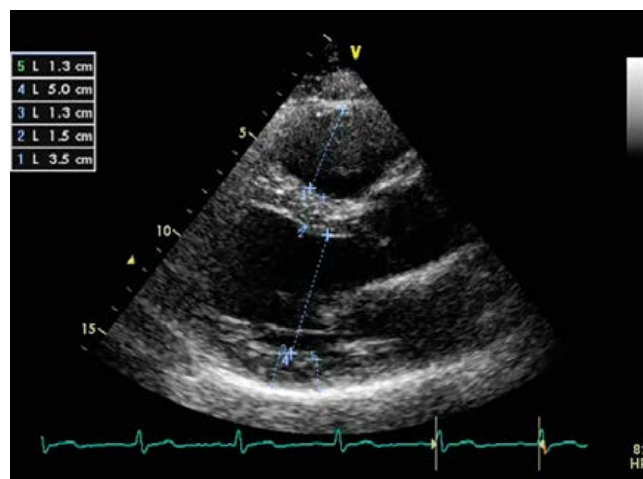


Рисунок 2. Эхокардиограмма пациента Г., 62 лет. Парастеральная позиция, длинная ось левого желудочка. Измерены передне-задний размер правого желудочка (1L), толщина межжелудочковой перегородки (2L), задней стенки левого желудочка (3L и 5L) и конечно-диастолический размер левого желудочка (4L).

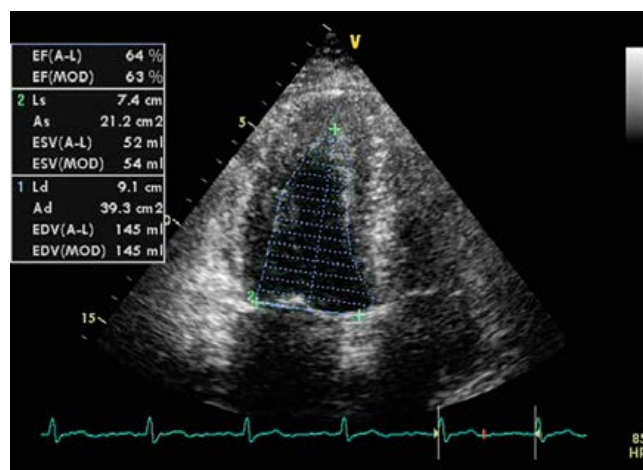


Рисунок 3. Эхокардиограмма пациента Г., 62 лет. Апикальный доступ, четырехкамерная позиция, фракция выброса левого желудочка.

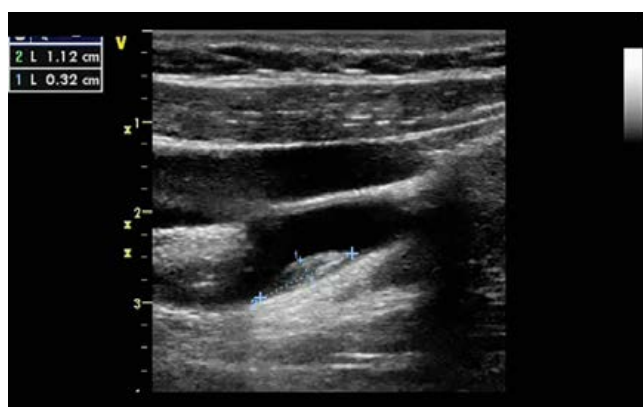


Рисунок 4. Результаты триплексного сканирования экстракраниальных артерий пациента Г., 62 лет. Атеросклеротическая бляшка в области каротидной бифуркации слева.

вариабельность САД повышена (норма: меньше 14,8); вариабельность ДАД в норме (норма: меньше 11,3); нагрузка давлением САД повышена на 41,7 % (норма: меньше 10). Нагрузка давлением ДАД повышена на 76,9 % (норма: меньше 10); суточный индекс – недостаточное снижение АД ночью – non-dipper.

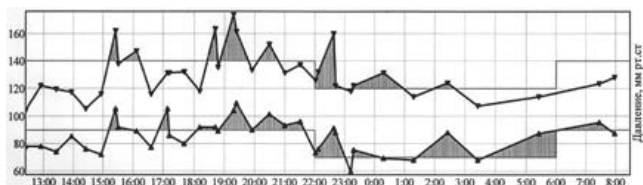


Рисунок 5. Результаты суточного мониторинга АД пациента Г., 62 лет, до лечения.

Состояние пациента расценено как гипертоническая болезнь II стадии (поражение органов мишеней – гипертрофия левого желудочка [ГЛЖ] и поражение почек), 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3 (высокий). Кроме того, обращает на себя внимание наличие у пациента сопутствующей дислипидемии, гиперурикемии и наличие хронической болезни почек стадии IIIa, которая развилась на фоне гипертонической болезни. Согласно европейским и отечественным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии [2, 6], пациенту в качестве стартовой терапии назначена двухкомпонентная комбинированная терапия. Выбрана ФК амлодипина с рамиприлом в дозе 5 и 10 мг соответственно. Пациент получал препарат Эгипрес (амлодипина 5 мг + рамиприла 10 мг, Egis, Венгрия).

Выбор комбинации был обусловлен наличием у каждого из компонентов высокой антигипертензивной эффективности, наличием кардиопротективных эффектов (регресс ГЛЖ), нефропротективного эффекта рамиприла, в том числе и при недиабетической нефропатии, данных доказательной медицины о снижении сердечно-сосудистого риска, в том числе риска инсульта, как на фоне лечения рамиприлом, так и на фоне терапии амлодипином. Также учитывали данные доказательной медицины о влиянии гиперурикемии на сердечно-сосудистый риск и наличие у ФК «амлодипин + рамиприл» способности снижать уровень мочевой кислоты согласно результатам ее исследования.

Кроме антигипертензивной терапии, пациенту был назначен розувастатин в дозе 10 мг раз в сутки. Лечение в стационаре продолжалось в течение 2 недель. На фоне лечения отмечалось улучшение самочувствия пациента: исчезли головные боли, прекратилось головокружение. Это было связано со снижением артериального давления до целевого уровня. При разовом измерении АД в условиях кардиологического отделения отмечалось ежедневное снижение уровня систолического АД в первые дни лечения на 6–8 мм рт. ст. с достижением целевого уровня АД на 10–14-й день лечения. Повторное суточное мониторирование АД, выполненное через 12 дней от начала лечения, выявило его снижение до целевых цифр (рис. 6).

Основные результаты мониторинга АД. Дневные часы (07:00–23:00): среднеинтегральное САД – 126,7 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 82,1 мм рт. ст.; наибольшее САД – 138,0 мм рт. ст.; наибольшее ДАД – 94,0 мм рт. ст.; наименьшее САД – 106,0 мм рт. ст.; наименьшее ДАД – 66,0 мм рт. ст.

Ночные часы (23:00–07:00): среднеинтегральное САД – 118,3 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 73,9 мм рт. ст.; наибольшее САД – 127,0 мм рт. ст.; наибольшее ДАД – 85,0 мм рт. ст.; наименьшее САД – 118,0 мм рт. ст.; наименьшее ДАД – 66,0, мм рт. ст.

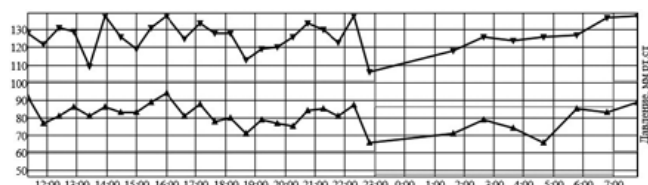


Рисунок 6. Результаты суточного мониторинга АД пациента Г., 62 лет, на фоне лечения ФК «амлодипин + рамиприл».

Результаты суточного мониторинга АД до и на фоне лечения представлены также в табл. 2.

Повторное исследование уровня креатинина выявило его снижение до 107,4 мкмоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI, увеличилась и составила 63 мл/мин./1,73 м².

В течение периода лечения в стационаре наблюдалась хорошая переносимость назначенной ФК. Побочных явлений не отмечено. Пациенту было рекомендовано продолжить прием ФК «амлодипин + рамиприл» и розувастатина в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Согласно новым рекомендациям по АГ [6, 7], в отсутствии особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор РААС (ИАПФ или блокатор рецептора ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком. В последние годы благодаря результатам исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [9] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [10] ФК ИАПФ и АК широко применяются в клинической практике. Так, в исследовании ASCOT-BPLA [9] применение амлодипина ± ИАПФ сопровождалось статистически значимым снижением риска развития инсульта по сравнению с лечением атенололом ± тиазидным диуретиком (отношение рисков [ОР] = 0,77; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,66–0,89; $p = 0,0003$). В свою очередь, в исследовании HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было показано, что применение ИАПФ рамиприла снижает риск развития инсульта на 32% ($p < 0,001$), в том числе ишемического инсульта – на 36%, геморрагического – на 26%, фатального инсульта – на 61% и нефатального инсульта – на 24%. [11]. При этом смерть от всех причин снижалась на 26% ($p < 0,001$) [11]. Таким образом, представляется, что комбинация амлодипина с рамиприлом является высокоэффективной не только для предупреждения развития инсульта, но и для снижения сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, в исследовании J. Tomcsany с соавт. [12] было показано, что комбинированное назначение амлодипина с рамиприлом сопровождалось дополнительными позитивными эффектами: улучшались показатели липидного обмена, увеличивалась СКФ. У описываемого нами пациента также произошло увеличение СКФ. В последние годы появились работы, указывающие на тесную связь наличия ХБП с развитием неврологических расстройств, в том числе инсульта [13, 14]. В этой связи при выборе антигипертензивной терапии очень

важно учитывать влияние антигипертензивных препаратов на СКФ и микроальбуминурию, поскольку это имеет значение не только для профилактики развития терминальных стадий ХБП, но и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта [6, 7]. Безусловно, рамиприл обладает выраженными нефропротективными свойствами. Так, по данным исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) [15], у пациентов с недиабетической нефропатией терапия рамиприлом сопровождалась не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и приводила к статистически значимому снижению протеинурии на 13%, тогда как в группе контроля протеинурия повысилась на 15%. При этом у пациентов с недиабетической нефропатией и протеинурией в группе рамиприла на 30% реже наблюдалось прогрессирование ХБП [15].

У нашего пациента выявлена значительная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 1,5 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,3 см; индекс массы миокарда левого желудочка – 153,0 г/м²). По данным P. Verdecchia *et al.* [16], у пациентов с эссенциальной АГ без исходных цереброваскулярных нарушений наличие ГЛЖ ассоциируется с повышением риска инсульта и ТИА вне зависимости от величины АД и наличия других факторов риска ($p < 0,001$ для обоих видов ишемических цереброваскулярных событий). По данным исследования LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) [17], при одинаковом снижении АД в двух группах лечения (пациенты получали β -блокатор атенолол или блокатор РААС), частота инсульта была на 25,8% ниже ($p = 0,0006$) в группе больных, получавших лечение блокатором РААС, чем в группе лечения атенололом, при сопоставимом снижении уровня АД. При этом у пациентов, получавших лечение блокатором РААС, ГЛЖ уменьшилась относительно исходной в существенно большей степени, чем у пациентов, получавших атенолол (соответственно на 10,2 и 4,4%; $p < 0,0001$) [17]. Установлено, что среди основных классов антигипертензивных препаратов в наибольшей степени уменьшают массу миокарда левого желудочка ИАПФ блокаторы рецепторов к ангиотензину II и АК [18]. Каждый из составных компонентов выбранной нами ФК Эгипресс (рамиприл и амлодипин) способен вызывать регресс ГЛЖ. В исследовании RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation study) [19] было показано, что на фоне лечения рамиприлом иММЛЖ снижался статистически значимо больше, чем на фоне лечения атенололом ($p < 0,001$) [19]. Аналогичное влияние на массу миокарда левого желудочка выявлено и у амлодипина (исследование TOMHS – Treatment of Mild Hypertension Study) [20].

У нашего больного выявлена атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет в области каротидной бифуркации на 46%. Известно, что применение некоторых антигипертензивных препаратов способно замедлить прогрессирование атеросклероза. Рамиприл обладает доказанным антиатерогенным действием. Так, в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) [21], в котором с помощью ультразвукового исследования сонных артерий оценивали прогрессирование каротидного атеросклероза,

Таблица 2
Результаты суточного мониторингирования АД пациента Г., 62 лет, до и на фоне лечения ФК «амлодипин 5 мг + рамиприл 10 мг»

Показатель	До лечения, мм рт. ст.	На фоне лечения, мм рт. ст.
Дневные часы (07:00–23:00)		
Среднеинтегральное САД	130,1	126,7
Среднеинтегральное ДАД	88,4	82,1
Максимальное САД	174,3	138,0
Максимальное ДАД	109,6	94,0
Минимальное САД	104,1	106,0
Минимальное ДАД	72,3	66,3
Ночные часы (23:00–07:00)		
Среднеинтегральное САД	121,7	118,3
Среднеинтегральное ДАД	76,6	73,9
Максимальное САД	160,1	127,0
Максимальное ДАД	91,0	85,0
Минимальное САД	119,0	117,0
Минимальное ДАД	78,2	66,0

обнаружено, что средняя скорость увеличения максимальной толщины интимы-медии сонной артерии в группе рамиприла была значительно меньше, чем в группе плацебо (соответственно 0,0137 и 0,0217 мм в год; $p = 0,033$). Схожее антиатерогенное действие обнаружено и у амлодипина. Так, в исследовании PREVENT (The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [22], в ходе которого оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) на фоне назначения амлодипина или плацебо, отмечено, что в группе амлодипина наблюдалось даже некоторое уменьшение толщины комплекса интима-медиа (на 0,046 мм), а в группе плацебо выявлено существенное ее увеличение (на 0,011 мм) [22]. В настоящее время доказана корреляция толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с риском развития инсульта и инфаркта миокарда [23].

В европейской рекомендации по диагностике и лечению гипертонии 2018 года [9] повышенный уровень мочевой кислоты впервые включен в факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ, в том числе и инсульта. Взаимосвязь уровня мочевой кислоты с риском инсульта выявлена в ряде исследований, в частности SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program) [24], у пожилых больных с изолированной систолической АГ, а также с сахарным диабетом [25]. В исследовании CORD (Comparing recommended doses of angiotensin receptor blockers and ACE inhibitors) [26] изучалось влияние рамиприла и лозартана на уровень мочевой кислоты. Лечение рамиприлом сопровождалось даже более выраженным снижением уровня мочевой кислоты, чем лечение лозартаном (соответственно $324,8 \pm 81,4$ до $318,9 \pm 79,9$ ммоль/л; $p < 0,001$).

Безусловно, крайне важной для снижения риска инсульта является высокая антигипертензивная эффективность выбранных схем фармакотерапии, обеспечивающих достижение целевого уровня АД (у нашего пациента, согласно действующим рекомендациям, он должен составлять 130–139 / 70–79 мм рт. ст. [6, 7]. На фоне лечения ФК Эгипресс у нашего пациента достигнуты целевые уровни

АД по рутинному измерению и отмечена нормализация среднедневного и средненочного САД и ДАД согласно результатам суточного мониторинга АД. Высокая антигипертензивная эффективность ФК Эгипрес выявлена, в частности, в крупном открытом многоцентровом проспективном исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) [12]. В исследовании приняли участие 6423 больных (55 % мужчин, 45 % женщин; средний возраст – 64,2 ± 10,1 года, средняя продолжительность АГ – 12,7 ± 8,4 года; сопутствующая ГЛЖ выявлена в 32,5 % случаев). На фоне приема ФК рамирилла и амлодипина отмечалось статистически значимое снижение как систолического (с 157,3 ± 9,7 до 130,9 ± 8,8 мм рт. ст.; $p < 0,05$), так и диастолического (с 91,2 ± 5,3 до 79,4 ± 8,3 мм рт. ст.; $p < 0,05$) АД.

Среди 6423 больных в исследовании RAMONA у 194 пациентов была сопутствующая ХБП. И в этой подгруппе больных зафиксировано выраженное антигипертензивное действие ФК рамирилла и амлодипина. Так, антигипертензивная эффективность данной ФК не отличалась от таковой в общей выборке – целевые уровни АД за 4 месяца были достигнуты у 52,1 % больных. В этой подгруппе систолическое АД снизилось с 158,04 ± 9,97 до 130,40 ± 7,65 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а диастолическое – с 90,46 ± 8,30 до 78,59 ± 5,75 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При этом отмечалось статистически значимое улучшение почечной функции на фоне лечения, оцениваемое по расчетной СКФ: с 46,30 ± 1,49 до 49,00 ± 19,58 мл/мин./1,73 м² ($p < 0,05$).

В 2020 году вышли новые рекомендации, одобренные Минздравом России по лечению артериальной гипертензии [28]. В них особо подчеркивается, что назначение фиксированных комбинаций блокатора кальциевых каналов и иАПФ в качестве терапии первой линии показано пациентам с неосложненной АГ, АГ с любым поражением органов-мишеней, пациентам с цереброваскулярной болезнью, больным с сахарным диабетом, хронической болезнью почек и заболеваниями периферических артерий уже со 150/90 мм рт. ст. [28]. Этим требованиям, безусловно, отвечает фиксированная комбинация «амлодипин + рамирил» (препарат Эгипрес).

Нам представляется, что приведенный случай лечения пациента наглядно иллюстрирует высокую антигипертензивную активность фиксированной комбинации «амлодипин + рамирил» (Эгипрес), ее безопасность и благоприятное влияние на функцию почек. Ее дополнительные кардио-, нефро- и ангиопротективные свойства также хорошо известны. Следовательно, ФК «амлодипин + рамирил» может рассматриваться в качестве комбинации первого выбора для лечения АГ и профилактики инсульта у широкого круга пациентов.

Список литературы

1. В. И. Скворцова, И. М. Шестова, Е. П. Кокорина и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2018, 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1.

Для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамирил» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020; (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (1): 4–9.
3. Hoy WE, Hughson M. D., Bertram J. F. et al. Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure / *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2557–2564.
4. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. *BMJ*. 2009 May 19; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; ESC Scientific Document Group. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russ.) [Чазова 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].
8. С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледеява, В. В. Цома и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекция и метаболические нарушения с помощью фиксированной комбинации пириндопила и индапамид у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2016, 56: 3.
9. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)67185–1.
10. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
11. HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Peter Sleight. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
12. Tomcsany J., et al. RAMONA study. Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013; 17 (2): 49–96.
13. Arnold J., Sims D and Ferro C. J. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin*. 2016; 9: 29–38. DOI: 10.1093/cjkj/sfv136.
14. Синюхин Б. Н., Рабинович Э. З., Соколов М. А., Сивков А. В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017, № 2, с. 92–101.
15. Ramipril Efficacy in Nephropathy Study (REIN study). P. Ruggenenti, et al. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
16. Verdecchia P, Porcellati C, Rebollo G, et al. Left Ventricular Hypertrophy as an Independent Predictor of Acute Cerebrovascular Events in Essential Hypertension. *(Circulation)* 2001; 104: 2039–2044.
17. LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study). Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol / *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
18. Klingbeil AU, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–46.
19. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, dal Palu C, et al. on behalf of the RACE Study Group: ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular hypertrophy in hypertension: results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–1334.
20. Elmer P. J., Grimm R. Jr, Laing B., Grandits G., Svendsen K., Van Heel N., Betz E., Raines J., Link M., Stamler J., et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med*. 1995 Jul; 24 (4): 378–88.
21. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). Lonn E. M., Yusuf S., Dzavik V., Doris C. I., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W. A., Teo K. K. от исследователей SECURE. *Circulation* 2001; 103: 919–925.
22. PREVENT Study. Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators*. *Circulation*, 2000; 102: 1503–1510.
23. О. В. Гайсенко, С. Ю. Марцевич. Толщина интима-медиа – предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. *Клиницист*, № 4, 2011, с. 5–9.
24. Franse LV, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149–54.
25. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–9.
26. J. Spinar, J. Vitovec, M. Soucek, L. Dusek, T. Pavlik for CORD Study. Masarik University, Medical Faculty, Brno, the Czech Republic) Comparing recommended doses of angiotensin receptor blockers and ACE inhibitors (CORD Study). *Vnitř Lek.*, 2009, May; 55 (5): 481–488.
27. Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
28. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых МКБ 10: I10/I11/I12/I13/I15. Год утверждения (частота пересмотра): 2020 ID: KP62. Проффессиональные ассоциации. Российское кардиологическое общество. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ.

For citation: Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alphabet*. 2020; (7): 5–10 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>



Клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами

Б. Ю. Кузьмичев, аспирант¹

Т. В. Прокофьева, к.м.н., доцент¹

О. С. Полунина, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Е. А. Полунина, к.м.н., доцент¹

К. Ю. Кузьмичев, аспирант¹

Е. А. Липницкая, к.м.н., ассистент²

¹Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, ²кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Clinical and functional correlations in patients with myocardial infarction on background of chronic obstructive pulmonary disease with various phenotypes

B. Yu. Kuzmichev, T. V. Prokofieva, O. S. Polunina, E. A. Polunina, K. Yu. Kuzmichyov, E. A. Lipnitskaya

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

Цель. Выявить клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами. **Материалы и методы.** Было обследовано 188 человек, из которых были сформированы следующие группы наблюдения: контрольная (50 человек), I группа – 50 пациентов с ИМ, II группа – 25 пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, III группа – 20 пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, IV группа – 22 пациента с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом и V группа – 21 пациент с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой. Клиническое обследование включало оценку жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография на аппарате SP-100 Schiller (Швейцария). Эхокардиография проводилась на эхо-сканере Acuson-Sequoia 512 (Siemens). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 12.0 (Stat Soft). **Результаты.** Наибольшая частота встречаемости таких симптомов, как ангинозная боль, тошнота или рвота, утомляемость, тахикардия, кашель с мокротой, была отмечена среди пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. В этой же группе пациентов уровень систолического артериального давления в легочной артерии и фракция выброса левого желудочка были наиболее низкими. **Заключение.** Бронхитический фенотип ХОБЛ у больных ИМ является наиболее прогностически неблагоприятным. Он ассоциирован с выраженностью клинических проявлений, с признаками легочной гипертензии и дисфункции левых отделов сердца. Это делает необходимым учет фенотипов ХОБЛ при оказании помощи больным ИМ на фоне ХОБЛ и выделение бронхитического фенотипа как критерия неблагоприятного прогноза ИМ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, кардиопульмональная коморбидность, фенотипы хронической обструктивной болезни легких.

Summary

Objective. To identify clinical and functional correlations in patients with myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease with various phenotypes. **Materials and methods.** 188 patients were examined, from which the following groups were formed: control group – 50 patients, group 1–50 patients with myocardial infarction (MI), group 2–25 patients with MI against the background of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with emphysematous phenotype, group 3–20 patients with MI + COPD with chronic bronchitis phenotype, group 4–22 patients with MI + COPD with mixed phenotype and group 5–21 patients with MI + COPD with the phenotype with eosinophilia and bronchial asthma. Clinical examination of patients included assessment of complaints, medical history and history of life. Spirography on apparatus SP-100 Schiller (Switzerland) was used for the assessment of respiratory function. Echocardiography was performed on Acuson-Sequoia 512 echo scanner (Siemens). Statistical analyses were performed using Statistica 12.0 (Stat Soft). **Results.** The highest frequency of symptoms such as chest pain, nausea/vomiting, fatigue, tachycardia, cough with sputum was observed among patients with MI + COPD with chronic bronchitis phenotype. In this group of patients, the level of systolic blood pressure in the pulmonary artery and the left ventricular ejection fraction were the lowest. **Conclusion.** Chronic bronchitis phenotype of COPD in patients with MI is the most prognostically unfavorable. It is associated with the severity of clinical manifestations, with signs of pulmonary hypertension and dysfunction of the left heart, that makes necessary to take into account the phenotypes of COPD in the care of patients with MI against the background of COPD and the allocation of chronic bronchitis phenotype as a criterion for an unfavorable prognosis of MI.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, cardiopulmonary comorbidity, the phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.

Введение

В последнее время проблема коморбидности инфаркта миокарда (ИМ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) привлекает все большее внимание клиницистов и исследователей [1, 2, 3, 7, 8]. Это обусловлено широкой распространенностью кардиореспираторной коморбидности, большой частотой

встречаемости осложнений, увеличением числа стационарных койко-дней, а также возникновением сложностей в постановке диагноза и ведении коморбидных пациентов [4, 10].

В связи с невозможностью полностью описать клинические особенности пациентов с ХОБЛ стало актуальным фенотипирование данной патологии. Выделяют более пяти

фенотипов ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный, с эозинофилией и бронхиальной астмой, с частыми обострениями и др. [9]. Вопрос наличия взаимосвязей между клиническими проявлениями ИМ на фоне ХОБЛ и функциональными показателями активно обсуждается, но полученные результаты противоречивы. Например, в Trial показано,

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда
на фоне хронической обструктивной болезни легких различных фенотипов

Показатель / группа	Инфаркт миокарда + ХОБЛ с различными фенотипами			
	Эмфизематозный, n = 25	Бронхитический, n = 20	Смешанный, n = 22	С эозинофилией и бронхиальной астмой, n = 21
Ангинозная боль, n (%)	15 (60)	20 (100) $\chi^2 = 1,27$; df = 1; $p_1 = 0,259$	17 (77,3) $\chi^2 = 0,30$; df = 1; $p_1 = 0,582$; $\chi^2 = 0,33$; df = 1; $p_2 = 0,568$	10 (47,6) $\chi^2 = 0,21$; df = 1; $p_1 = 0,647$; $\chi^2 = 2,25$; df = 1; $p_2 = 0,133$; $\chi^2 = 0,94$; df = 1; $p_3 = 0,333$
Одышка, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_3 = 0,999$
Тошнота или рвота, n (%)	17 (68)	18 (90) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; $p_1 = 0,535$	17 (77,3) $\chi^2 = 0,08$; df = 1; $p_1 = 0,777$; $\chi^2 = 0,11$; df = 1; $p_2 = 0,739$	11 (52,4) $\chi^2 = 0,29$; df = 1; $p_1 = 0,592$; $\chi^2 = 1,21$; df = 1; $p_2 = 0,272$; $\chi^2 = 0,62$; df = 1; $p_3 = 0,429$
Утомляемость, n (%)	20 (80)	20 (100) $\chi^2 = 0,26$; df = 1; $p_1 = 0,609$	20 (90,9) $\chi^2 = 0,09$; df = 1; $p_1 = 0,767$; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; $p_2 = 0,829$	14 (66,7) $\chi^2 = 0,16$; df = 1; $p_1 = 0,690$; $\chi^2 = 0,75$; df = 1; $p_2 = 0,386$; $\chi^2 = 0,45$; df = 1; $p_3 = 0,503$
Тахикардия, n (%)	18 (72)	19 (95) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; $p_1 = 0,533$	19 (86,4) $\chi^2 = 0,17$; df = 1; $p_1 = 0,679$; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; $p_2 = 0,832$	13 (61,9) $\chi^2 = 0,10$; df = 1; $p_1 = 0,747$; $\chi^2 = 0,81$; df = 1; $p_2 = 0,368$; $\chi^2 = 0,50$; df = 1; $p_3 = 0,480$
Кашель, n (%)	19 (76)	20 (100) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; $p_1 = 0,532$	20 (90,9) $\chi^2 = 0,17$; df = 1; $p_1 = 0,680$; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; $p_2 = 0,829$	13 (61,9) $\chi^2 = 0,19$; df = 1; $p_1 = 0,660$; $\chi^2 = 1,03$; df = 1; $p_2 = 0,310$; $\chi^2 = 0,67$; df = 1; $p_3 = 0,412$
Кашель с мокротой, n (%)	18 (72)	20 (100) $\chi^2 = 0,55$; df = 1; $p_1 = 0,457$	18 (81,9) $\chi^2 = 0,08$; df = 1; $p_1 = 0,773$; $\chi^2 = 0,20$; df = 1; $p_2 = 0,654$	14 (66,7) $\chi^2 = 0,03$; df = 1; $p_1 = 0,868$; $\chi^2 = 0,75$; df = 1; $p_2 = 0,386$; $\chi^2 = 0,19$; df = 1; $p_3 = 0,662$
Жесткое дыхание при аускультации легких, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_3 = 0,999$
Сухие хрипы в легких при аускультации, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_3 = 0,999$
Перкуторный коробочный звук, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,999$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_3 = 0,999$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по исследуемому признаку по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом; p_2 – уровень статистической значимости различий по исследуемому признаку по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом; p_3 – уровень статистической значимости различий по исследуемому признаку по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом.

что ОФВ₁ является независимым фактором риска смерти у больных ИМ на фоне ХОБЛ. В то же время в многочисленных исследованиях не обнаружено корреляции между ОФВ₁ и степенью выраженности одышки у пациентов с ХОБЛ. Следовательно, использование исключительно значений ОФВ₁ и выраженности одышки для прогноза данного заболевания нецелесообразно [6]. вышесказанное делает актуальным изучение взаимосвязей между клиническим течением ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами и лабораторно-инструментальными показателями.

Цель исследования: выявить клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами.

Материалы и методы исследования

Обследовано 188 человек, из которых сформированы следующие группы наблюдения: контроля (50 человек), I группа – 50 пациентов с ИМ, II группа – 25 пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, III группа – 20 пациентов с ИМ + ХОБЛ

с бронхитическим фенотипом, IV группа – 22 пациента с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом и V группа – 21 пациент с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой.

Критериями включения в основные группы являлись: наличие у пациентов документированного ИМ в первые 12 часов от развития клинических симптомов, возраст до 64 лет, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических рекомендаций «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» (2019).

У всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ развитие ИМ наблюдалось на фоне верифицированного диагноза ХОБЛ. Для установления диагноза и определения степени тяжести ХОБЛ использовали клинические рекомендации GOLD 2019 года пересмотра. На основании доминирующих в клинической картине симптомов ХОБЛ пациенты, включенные в исследование, были разделены на следующие фенотипы: эмфизематозный, бронхитический, смешанный, с эозинофилией и бронхиальной астмой.

Все больные подверглись комплексному клиническому обследованию, которое включало анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания и лабораторно-инструментальные методы. Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография на аппарате SP-100 Schiller (Швейцария). В качестве основного параметра механики внешнего дыхания использовался показатель $ОФВ_1$. Эхокардиография проводилась на эхо-сканере Acuson-Seguoia 512 (Siemens).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 12.0 (Stat Soft). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану [5-й; 95-й процентиля]. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования нами была предпринята попытка дать клиническую характеристику пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами. В качестве клинических показателей учитывались ангинозная боль, одышка, тошнота и рвота, утомляемость, тахикардия, кашель. Для каждой группы пациентов устанавливали частоту встречаемости симптомов и сопоставляли медианы.

Как видно из табл. 1, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом ангинозная боль встречалась в 20 случаях, что составило 100%, что было статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,259$), с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом

($p = 0,568$) и с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,133$). Между собой группы пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом и с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой также статистически значимо не различались по наличию ангинозной боли.

Одышка встречалась в 100% случаев у всех групп пациентов с ИМ + ХОБЛ с различными фенотипами, и статистических различий не было выявлено ни в одной из групп.

Тошнота или рвота встречались в группе пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в 18 случаях, что составило 90%, что было статистически незначимо выше по сравнению с группами пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,535$), с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p = 0,739$) и с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,272$).

В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом также была отмечена наибольшая встречаемость такого симптома, как утомляемость – в 20 случаях (100%), что было статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,609$), с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p = 0,829$) и с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,386$).

Тахикардия в группе пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом была у 19 пациентов, что составило 95%, что было статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,533$), с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p = 0,832$) и с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,368$).

Среди пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом кашель наблюдался у 20 пациентов, что составило 100%, что было статистически незначимо выше по сравнению с остальными группами, в частности с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,532$), с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p = 0,829$) и с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,310$).

Кашель с мокротой был отмечен у 20 пациентов с ИМ + ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что составило 100%, что было статистически незначимо выше как по сравнению с пациентами с ИМ + ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,457$), так и по сравнению с пациентами с ИМ + ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p = 0,654$) и с пациентами с ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой ($p = 0,386$).

Перкуторный коробочный звук, жесткое дыхание и сухие хрипы при аускультации легких встречались в 100% случаев у пациентов с ИМ + ХОБЛ со всеми фенотипами, и статистических различий по данному показателю между различными фенотипами выявлено не было.

При попытке определить взаимосвязь между фенотипами ХОБЛ у больных ИМ на фоне ХОБЛ и некоторыми лабораторно-инструментальными данными было установлено, что уровень холестерина у больных ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами не имел статистически значимых отличий по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ, где он составил 6,3 [4,7; 9,2] ммоль/л (табл. 2). Также не было обнаружено статистически значимых различий между подгруппами с различными фенотипами ХОБЛ между собой. Так, у больных ИМ с эмфизематозным типом ХОБЛ уровень холестерина составил 6,3 [4,7; 8,8] ммоль/л, с бронхитическим фенотипом – 6,9 [4,2; 8,4] ммоль/л, со смешанным фенотипом – 6,6 [5,7; 7,9] ммоль/л, с эозинофилией и бронхиальной астмой – 5,9 [4,7; 9,9] ммоль/л. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее высокий уровень холестерина определялся у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

$ОФВ_1$ в группе больных с ИМ без ХОБЛ составил $76,81 \pm 19,11\%$. Это было статистически значимо выше, чем у больных ХОБЛ, независимо от фенотипа заболевания. Примечательно, что наиболее низкие значения $ОФВ_1$ были выявлены в группах пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами, где они составили 48,2 [39,2; 66,5]%, 51,6 [41,3; 67,6]% и 55,3 [45,2; 71,1]% соответственно.

Систолическое артериальное давление в системе легочной артерии (САД ЛА) у больных ИМ без ХОБЛ составило

Таблица 2
Взаимосвязь между фенотипами ХОБЛ у больных ИМ на фоне ХОБЛ
и некоторыми лабораторно-инструментальными данными

Группы обследованных / показатели	Холестерин, ммоль/л	ОФВ1, %	САД ЛА, мм рт. ст.	ФВ ЛЖ, %
ИМ без ХОБЛ, n = 50	6,3 [4,7; 9,2]	76,8 [69,2; 82,1]	24,2 [17,2; 32,7]	56,4 [48,1; 63,7]
ИМ + ХОБЛ, эмфизематозный тип, n = 25	6,3 [4,7; 8,8]	48,2 [39,2; 66,5]**	33,5 [20,9; 41,4]*	48,5 [40,3; 61,1]*
ИМ + ХОБЛ, бронхитический тип, n = 20	6,9 [4,2; 9,4]	51,6 [41,3; 67,6]**	37,3 [24,8; 39,1]**	46,6 [37,5; 58,2]*
ИМ + ХОБЛ, смешанный тип, n = 22	6,6 [5,7; 7,9]	55,3 [45,2; 71,1]**	31,75 [24,5; 37,9]*	53,7 [43,9; 59,6]
ИМ + ХОБЛ с эозинофилией и бронхиальной астмой, n = 21	5,9 [4,7; 9,9]	69,2 [59,2; 77,1]*	28,5 [20,5; 33,1]	52,7 [46,3; 62,1]

Примечание: * – уровень статистической значимости различий по исследуемому признаку по сравнению с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ ($p < 0,05$); ** – уровень статистической значимости различий по исследуемому признаку по сравнению с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

24,2 [17,2; 32,7] мм рт. ст. У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ регистрировались более высокие цифры. Так, у больных ИМ с эмфизематозным типом ХОБЛ САД ЛА составило 33,5 [20,9; 41,4] мм рт. ст. ($p < 0,05$), с бронхитическим фенотипом – 37,3 [24,8; 39,1] мм рт. ст. ($p < 0,001$), со смешанным фенотипом – 31,75 [24,5; 37,9] мм рт. ст. ($p < 0,05$), с эозинофилией и бронхиальной астмой – 28,5 [20,5; 33,1] мм рт. ст. Во всех случаях полученные данные у больных с ИМ на фоне ХОБЛ были статистически ниже, чем у больных ИМ без ХОБЛ. Однако наиболее низкие значения регистрировались у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных ИМ без ХОБЛ составила 56,4 [48,1; 63,7]%. У больных ИМ на фоне ХОБЛ статистически значимые отличия данного показателя регистрировались только в группах с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами ХОБЛ, где ФВ ЛЖ составила 48,5 [40,3; 61,1]% и 46,6 [37,5; 58,2]% соответственно ($p < 0,05$). В группах больных ИМ со смешанным фенотипом и с эозинофилией и бронхиальной астмой ФВ ЛЖ составила 53,7 [43,9; 59,6]% и 52,7 [46,3; 62,1]% соответственно и не имела статистически значимых отличий от показателей у больных ИМ без ХОБЛ.

Заключение

При анализе клинических проявлений у больных ИМ на фоне ХОБЛ

с различными фенотипами было установлено, что ангинозная боль, тошнота, утомляемость, тахикардия и кашель наиболее выражены при бронхитическом фенотипе ХОБЛ.

При сопоставлении ряда клинико-лабораторных данных у больных ИМ с различными фенотипами ХОБЛ установлено, что наиболее высокий уровень холестерина определялся у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, хотя в целом уровень холестерина у больных ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами не имел статистически значимых отличий по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ.

Наиболее низкие значения ОФВ₁ были выявлены в группах пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами. Данные результаты согласуются с результатами исследования И. И. Павлюченко с соавт. (2017), выявившими наиболее выраженные сдвиги ряда показателей именно у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [9].

Уровень систолического артериального давления в легочной артерии и фракция выброса левого желудочка были наиболее низкими в группе больных ИМ с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, что аналогично данным, полученным Г. Л. Игнатовой с соавт. (2016) [5].

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что бронхитический фенотип ХОБЛ у больных ИМ является наиболее прогностически неблагоприятным.

Он ассоциирован с выраженностью клинических проявлений, которые можно расценить как проявление аутоинтоксикации продуктами нарушенного метаболизма, с более выраженной дислипидемией, признаками легочной гипертензии и дисфункции левых отделов сердца. Все это обосновывает целесообразность стратификации фенотипов ХОБЛ при оказании помощи больным ИМ на фоне ХОБЛ и выделения бронхитического фенотипа как критерия неблагоприятного прогноза в течении кардиальной патологии.

Список литературы

- Беккер К. Н., Мишланов В. Ю., Каткова А. В., Кошурникова Е. П., Сыромяникова Л. И. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. Вестник современной клинической медицины. 2019. Т. 12, № 1. С. 24–30.
- Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15, № 3. С. 69–73.
- Галимзянов Х. М., Уклистая Т. А., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Залякова А. В. Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца при сочетанной кардиореспираторной патологии. Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 12, № 1. www.asmedj.ru/archive/2018/1/structural-and-functional-changes-in-the-right-and-left-chambers-of-the-heart-in-combined-cardioresp/.
- Зафарики В. К., Намитовых А. М., Космачева Е. Д. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2014. Т. 15, № 6. С. 39–45.
- Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Родионова О. В., Гребнева И. В., Блинова Е. В., Пустовалова И. А., Дроздов И. В. Клинико-функциональные взаимосвязи легочной гипертензии и степени тяжести хронической обструктивной болезни легких. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. www.science-education.ru/ru/article/view?id=14348.
- Карнаушкина М. А., Федосенко С. В., Сазонов А. Э., Петров В. А., Ваколюк Р. М., Дворецкий Л. И., Огородова Л. М. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии. Архив внутренней медицины. 2016. № 4. С. 14–20.
- Кушникова И. П., Граудина В. Е. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и диагностика. Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1 (39). С. 8–13.
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018. № 1. С. 54–61.
- Павлюченко И. И., Коков Е. А., Кокова Л. Н., Охременко О. С. Влияние фенотипа заболевания на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень некоторых интерлейкинов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 38–41.
- Саморукова Е. И., Адашева Т. В., Задонченко В. С., Богатырева К. М., Ли В. В. Применение розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Том 6. № 17. 2018. С. 37–44.

Для цитирования: Кузьмичев Б. Ю., Прокофьева Т. В., Полунина О. С., Полунина Е. А., Кузьмичев К. Ю., Липницкая Е. А. Клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами. Медицинский алфавит. 2020; (7):11–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-11-14>

For citation: Kuzmichev B. Yu., Prokofieva T. V., Polunina O. S., Polunina E. A., Kuzmichyov K. Yu., Lipnitskaya E. A. Clinical and functional correlations in patients with myocardial infarction on background of chronic obstructive pulmonary disease with various phenotypes. Medical alphabet 2020; (7):11–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-11-14>



Милдронат. Синдром хронической усталости

А. В. Филиппова¹

А. П. Переверзев, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии²

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии²

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

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

Mildronate. Chronic fatigue syndrome

A. V. Filippova, A. P. Pereverzev, E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova

People's Friendship University of Russia, Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; Moscow, Russia

Резюме

Синдром хронической усталости (СХУ) – это состояние постоянной, ухудшающей качество жизни, усталости, длящееся более 6 месяцев, необъяснимое имеющимися у пациента патологическими состояниями. Распространенность СХУ в мире составляет приблизительно 2% населения (120–140 млн человек). Этиология СХУ неизвестна. Выдвинуто несколько теорий развития СХУ (иммунная, инфекционная, эндокринная, обменная, неврологическая, психиатрическая), однако ни одна из них не дает объяснения клиническим проявлениям СХУ в полной мере. Специфического лечения этого состояния нет. В данной статье представлен клинический случай пациентки В., 45 лет, с СХУ, у которой на фоне регулярных занятий физической культурой с врачом ЛФК, консультаций по вопросам гигиены сна, диетологических интервенций (ограничение употребления кофе и кофеинсодержащих продуктов, алкоголя, соли [менее 5 г в сутки]; увеличение потребления растительной пищи и продуктов, содержащих калий, кальций, магний), а также медикаментозного лечения препаратом Милдронат наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся повышением работоспособности, уменьшением чувства усталости, снижением суточной вариабельности АД и уменьшением ЧСС в покое.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, клинический случай, лечение, Милдронат.

Summary

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a state of constant, impairing quality of life, fatigue, lasting more than 6 months, inexplicable by any of coexisting patient's pathological conditions. The prevalence of CFS in the world is approximately 2% of the population (120–140 mln inhabitants of Earth). The etiology of CFS is unknown. Several theories of development of CFS have been proposed (immune, infectious, endocrine, metabolic, neurological, psychiatric), however, none of them fully explains the clinical manifestations of CFS. There is no specific treatment for this condition. This article presents the clinical case of a patient B 45 years old with CFS, who received treatment with regular physical exercises, diet (limiting consumption of coffee and caffeine-containing products, alcohol, salt intake to less than 5 g per day, an increase in the consumption of plant foods and products containing potassium, calcium, magnesium), as well as intake of Mildronat, a positive dynamics was observed, manifested by an increase in productivity at work, decrease in fatigue, a decrease in the daily variability of blood pressure and a decrease in heart rate at rest.

Key words: chronic fatigue syndrome, clinical case, treatment, Mildronate.

Введение

Синдром хронической усталости (СХУ) – это состояние постоянной, ухудшающей качество жизни усталости, длящееся более 6 месяцев, необъяснимое имеющимися у пациента патологическими состояниями [1, 2]. СХУ не является симуляцией болезни (умышленным симулированием симптомов), это не форма депрессии или ипохондрии, его считают реальным соматическим заболеванием, приводящим к профессиональной, социальной и индивидуальной дезадаптации пациентов [3]. Так, имеются данные, что люди с диагнозом СХУ в два раза чаще становятся безработными по сравнению со здоровыми лицами [4]. Экономические потери от снижения работоспособности вследствие СХУ в 2002 году в США оценивались в 9,1 млрд долларов в год [5]. Помимо экономических трудностей, люди с данным синдромом чаще, чем здоровые лица,

отмечают субъективные функциональные нарушения со стороны различных органов и систем [4].

Распространенность

Распространенность СХУ в мире составляет приблизительно 2% населения (120–140 млн человек) [3]. В США, по данным С. Bierl и соавт. [6], около 2 млн жителей страдают СХУ [6]. Среди населения Москвы распространенность СХУ составляет около 3,7% [7–11], при этом 18,5% пациентов находятся в группе высокого риска развития заболевания [7–11]. Однако полученные данные могут не отражать истинных масштабов проблемы в Российской Федерации, так как большинство больных СХУ являются нетрудоспособными. Наиболее часто данное состояние встречается у лиц старше 40 лет и женщин – в два (по другим данным, в четыре [12–15] раза) чаще, чем у мужчин [6, 14]. При этом не установлено взаимосвязи между

расовой принадлежностью пациента или уровнем его образования и риском развития СХУ [6, 14].

Этиология

Этиология СХУ неизвестна [3]. Выдвинуто несколько теорий развития СХУ (иммунная, инфекционная, эндокринная, обменная, неврологическая, психиатрическая), однако ни одна из них не дает объяснения клиническим проявлениям СХУ в полной мере. Ни вирус Эпштейна-Барр, ни болезнь Лайма, ни кандидоз, ни цитомегаловирус не являются причиной СХУ [3]. Аллергические маркеры также не выявлены. Имеются данные о незначительных иммунологических отклонениях у пациентов с СХУ, таких как низкие уровни IgG, аномальный IgG, снижение пролиферации лимфоцитов, низкий уровень γ -интерферона в ответ на действие митогенов, сниженная цитотоксическая активность естественных

клеток-киллеров, однако ничего из предложенного не обеспечивает должной чувствительности и специфичности, чтобы считаться диагностическим маркером СХУ. Тем не менее такие изменения свидетельствуют о том, что данный синдром является скорее соматическим, чем психологическим патологическим состоянием. У родственников пациентов с СХУ наблюдается повышенный риск развития СХУ, что предполагает наличие генетического компонента либо общей подверженности воздействию факторов риска его развития [2, 3].

Также выдвинуто предположение о том, что данное заболевание является полиэтиологичным и развивается вследствие совокупности проявлений патологии со стороны различных органов и систем [16]. Нередко пациенты с СХУ в течение нескольких лет интенсивно обследуются у различных специалистов, получают разнообразное медикаментозное лечение, которое не дает какого-либо клинически значимого эффекта.

Диагностика

Диагностика СХУ может представлять для специалиста практического здравоохранения определенную трудность, так как это всегда диагноз исключения. Высокочувствительных специфических лабораторных методов выявления СХУ не существует. Для постановки диагноза используются данные анамнеза: перед манифестацией заболевания большинство пациентов имели высокую работоспособность и были преуспевающими в бизнесе и социальном плане людьми. Начало СХУ, как правило, острое, нередко после психологической или медицинской стрессовой ситуации, и может напоминать вирусоподобное заболевание, протекающее с увеличением лимфатических узлов, крайней степенью усталости, лихорадкой, и симптомами со стороны верхних дыхательных путей [2].

Предложен также целый ряд диагностических критериев, опирающихся преимущественно на анамнестические данные: оксфордские и центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, см. табл.) [16–19].

Так, диагностические критерии синдрома хронической усталости, предложенные центрами по контролю и профилактике заболеваний [19], подразделяют

клинические проявления СХУ на большие критерии (непроходящая усталость и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей в течение последних 6 месяцев) и малые диагностические критерии:

- повышение температуры тела;
- боли в горле;
- увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов;
- необъяснимая мышечная слабость;
- болезненность отдельных групп мышц – миалгия;
- мигрирующая боль в суставах (преимущественно крупных) – артралгия;
- головные боли нового характера или интенсивности;
- быстрая утомляемость при физических или умственных нагрузках, сопровождающаяся последующей продолжительной усталостью, длящейся более 24 часов;
- нарушение сна (поверхностный сон, не приносящий бодрости, повышенная сонливость, бессонница);
- психологические расстройства (ухудшение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, нарушение концентрации внимания, депрессия, боязнь света) [адаптировано из 3, 19].

Для постановки диагноза СХУ необходимо наличие у пациента одного большого и не менее шести малых или восьми малых диагностических критериев при отсутствии другой патологии, которая могла привести к развитию данной симптоматики (см. табл.) [3, 19].

Оксфордские диагностические критерии СХУ отличаются от предыдущих тем, что не подразделяют клинические проявления на большие и малые симптомы [адаптировано из 16–19]. Согласно им, для постановки диагноза СХУ необходимо наличие у пациента всех перечисленных критериев:

- чувство усталости (основной симптом);
- выраженное начало симптоматики;
- усталость характеризуется пациентом как тяжелая, лишаящая сил и оказывающая негативное влияние на физическое и психическое состояние;
- симптомы сохраняются в течение не менее 6 месяцев и ощущаются пациентом более 50 % времени;

- должны присутствовать и другие симптомы, особенно миалгия, а также нарушения настроения и сна;
- исключение следующих категорий пациентов:
 - имеющие подтвержденное заболевание, которое может быть причиной развития синдрома хронической усталости;
 - страдающие шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, токсикоманиями, расстройствами пищевого поведения или верифицированным органическим поражением мозга [адаптировано из 16–19].

Общая тактика обследования и ведения пациента с СХУ начинается со сбора анамнеза и физического осмотра, в процессе которых необходимо обращать внимание на некоторые наиболее характерные симптомы, так называемые красные флаги [16, 20–21]: боль в груди, фокальные неврологические дефициты, боли в суставах, болезненность лимфатических узлов, повышение температуры тела, ощущение нехватки воздуха, одышка [адаптировано из 16, 20–21].

Необходимо также исключить некоторые соматические и психические заболевания (см. табл.), так как этот синдром может имитировать под различные заболевания и вследствие этого оставаться нераспознанным [3].

Лечение синдрома хронической усталости

Специфического лечения данного состояния нет. Пациентам с СХУ следует рекомендовать как фармакологические, так и нефармакологические методы. Нефармакологические методы лечения включают когнитивно-поведенческую терапию (эффективность данного метода отражена в Кокрейновском обзоре [22]), регулярные занятия физическими упражнениями (эффективность подтверждена в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [23]), прагматическую реабилитацию (pragmatic rehabilitation [24]). В ряде случаев помогает назначение гомеопатических средств и витаминов [16].

Общепризнанных фармакологических подходов к лечению СХУ в настоящее время нет. Отсутствуют убедительные доказательства эффективности применения противовирусных

препаратов, гидрокортизона, флудрокортизона [25–27]. Метилфенидат, мелатонин, циталопрам, галантамин также не показали эффективности у пациентов с СХУ [28–31].

Имеются свидетельства эффективности применения у некоторых пациентов стафилококкового анатоксина, что может объясняться стимуляцией их иммунной системы [32].

Обнадеживающие результаты получены в результате терапии СХУ мельдонием, улучшающим транспорт глюкозы в митохондрии и оптимизирующим энергометаболизм клеток в условиях их недостаточной оксигенации, выраженные от умеренного увеличения энергии и физической работоспособности до почти полного восстановления благополучия. Данные обследования НейроСПЕКТ в исследовании до и после лечения подтвердили увеличение кровоснабжения префронтальной области и ствола мозга в области, соответствующей Варолиеву мосту. После 6 недель лечения мельдонием в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг два раза в день) кровоснабжение этих регионов значительно увеличилось. Примечательно, что также произошел сдвиг кровоснабжения из поясной извилины (область Бродмана 31) в область стриаты (область Бродмана 17–18), что, по мнению авторов, также может свидетельствовать о наличии патогенетических механизмов действия мельдония в терапии СХУ [33].

Клинический случай

В данной статье мы представляем клинический случай *пациентки В.*, 45 лет, которая обратилась к терапевту с жалобами на «жуткую усталость», снижение работоспособности на протяжении года и трех месяцев, периодические головные боли (особенно в конце недели или после тяжелого дня), эпизоды забывчивости, мышечную слабость, неприятные болевые ощущения в мышцах верхних и нижних конечностей. Данное состояние мешало пациентке, снижало качество жизни и препятствовало эффективной реализации своих возможностей на работе, взаимоотношениям в семье и при общении с окружающими.

Анамнез жизни. Работает руководителем отдела на одном из крупных предприятий по оказанию услуг связи. Профессиональные вредности отрицает.

Отмечает, что работа связана с постоянным стрессом и психоэмоциональными перегрузками. В течение последних 6 месяцев отмечает проблемы со сном (трудно засыпать, частые пробуждения, сон не приносит отдыха), по поводу чего она принимала мелатонин в дозе 3 мг ежедневно в течение месяца без эффекта и периодически доксиламин 15 мг, на фоне которого пациентке было легче заснуть, однако утреннее пробуждение не приносило ощущения отдыха. Постоянно принимает фиксированную комбинацию индапамида 1,25 мг и периндоприла 4 мг, курсами – поливитаминные средства. Инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, боли за грудиной, сахарный диабет, заболевания почек, инфекционные заболевания, командировки в зоны с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуацией отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства, пищевые продукты и иные аллергены отрицает. Перенесенные заболевания: инфекция *Varicella zoster* (ветрянка), редко – простуды (раз в 1–2 года). Не курит, прием психоактивных препаратов отрицает.

Семейный анамнез. Отец и мать – преподаватели. Замужем, две беременности, двое родов. Острые и хронические заболевания со стороны репродуктивной системы отрицает. Регулярно наблюдается у гинеколога.

Ранее пациентка консультирована неврологом. Выполнено МРТ головного мозга – без особенностей; шкала Гамильтона для оценки депрессий (HDRS) – 8 баллов (пограничное состояние, ближе к легкой депрессии); неврологический дефицит не выявлен. Заключение невролога: вегетососудистая дистония.

Данные физикального исследования на момент осмотра у терапевта. Рост – 164 см, вес – 61 кг, индекс массы тела – 23 кг/м², температура тела в норме. Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности. Кожные покровы – без особенностей, периферических отеков не выявлено. В легких дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, ЧДД – 16 ед./мин. ЧСС – 83 уд./мин. в покое. АД на приеме: 128/78 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги.

Таблица
Перечень некоторых заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику синдрома хронической усталости

Сердечно-сосудистая патология
Ишемическая болезнь сердца, перикардит, аневризма аорты, сердечная недостаточность
Эндокринная патология
Болезнь Аддисона, надпочечниковая недостаточность, болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз
Гематология, онкология
Анемия, злокачественные новообразования
Инфекционные заболевания
Гепатит, ВИЧ, болезнь Лайма, туберкулез, инфекция Herpes Zoster
Неврологическая патология
Деменция, рассеянный склероз, нарколепсия, болезнь Паркинсона, межреберная невралгия, опухоли ЦНС, инфекции ЦНС, рассеянный склероз
Психиатрическая патология
Биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, шизофрения, соматоформная депрессия, токсикомания, истерия
Ревматологическая патология
Дерматомиозит, фибромиалгия, ревматическая полимиалгия, полимиозит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, темпоральный артериит
Заболевания опорно-двигательного аппарата
Перелом ребер, синдром Титце, остеохондроз
Заболевания ЖКТ
Спазм пищевода, ахалазия пищевода, ГЭРБ, эзофагит
Респираторная патология
Бронхиальная астма, ХОБЛ, инфекции дыхательных путей
Другие патологии
Целиакия, плеврит, отравление тяжелыми металлами, нежелательные реакции на лекарственные средства, синдром ночного апноэ, дефицит витаминов, маститы, мастопатии, субдиафрагмальный абсцесс, медиастенит, грыжа диафрагмы, синдром лестничной мышцы, инфекции различной локализации и этиологии

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЦНС – центральная нервная система, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочиспускание свободное, безболезненное.

Клинический анализ крови и мочи – без патологий.

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 85 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Среднесуточная ЧСС – 86 уд./мин. Максимальная ЧСС – 100 уд./мин. в 15:45. Минимальная ЧСС – 58 уд./мин. Максимальный R–R – 1291 мс в 09:01 – постэкстрасистолическая пауза. Наджелудочковое нарушение ритма: выявлено 23 одиночных суправентрикулярных экстрасистолы. Желудочковое нарушение ритма: зарегистрировано 2 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистолы. Диагностически значимых изменений сегмента ST не зарегистрировано. Средняя длительность интервала PQ – 140 мс (в пределах нормы). Эпизодов удлинения QTc не зарегистрировано.

СМАД. Проведено в амбулаторных условиях на фоне антигипертензивной терапии. По данным СМАД, уровни АД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки в пределах нормы. Отмечается повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное время, САД – в ночные часы. Нарушен суточный профиль САД и ДАД по типу «избыточная степень снижения АД в ночное время» (тип overdipper). Повышены величина и скорость утреннего подъема САД.

Эхо-КГ. Полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса – 62 %). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Митральная регургитация 0–1-й ст.; трикуспидальная регургитация 1-й ст. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не обнаружено. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями СХУ центров по контролю и профилактике заболеваний терапевтом был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь II стадии, риск высокий (риск 3); синдром хронической

усталости». Целевое АД для данной пациентки – 120–129 / 70–79 мм рт. ст.

Поскольку у пациентки был достигнут целевой уровень АД, было принято решение оставить антигипертензивную терапию без изменений.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени рекомендуется проводить мероприятия, направленные на коррекцию образа жизни с целью нормализации АД и нейтрализации факторов риска [34]. В связи с этим, а также по причине наличия убедительных данных, свидетельствующих об эффективности физических упражнений для лечения СХУ, пациентке были назначены регулярные занятия физической культурой с врачом ЛФК. Она также была консультирована по вопросам гигиены сна и необходимости диетологических интервенций (ограничение употребления кофе и кофеинсодержащих продуктов, алкоголя, соли [менее 5 г в сутки]; увеличение потребления растительной пищи и продуктов, содержащих калий, кальций, магний). Ввиду неэффективности предшествующей терапии симптомов, сопровождающих СХУ, мелатонином, с целью повышения работоспособности и улучшения качества жизни был назначен мелдоний (Милдронат®) внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 10 дней. После первого курса мелдония пациентке был назначен перерыв 14 дней и затем рекомендован повторный курс.

Уже после первого курса пациентка отмечала улучшение состояния и настроения, повышение работоспособности. К концу повторного курса у пациентки прекратились головные боли, нормализовался сон. Она смогла более эффективно выполнять должностные обязанности, улучшились отношения в семье.

Результаты СМАД после повторного курса Милдроната®: уровни САД и ДАД в дневные и в ночные часы в пределах нормы. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы. Нормальный суточный профиль САД и ДАД (тип dipper). Величина и скорость утреннего подъема САД в пределах нормы.

Данные физикального исследования на момент осмотра у терапевта после повторного курса препарата

Милдронат®. Температура тела в норме. Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности правильно. Кожные покровы – без особенностей. Периферических отеков не выявлено. В легких дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, ЧДД – 15 ед./мин. ЧСС – 73 уд./мин. в покое. АД на приеме – 125/75 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс без особенностей. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

ЭКГ. Ритм синусовый, с частотой 73 уд./мин., без особенностей.

Таким образом, на фоне комбинированной медикаментозной (Милдронат®) и немедикаментозной терапии у пациентки 45 лет с СХУ наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся повышением работоспособности, уменьшением чувства усталости, снижением суточной вариабельности АД и уменьшением ЧСС в покое.

Обсуждение

Данный клинический случай интересен тем, что терапевтом выставлен редкий для российской клинической практики диагноз – СХУ. Вероятно, редкие случаи постановки подобного диагноза обусловлены необходимостью исключения большого количества патологии, которая потенциально может вызывать схожую клиническую картину, недостаточной осведомленностью врачей о данной нозологии, методах ее диагностики и лечения.

Милдронат – это синтетический аналог γ -бутиробетаина, вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. Препарат ингибирует γ -бутиробетаингидрооксиназу, тем самым снижает синтез карнитина и последующий транспорт длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) в митохондрии, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. В результате обратимого снижения концентрации карнитина в плазме крови, цитозоле, митохондриальном матриксе активируется синтез γ -бутиробетаина, который обладает вазодилатирующим эффектом. Также Милдронат

активирует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ) [35]. Таким образом, обеспечивается достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность, что особенно актуально в условиях стресса. Все описанные эффекты в совокупности способствуют адаптации организма к экстремальным условиям, повышают работоспособность, уменьшают симптомы психического и физического перенапряжения, активируют тканевой и гуморальный иммунитет, обеспечивают кардио- и вазопротекцию [35].

В работе Ф. Е. Хлебодарова и соавт. [36] было также показано улучшение систолодиастолической функции левого желудочка (ЛЖ), суточного профиля АД, уменьшение эндотелиальной дисфункции и когнитивных функций у пациентов с астеническими расстройствами на фоне комбинированной терапии, включающей мельдоний [36]. Исследователями сравнивалось влияние кардиоцитопротекторов (Милдронат, триметазидин) на функциональную активность сосудистого эндотелия, толерантность к физическим нагрузкам, влияние препаратов на суточный профиль АД у пациентов с АГ (60 человек) и стенокардией напряжения (82 человека) на фоне антиангинальной терапии β -адреноблокаторами, нитратами либо гипотензивной терапией эналаприлом. В работе было показано, что включение кардиопротекторов в состав комплексной терапии увеличивает степень эндотелийзависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа и увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает суточный профиль АД при артериальной гипертензии. Выявлено улучшение морфофункциональных параметров сосудистого эндотелия у пациентов на фоне приема Милдроната.

В случае, описанном в данной статье, на фоне проводимого лечения у пациентки не только улучшилось общее состояние и повысилась работоспособность, но также снизилась ЧСС (с 83 до 73 уд./мин.), что является важным и прогностически благоприятным признаком, так как согласно европейским (2018) [37]

и российским рекомендациям (2020) по АГ [34] ЧСС более 80 уд./мин. в покое считается дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [34, 37], что также подтверждается результатами исследований Ф. Е. Хлебодарова [36] и М. Е. Стаценко [38].

В работе М. Е. Стаценко и соавт. [38] по изучению влияния мельдония на выраженность астенического синдрома у пожилых пациентов ($n = 180$; возраст более 65 лет) с артериальной гипертензией I–II степени, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, было показано, что в группах пациентов, получавших мельдоний (500 мг однократно утром в течение 3 месяцев с последующим перерывом 3 месяца [два курса] или 500 мг однократно утром в течение 12 месяцев), наблюдалось улучшение состояния по сравнению с группой контроля, где пациенты получали только антигипертензивную терапию [38]. Для нейропсихологического тестирования использовались тесты MMSE, Рейтана, Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека и тревоги – Тейлора. Так, в группе пациентов, получавших мельдоний с перерывом, доля лиц с общей астенией снизилась на 70,5%, физической астенией – на 47,7%, с пониженной активностью – на 33,3%, сниженной мотивацией – на 25,0%; $p < 0,05$ для всех показателей [38]. В группе пациентов, получавших непрерывную терапию мельдонием, также наблюдалось улучшение показателей, однако показатели отличались по разным параметрам по сравнению с первой: уменьшение количества лиц с общей астенией – на 60,0% ($p < 0,05$), физической астенией – на 39,7%, пониженной активностью – на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией – на 12,2% и психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$). В группе контроля статистически значимых изменений исследуемых показателей выявлено не было, но отмечено увеличение доли пациентов с психической астенией на 45,4% ($p < 0,05$). На основании полученных данных авторами сделан вывод о том,

что мельдоний в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного астенического синдрома [38].

В исследовании S. Bozzini и соавт. [39] у пациентов с СХУ наблюдали диаметрально противоположное состояние – артериальную гипотензию: низкие уровни АД в течение суток, по данным суточного мониторирования, отмечались у 47% пациентов с наличием СХУ и у 16% пациентов без СХУ ($p = 0,02$); уровень систолического артериального давления (САД) в дневные часы, по данным суточного мониторирования АД, составлял в среднем 109 ± 5 мм рт. ст. у пациентов с СХУ против 120 ± 11 мм рт. ст. у пациентов с его отсутствием ($p = 0,03$) [39]. В отношении ночного и дневного диастолического артериального давления (ДАД), а также ночного САД при суточном мониторировании АД, у пациентов с наличием СХУ также наблюдалась тенденция к более низким уровням АД, однако эти различия не достигли статистической значимости по сравнению с группой контроля без СХУ [39]. Авторы предположили, что, по всей видимости, нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы являются также одним из звеньев патогенеза СХУ [39].

В исследовании J. Frith и соавт. [40] у пациентов с СХУ и группы контроля (по 68 человек в каждой группе) проводили спектральный анализ вариабельности ритма сердца (ЧСС) и неинвазивное непрерывное измерение АД при помощи специального оборудования с целью определения волн высокой частоты HF (парасимпатической) и низкой частоты LF (симпатической), а также вариабельности систолического и диастолического АД (так называемая вариабельность от удара к удару, *beat-to-beat variability*, ритмические колебания АД). В состоянии покоя значения LF у пациентов с СХУ были статистически значимо выше по сравнению с пациентами группы контроля, тогда как значения HF, напротив, – статистически значимо ниже ($p = 0,006$). Авторы также выявили повышенную вариабельность АД от удара к удару у пациентов с СХУ по сравнению с контролем [40].

В нашем клиническом случае у пациентки В., 45 лет, также наблюдалась

повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное время и САД в ночное время (согласно данным суточного мониторирования АД), что согласуется с результатами J. Frith и соавт. [40] и соответствует гипотезе о потенциальном дисбалансе симпатической и парасимпатической нервной системы у пациентов с СХУ.

Суточная вариабельность АД имеет важное прогностическое значение. Влияние суточной вариабельности САД и ДАД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) широко изучалось еще в 1990–2000-е годы [41–42].

В исследовании International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) [43] повышенная вариабельность САД была статистически значимым предиктором смерти от всех причин и развития сердечно-сосудистых осложнений [43]. В другой работе K. Eguchi и соавт. [44] вариабельность САД в период сна была независимым статистически значимым предиктором риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (инсульт / фатальный и нефатальный ИМ / внезапная смерть), (ОР = 2,21; 95% ДИ: 1,08–4,53; $p = 0,03$), причем независимым от среднего уровня САД в период сна [44].

Исходя из вышеизложенного, факт уменьшения суточной вариабельности АД и снижение ЧСС в покое на фоне комплексных мероприятий (прием препарата Милдронат®, диета и физические упражнения) имеет важное потенциальное прогностическое значение, тем самым назначенное комплексное лечение будет способствовать снижению сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Представленный в статье клинический случай может свидетельствовать об эффективности лечения СХУ у пациентов с артериальной гипертензией препаратом мельдония в совокупности с регулярными физическими тренировками. В Российской Федерации зарегистрирован оригинальный препарат мельдония (Милдронат®, АО «Гриндекс»), который отличает высокое качество и доступная цена.

Список литературы

1. Официальный сайт клиники Майо. Available at: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-fatigue-syndrome/symptoms-causes/syc-20360490 [дата обращения: 16.03.2020].
2. Справочник MSD. Available at: www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/специальные-темы/синдром-хронической-усталости/синдром-хронической-усталости [дата обращения: 16.03.2020].
3. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии // Ожирение и метаболизм. 2010. № 3.
4. Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2003; 53 (491): 441–445.
5. Reynolds KJ, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Eff Resour Alloc.* 2004; 2 (1): 4.
6. Bieri C, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Regional distribution of fatiguing illnesses in the United States: a pilot study. *Popul Health Metr.* 2004; 2 (1): 1.
7. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости как социально-биологический маркер дезадаптации населения / С.Г. Комаров // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. – 2007. – № 6 – С. 349–354.
8. Комаров С.Г. Стигмы здоровья населения в переходный период к рыночному развитию в Российской Федерации (синдром хронической усталости и наркомания) / Г.А. Комаров, Г.Ф. Кузменок, С.Г. Комаров // Общественное здоровье, управление здравоохранением и подготовка кадров: Матер. Всерос. науч. конф. посвящ. 85-лет каф. обществ. здоровья и здравоохран. ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2007. – С. 104–107.
9. Комаров С.Г. Просоциологический («портрет») современных руководителей учреждений здравоохранения и распространенность у них компонентов синдрома хронической усталости / С.Г. Комаров // Медицина Кыргызстана. Ежемес. науч.-практ. медиц. журн.: Матер. Первого съезда Кыргызской ассоциации обществен. здравоохран. – 2007. – № 3 – С. 134–137.
10. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости у молодых городских жителей как результат социальной и экологической дезадаптации / С.Г. Комаров // Медико-физиологические проблемы экологии человека: Матер. Всерос. конф. с междунар. участием. – Ульяновск. – 2007. – С. 126–128.
11. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости – болезнь цивилизации, алгоритмы диагностики и оказания медицинской помощи / С.Г. Комаров // Научн. тр. VIII Междунар. конгр. «Здоровье и образование в XXI веке: концепция болезни цивилизации». – М., Изд-е РУДН, 2007. – С. 320–322.
12. Jason L.A., Richman J.A., Rademaker A.W., Jordan K.M., Plioplys A.V., Taylor R.W., McCreedy W., Huan C.F., Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome // *Arch. Int. Med.* 1999; 159: P. 2129–2137.
13. Jason L.A., Taylor R.W., Kennedy C.L., Jordan K., Song S., Johnson D.E., Torres S.R. Chronic fatigue syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based sample // *Eval Health Prof.* 2000; 23 (3): P. 243–263.
14. Reeves W.C., Jones J.F., Maloney E., Heim C., Hoaglin D.C., Boneva R., Morrissey M., Devlin R. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia // *Population Health Metrics* 2007; 8 (5): P. 5.
15. Reyes M., Nisenbaum R., Hoaglin D.C., Emmons C., Stewart G., Randall B., Stewart J.A., Abbey S., Jones J.F., Gantz N., Minden S., Reeves W.C. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: P. 1530–1536.
16. Joseph R., Yancey, Sarah M., Thomas. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (8): 741–746.
17. 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.
18. 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.
19. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA [документ от 07.06.2010 по ссылке: www.cdc.gov/cfs/health-careprofessionals.htm].
20. National Collaborating Centre for Primary Care (Great Britain), Royal College of General Practitioners. Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children. London, England: National Collaborating Centre for Primary Care, Royal College of General Practitioners; 2007.
21. пропедевтика внутренних болезней: учебник. – 2-е изд., доп. и перераб. / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 848 с.: ил.
22. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD001027.
23. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al.; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet.* 2011; 377 (9768): 823–836.
24. Wearden AJ, Emmsley R. Mediators of the effects on fatigue of pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *J Consult Clin Psychol.* 2013 Oct; 81 (5): 831–8. DOI: 10.1037/a0033561. Epub 2013 Jun 24.
25. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hirschier C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against human herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol.* 2006; 37 (suppl 1): S33–S38.
26. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and udoocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med.* 2003; 114 (9): 736–741.
27. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (8): 3545–3554.
28. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med.* 2006; 119 (2): 167. e23–167.e30.
29. Hartz AJ, Bentler SE, Brake KA, Kelly MW. The effectiveness of citalopram for idiopathic chronic fatigue. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (8): 927–935.
30. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (10): 1195–1204.
31. Williams G, Waterhouse J, Mugarza J, Minors D, Hayden K. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 (11): 831–837.
32. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain.* 2002; 6 (6): 455–466.
33. Comhaire F., Deslypere J.P. News and views in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS): the role of comorbidity and novel treatments. *Medical hypotheses* 134 (2020) 109444. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109444.
34. Рубрикатор клинических рекомендаций России. Available at: cr.rsmnizdrav.ru/#/ [дата обращения: 16.03.2020].
35. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Available at: grls.rsmnizdrav.ru [дата обращения: 16.03.2020].
36. Хлебодаров Ф.Е., Тюрников П.Ю., Михин В.П., Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* № 6 (80) / 2009.
37. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azzi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory YH Li, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
38. М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, А.В. Полятова, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумаков. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможность коррекции астении малодонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (1).
39. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, et al. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. *Biomed Rep.* 2018; 8 (1): 26–30. DOI: 10.3892/br.2017.1024.
40. Frith J, Zalewski P, Klawe JJ, Paiman J, Bitner A, Tafil-Klawe M, Newton JL. Impaired blood pressure variability in chronic fatigue syndrome – a potential biomarker. *QJM.* 2012 Sep; 105 (9): 831–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcs085. Epub 2012 Jun 4.
41. Verdecchia P, Angelini F, Gattobigio R, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–161.
42. Mancina G., Bombelli M., Facchetti R., et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
43. Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T., et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Res* 2010; 33: 757–766.
44. Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J.E., et al. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25 (9). DOI: 10.1038/ajh.2012.75.



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 дисгормональной 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. Калвиныш, 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. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте

Л. Д. Хидирова, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

А. Х. Магомедова, студентка VI курса лечебного факультета

А. А. Василенко, студентка VI курса лечебного факультета

В. С. Дульченко, студентка VI курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Fabry's disease in cardiological aspect

L. D. Khidirova, A. Kh. Magomedova, A. A. Vasilenko, V. S. Dudchenko

Novosibirsk State Medical University, Russia

Резюме

Наследственное генетическое X-сцепленное заболевание «болезнь Фабри» относится к группе лизосомальных болезней накопления и обусловлено мутациями в гене *GLA* и характеризуется снижением функциональной активности или полным отсутствием фермента α -галактозидазы А. Данная патология относится к группе орфанных заболеваний. Мутация гена *GLA* приводит к образованию дефектных форм фермента α -галактозидазы А, что способствует нарушению катаболизма гликофинголипидов, их дальнейшему накоплению в лизосомах различных клеточных культур и развитию лизосомально-клеточной дисфункции. Распространенность болезни Фабри составляет около одного случая на 117 тысяч живорожденных мальчиков. По данным скрининговых исследований, у новорожденных этот показатель может составлять порядка одного случая на 3100 и поражает в одинаковой степени представителей всех этнических групп. Болезнь Фабри стала активно изучаться в России, но более 5 тысяч человек (по расчетным данным) остаются не диагностированными. На первом месте среди причин смерти при болезни Фабри стоит поражение сердца, в частности гипертрофия левого желудочка, с развитием в последующем диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. Нередко наблюдаются нарушения ритма сердца. Ранняя диагностика болезни Фабри приведет к назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии и снизит риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: болезнь Фабри, сердечная недостаточность, фермент-заместительная терапия.

Summary

Hereditary genetic X-linked disease Fabry's disease belongs to the group of lysosomal accumulation diseases and is caused by mutations in the *GLA* gene and is characterized by a decrease in functional activity or complete absence of the enzyme α -galactosidase A. This pathology belongs to the group of orphan diseases. Mutation of the *GLA* gene leads to the formation of defective forms of the enzyme α -galactosidase A, which contributes to the violation of the catabolism of glycosphingolipids, their further accumulation in the lysosomes of various cell cultures, and the development of lysosomal cell dysfunction. The prevalence of Fabry disease is about 1 in 117,000 live-born boys. According to screening studies in newborns, this figure can be about 1 in 3,100 and affects to the same extent representatives of all ethnic groups. Fabry's disease has become actively studied in Russia, but more than 5,000 people (according to estimates) remain undiagnosed. In the first place among the causes of death in Fabry's disease is heart disease, in particular left ventricular hypertrophy with the subsequent development of diastolic dysfunction and heart failure. Heart rhythm disorders are often observed. Early diagnosis of Fabry disease will lead to the appointment of genotype-specific enzyme replacement therapy and reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: Fabry's disease, heart failure, enzyme replacement therapy.

Введение

В настоящий момент описано около 900 вариантов различных мутаций гена *GLA* [1]. В свою очередь, не все из них являются клинически значимыми.

α -Gal A представляет собой гомодимерный гликопротеин, кодируемый геном *GLA*, который расположен на длинном плече X-хромосомы. Дефицит фермента или снижение его функциональной активности приводит к прогрессивному накоплению гликофинголипидов, прежде всего глоботриазилцерамида (GL-3, Gb₃) и его деацелированной формы, глоботриаозилсфингозина (лизо-GL-3) в плазме и в клетках, главным образом в эндотелиальных клетках сосудов, подоцитах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках артерий [2].

Мутации в гене α -галактозидазы А (*GLA*) могут приводить к классическому или неклассическому варианту течения БФ, но также они могут быть непатогенными.

Классическая форма легко распознается по характерным клиническим признакам, таким как невропатическая боль, ангиокератома и воронковидная кератопатия. При болезни Фабри также встречается неклассический фенотип, часто называемый почечным, сердечным, атипичным или поздним вариантом. Пациенты с неклассическим фенотипом БФ не имеют характерных признаков БФ, но у них часто возникают поздние осложнения, такие как острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, инсульты или кардиомиопатия.

Болезнь Фабри первоначально была описана у пациентов мужского пола с тяжелым клиническим фенотипом, известным в настоящий момент как классическая болезнь Фабри. Эти пациенты характеризуются отсутствием или значительным снижением (менее 1 % от средней нормы) активности α -Gal A, выраженным накоплением GL-3 в эндотелиальных клетках сосудов, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и подоцитах, а также появлением симптомов в детском или подростковом возрасте и прогрессирующей полиорганной недостаточностью [2]. Однако большая группа пациентов имеют более поздние фенотипы с различными уровнями остаточной активности α -Gal A, возрастом начала заболевания и клиническими проявлениями.

Скрининг новорожденных выявил частоту встречаемости классических и поздних фенотипов до одного случая на 22570 мужчин и одного на 1390 мужчин соответственно [3]. Спектр тяжести заболевания у гетерозиготных женщин варьирует от бессимптомного до тяжелого фенотипа и частично зависит от мутации и вида инактивации X-хромосомы [4]. Тяжелые клинические проявления были зарегистрированы по крайней мере у 43 % женщин-носительниц мутантного гена [5].

В настоящий момент открыта новая мутация гена *GLA* – p.Ile239Met, ассоциированная с кардиологическим фенотипом заболевания, характеризующаяся наличием у пациента гипертрофической кардиомиопатии, гипертрофии левого желудочка и повышением в крови уровня lyso-Gb3 [6].

Клинические проявления болезни Фабри

Первые симптомы болезни Фабри могут проявиться в любом возрасте, но главным образом они манифестируют в детстве и характеризуются различной степенью выраженности и полиморфизмом клинических проявлений.

При классической форме болезни Фабри первые клинические симптомы, включающие хроническую нейропатическую боль и эпизодические болевые кризы, возникают чаще всего в детстве. Такие симптомы, как гипогидроз, ангиокератомы, желудочно-кишечные расстройства (вздутие живота, диарея, боль в животе) и характерная бессимптомная воронковидная кератопатия, являются дополнительными ранними проявлениями БФ.

В молодом возрасте могут возникнуть острое почечное повреждение, альбуминурия (значимый критерий хронической болезни почек) и гломерулосклероз [10]. Симптоматические органные осложнения, включающие прогрессирование ХБП до ОПП и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), связанную с фиброзом миокарда и аритмией, потерю слуха, транзиторные ишемические атаки (ТИА), инсульты и в конечном итоге преждевременную смерть, встречаются главным образом у взрослых в молодом возрасте [11, 12]. Накопление GL-3

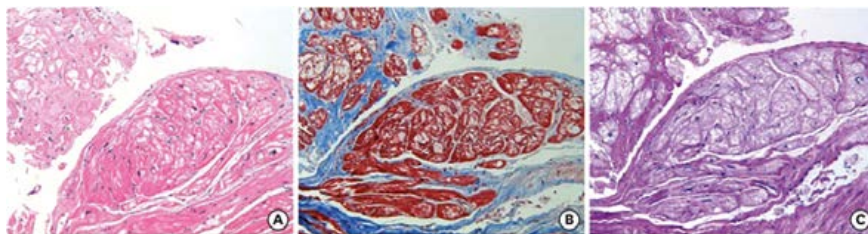


Рисунок 1. Гистологическое исследование эндокарда и миокарда после проведенной биопсии: А) окрашивание гематоксилином и эозином; В) трихромное окрашивание по Массону при фиброзе миокарда; С) PAS-окрашивание для выявления гликогена. Перинуклеолярная вакуолизация и гипертрофия кардиомиоцитов с интерстициальным фиброзом. Окрашивание PAS выявило накопление гликолипидов в кардиомиоцитах.

в тканях сердца, а также воспалительные и нейрогормональные механизмы, приводящие к кардиомиоцитарной и сосудистой дисфункции, способствуют манифестации клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы [11]. Сообщается о клинических проявлениях со стороны дыхательной системы (например, одышка, сухой кашель) [13]. У пациентов с более поздним фенотипом БФ типичные сердечные симптомы (например, ГЛЖ, аритмия) и, в исключительных случаях, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающие на 4–7-м десятилетиях жизни, отражают отсроченное начало и более медленное прогрессирование заболевания [14, 15]. Спектр заболеваний у гетерозиготных пациентов варьирует от бессимптомного или с легкими фенотипами с поздним началом, при которых обычно поражаются несколько или один орган, до тяжелого фенотипа (как это наблюдается у пациентов мужского пола с классическим фенотипом болезни) [2, 4, 16].

Данные исследований свидетельствуют о том, что кардиомиопатия и инсульт распространены у пациентов женского пола практически в том же соотношении, что и у мужчин. У пациентов женского пола осложнения заболевания развиваются в более старшем возрасте, чем у мужчин [4, 17].

Сердечно-сосудистое поражение характеризуется прогрессирующим накоплением гликофинголипидов, воспалением, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), фиброзом, аритмией, стенокардией, застойной сердечной недостаточностью и внезапной смертью [21]. Такие патологические состояния встречаются у 40–60 %

пациентов с болезнью Фабри [18]. Нарушения сердечного ритма возникают из-за вовлечения в патологический процесс синусового узла, проводящей системы сердца, а также вследствие дисбаланса между симпатической и парасимпатической нервной регуляцией сердечного ритма. Диастолическая дисфункция и концентрическая гипертрофия левого желудочка, которые, как правило, не бывают обструктивными, являются важными клиническими проявлениями болезни Фабри, при этом у мужчин сердечно-сосудистая патология протекает тяжелее, чем у женщин. Ишемия и инфаркт миокарда могут возникать в результате нарушения функции коронарного сосудистого русла. С возрастом прогрессирующий фиброз миокарда развивается как при интерстициальном, так и замещающем фиброзе. Замещающий фиброз почти всегда начинается в задней боковой стенке миокарда (рис. 1). У пациентов с терминальной стадией трансмуральный фиброз постепенно снижает сердечную функцию до стадии застойной сердечной недостаточности [19].

Злокачественные аритмии являются причиной большого количества летальных исходов у пациентов, страдающих БФ [19]. Частота предсердной аритмии может достигать 13 % [22]. Тем не менее частота встречаемости желудочковой аритмии варьирует в широких пределах (от 5 до 30 %) [22]. Известно, что прогрессирующее заболевание сердца, характеризующееся обширной ГЛЖ, желудочковой дисфункцией и фиброзом, связано с увеличением риска развития аритмии, требующей вмешательства. Особенно это актуально при возникновении брадиаритмии,



Рисунок 2. Эхокардиография: длинная парастернальная ось с диффузной гипертрофией левого желудочка с увеличенной толщиной перегородки.

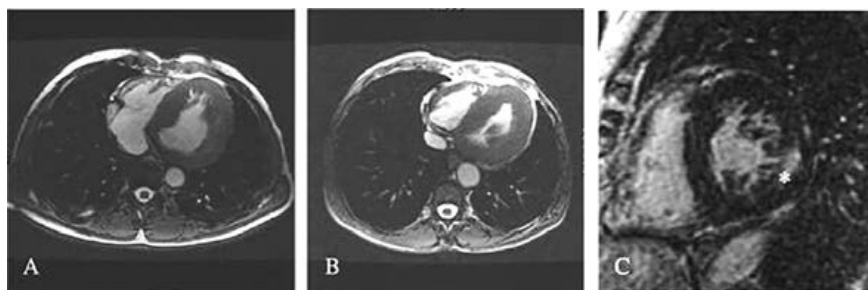


Рисунок 3. МРТ сердца для оценки гипертрофии и фиброза левого желудочка: А) гипертрофия левого желудочка у 51-летнего мужчины с цереброваскулярным поражением и терминальной стадией почечной недостаточности (диализ); В) гипертрофическая кардиомиопатия у 56-летнего мужчины с аритмией, лейкоареозом и трансплантацией почки; С) позднее усиление у 63-летней пациентки с терминальной стадией почечной недостаточности (диализ).

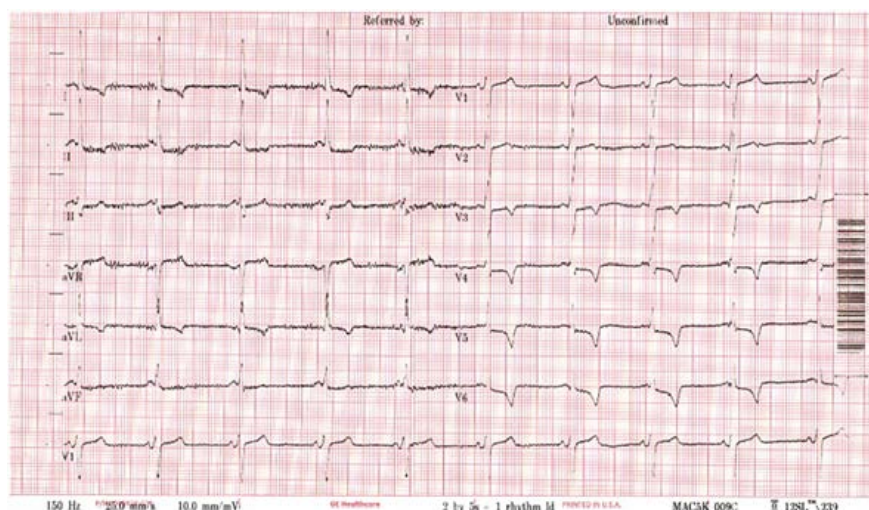


Рисунок 4. ЭКГ с гипертрофией левого желудочка с инвертированными зубцами Т в боковых отведениях и коротким интервалом PR.



Рисунок 5. Расширение корня аорты: диаметр корня аорты 47 мм.

требующей установки постоянного кардиостимулятора, желудочковой аритмии, требующей имплантируемого дефибриллятора сердца и мерцательной аритмии, требующей постоянного приема антикоагулянтов. Данные исследований утверждают, что ГЛЖ, наличие позднего наполнения гадолиния в левом предсердии (МРТ), длительность QRS более 120

мс и высокая оценка тяжести клинического состояния по шкале Майнца могут выступать в качестве потенциальных факторов риска развития аритмии. Частота установки кардиостимулятора при болезни Фабри в 25 раз выше, чем в общей популяции [20]. Литературные данные указывают на то, что за 7-летний период заболеваемость аритмией у пациентов с БФ при стандартном наблюдении в специализированном центре (с ежегодной регистрацией ЭКГ и исследованием на основе клинических симптомов) составляет: мерцательная аритмия – 6%; брадиаритмия, требующая имплантации кардиостимулятора – 6%; смерть, связанная с сердечной недостаточностью – 3% [15].

Структурные аномалии левого желудочка часто встречаются у пациентов с БФ и могут быть продемонстрированы с помощью эхокардиографии (рис. 3) или МРТ сердца (рис. 4). Особенно важно измерять толщину перегородки, так как задняя

стенка может истончаться с возрастом из-за замещающего фиброза. Однако, несмотря на эти структурные изменения, систолическая функция остается сохраненной в значительной степени.

Кардиомиопатия при БФ характеризуется уменьшением сократительной способности сердца, иногда обнаруживаемой до развития гипертрофии левого желудочка. При БФ чаще всего возникает необструктивная концентрическая кардиомиопатия, чаще связанная с гипертрофией правого желудочка [24]. Тканевая доплерография может подтвердить доклинический диагноз кардиомиопатии Фабри, а функцию миокарда можно количественно определить с помощью Эхо-КГ и МРТ (рис. 2, 3).

Гипертрофия правого желудочка с нормальным размером камеры и сохраненной систолической, но нарушенной диастолической функцией, представляет типичное структурное изменение правого желудочка при болезни Фабри. В конечном итоге при БФ возникает тяжелая диастолическая дисфункция ПЖ. Эти данные могут объяснить, почему у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) могут развиваться такие клинические симптомы, как снижение толерантности к физической нагрузке, органоmegалия и лимфатический отек.

Электрокардиографические изменения у пациентов с БФ встречаются часто и включают в себя изменение реполяризации желудочков, связанное с ГЛЖ и (или) ремоделированием, депрессию сегмента ST и инверсию зубца Т. Другие аномалии включают короткий интервал PR (менее 0,12 мс) вследствие короткой волны Р, расширенного комплекса QRS и удлинённых

интервалов QT, прерывистую суправентрикулярную тахикардию, блокаду AV-узла (рис. 4).

Было обнаружено, что у пациентов с БФ значительно снижается перфузия миокарда. У пациентов возникает нарушение коронарного микрососудистого кровоснабжения миокарда. БФ ассоциирована с повышенным риском развития дилатации корня аорты у пациентов мужского пола [23] (рис. 5).

В патологический процесс также вовлекаются клапаны сердца. Типичное утолщение клапанов аорты и митрального клапана может присутствовать как у детей (20%), так и у взрослых: у 57% пациентов с БФ наблюдается нарушение работы митрального клапана, а у 47% – изменение аортального клапана с более легким пролапсом митрального клапана [25].

Диагностика болезни Фабри

В настоящий момент диагностика болезни Фабри представляется весьма затруднительной. Отчасти это связано со схожими с другими патологиями клиническими проявлениями, в связи с этим выявляется трудность при формулировке дифференциального диагноза. Недавние скрининговые исследования показывают, что распространенность БФ у мужчин может достигать 1 : 8500 [26].

Болезнь Фабри подозревается на основании клинических и анамнестических данных, подтверждается генетическими и ферментативными анализами, включающими обнаружение специфической генетической мутации и оценку активности Gal A. Кроме того, определение субстрата фермента, Gb3 и его производного глоботриазилсфингозина (LysoGb3) обеспечивает верификацию БФ [27].

Тестирование активности α -Gal A является диагностически важным для пациентов мужского пола; подтверждение мутации *GLA*, вызывающей заболевание, необходимо для того, чтобы помочь установить фенотип заболевания, исключить доброкачественные полиморфизмы, которые вызывают снижение уровня активности Gal A [28]. У пациентов женского пола требуется определение наличия мутации в гене *GLA*, вызывающей БФ, поскольку активность фермента плазмы часто находится в пределах референсных значений, хотя активность

лейкоцитов α -Gal A может быть низкой [4]. Ферментативная активность обычно измеряется в плазме и лейкоцитах. Для пациентов с *GLA* VUS (VUS, варианты неясного значения) клинические, биохимические или гистопатологические доказательства болезни Фабри необходимы для определения патогенной природы мутации. Кроме того, семейный анамнез может предсказать патогенность для *GLA* VUS. «Золотым стандартом» для выявления того, является ли новая мутация патогенной или доброкачественной, становятся анализы экспрессии мутации *GLA in vitro* (доступны только в специализированных исследовательских лабораториях) [3]. Также следует оценить характерные клинические особенности болезни Фабри (нейропатическая боль, кардиомиопатия, почечная недостаточность). Обнаружение повышенного уровня GL-3 в плазме и (или) моче или лизо-GL-3 в плазме и его аналогов при оценке пациентов с VUS и нормальной (у женщин) или пониженной активностью Gal A обеспечивает дополнительную диагностическую информацию, но роль биомаркеров у таких пациентов все еще требует проверки [29]. Пациенты мужского пола с VUS и нормальной активностью α -Gal A не имеют болезни Фабри.

Иногда для подтверждения мутации в гене *GLA* и дальнейшей верификации диагноза необходимо провести биопсию почек или сердца [30], особенно когда клинические признаки неспецифичны, или в случаях, когда существует неопределенность относительно того, следует ли начинать заместительную ферментативную терапию.

Болезнь Фабри может быть подтверждена при наличии невропатии мелких волокон, характеризующейся болью в руках и ногах, усиливающейся при жаре и лихорадке, ангиокератомы соответствующей локализации, воронковидной кератопатии. Следует отметить, что воронковидная кератопатия наблюдается у большинства пациентов мужского и женского пола с классическим течением болезни Фабри [31].

Лечение взрослых пациентов с болезнью Фабри

Становится более очевидным, что комплексное и своевременное лечение взрослых пациентов с болезнью

Фабри должно быть направлено на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания до необратимого повреждения тканей и полиорганной недостаточности. Лечение должно включать ферментативную заместительную терапию (ФЗТ) и симптоматическую терапию.

В настоящее время ФЗТ доступна в форме агалсидазы-альфа (Replagal®, Shire HGT, США) и агалсидазы-бета (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme, США). Агалсидаза-альфа вводится в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела каждую 2-ю неделю внутривенно. Агалсидаза-бета вводится в дозе 1,0 мг на 1 кг массы тела раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Уровни эффективности альфа-агалсидазы и бета-агалсидазы в лечении болезни Фабри, включая данные основных исследований и связанных с ними открытых расширенных исследований [32], были задокументированы в клинической литературе. Тем не менее одной из важнейших задач является определение момента начала ФЗТ. Важность раннего начала ФЗТ была подчеркнута в руководствах по лечению педиатрических пациентов с болезнью Фабри (разработанных группой экспертов Fabry в США [33]). В соответствии с рекомендациями относительно начала и прекращения ФЗТ, разработанными европейской рабочей группой Fabry [34], применение ФЗТ следует рассматривать у мужчин с бессимптомным течением классического варианта БФ до достижения совершеннолетия (до 18 лет).

Уменьшение массы левого желудочка было выражено значительно у мужчин, начавших лечение ФЗТ бета-агалсидазой в возрасте до 40 лет, чем у тех, кто начал лечение в более старшем возрасте. Улучшения были очевидны после года лечения у пациентов с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) выше 50 г/м до начала лечения ФЗТ [35].

Недавнее обсервационное исследование показало, что увеличение времени приема бета-агалсидазы до 5 лет ассоциировано с уменьшением частоты тяжелых осложнений БФ [36]. Это снижение частоты наблюдалось как у пациентов с высоким риском (то есть у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями до ФЗТ, у пациентов

старше 40 лет и у мужчин), так и у групп с более низким риском (то есть у пациентов без серьезных клинических проявлений до ФЗТ, у пациентов до 40 лет и пациентов женского пола).

Что касается биохимических реакций, улучшение результатов было достигнуто у пациентов мужского пола с классической болезнью Фабри, которые начинали ФЗТ в возрасте до 25 лет, по сравнению с теми, кто начал лечение в более старшем возрасте.

Рекомендации для начала ФЗТ у пациентов, которые обращаются к врачу во взрослом возрасте или были диагностированы поздно, представлены в табл. Начало ФЗТ требует полностью подтвержденного диагноза болезни Фабри.

Следует подчеркнуть, что неуместно проводить терапию БФ только с использованием симптоматических методов (уменьшение болевого синдрома и др.), так как они не нацелены на основной патогенез заболевания. Профилактические меры (например, профилактика инсульта с помощью антитромботических средств) и модификация образа жизни (например, избегание экстремальных температур) также являются важными аспектами ухода за пациентом [37] и должны рассматриваться в дополнение к симптоматическому лечению.

Заключение

Современные исследования показывают успешное лечение болезни Фабри с помощью заместительной ферментной терапии. Главная проблема заболевания – сложность диагностики и дороговизна лечения. Отсутствие своевременной терапии приводит к ранним осложнениям, снижению продолжительности жизни. В детском и юношеском возрасте пациенты неспособны учиться, выполнять физическую работу, вести полноценную жизнь.

Профилактика заболевания заключается в пренатальной или предимплантационной (при ЭКО) диагностике наличия мутантного гена методом ДНК-диагностики и прерывания беременности по медицинским показаниям [38]. Необходимо обследование всех потенциальных носителей гена для своевременного назначения заместительной ферментативной терапии и предотвращения клинических

Таблица
Рекомендации для начала ФЗТ у взрослых мужчин и женщин с классическими, или поздними мутациями, или GLA VUS

Взрослая популяция	Рекомендация для начала ERT
	Классическая мутация Фабри
Пациент мужского пола	*ФЗТ подходит для всех пациентов в любом возрасте
	*Признаки и симптомы, предполагающие вовлечение в патологический процесс основных органов: • нейропатическая боль, болевые кризы; • протеинурия / альбуминурия, которая не объясняется другими причинами; • инсульт или ТИА; • симптоматическое заболевание сердца, не связанное с другими причинами (одышка, сердцебиение, обморок, боль в груди); • рецидивирующая диарея, нарушение функции желудочно-кишечного тракта (исключая другие причины); • непереносимость физических упражнений и нарушение потоотделения
Пациентки с бессимптомным течением БФ	*ФЗТ следует рассматривать, если есть лабораторные, гистологические или визуальные доказательства повреждения почек, сердца или ЦНС: • заболевание почек: снижение СКФ (< 90 мл/мин./1,73 м² с поправкой на возраст более 40 лет [категория СКФ ≥ G2], стойкая альбуминурия более 30 мг/г [категория альбуминурии A2 или A3]), гломерулосклероз при почечной биопсии, включения GL-3 в ряде клеток почек; • инсульты, церебральные поражения белого вещества (при МРТ головного мозга); • бессимптомное заболевание сердца (кардиомиопатия или аритмия, фиброз сердца на МРТ сердца с контрастированием)
	Поздняя мутация Фабри (GLA VUS)
Пациенты мужского и женского пола	*ФЗТ следует рассматривать, если имеются лабораторные, гистологические или визуальные доказательства повреждения почек, сердца или ЦНС даже при отсутствии типичных симптомов болезни Фабри

Примечание: * – ферментативная заместительная терапия.

проявлений болезни и ее осложнений. Возможно скрининговое исследование сухих пятен крови с определением активности альфа-галактозидазы.

Необходимо, чтобы все пациенты с признаками болезни Фабри были исследованы на наличие этого заболевания. Для этого существует программа, регламентирующая забор и отправку материала в центр молекулярной генетики, обеспечение больных препаратами заместительной терапии.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, et al. Mutations in the GLA Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson-Fabry Disease? *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (12): 3726. doi.org/10.3390/ijms19123726.
2. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). Dave Valle, Stylianos Antonarakis, Andrea Ballabio, Art Beaudet, Grant A. Mitchell. Accessed 19th Oct 2017. ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62644837&jumpsectionid=62644922#1102896682.
3. D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee, K. Raymond, P. Rinaldo, S. Tortorelli. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol.*, 39 (2015), pp. 206–216. doi.org/10.1053/j.semper.2015.03.005.
4. L. Echevarria, K. Benistan, A. Toussaint, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin. Genet.*, 89 (2015), pp. 54–64. doi.org/10.1111/cge.12613.

5. W.R. Wilcox, J.P. Oliveira, R.J. Hopkin, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol. Genet. Metab.*, 93 (2008), pp. 112–128. doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
6. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Leu239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J*. 2017 May 31; 58 (3): 454–458. Epub 2017 May 12. doi.org/10.1536/ihj.16–361.
7. J. Lakoma, R. Rimondini, V. Donadio, R. Liguori, M. Caprini Pain related channels are differentially expressed in neuronal and non-neuronal cells of glabrous skin of Fabry knockout male mice. *PLoS One*, 9 (2014), Article e108641. doi.org/10.1371/journal.pone.0108641.
8. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci. Ther.*, 22 (2016), pp. 568–576. doi.org/10.1111/cns.12542.
9. E. Kolodny, A. Fellgiebel, M. J. Hiltz, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*, 46 (2015), pp. 302–313. doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283.
10. R. Skrunes, C. Tøndel, S. Leh, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 12 (2017), pp. 1470–1479. doi.org/10.2215/CJN.01820217.
11. M. Namdar. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 3 (2016), p. 7. doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007.
12. H.C. Wilson, R.J. Hopkin, P.C. Madueme, et al. Arrhythmia and clinical cardiac findings in children with Anderson-Fabry disease. *Am. J. Cardiol.*, 120 (2017), pp. 251. doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.016.
13. C.K. Svensson, U. Feldt-Rasmussen, V. Backer. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur. Clin. Respir. J.*, 2 (2015 Jun 26). doi.org/10.3402/ecrj.v2.26721.
14. D.P. Germain, E. Brand, A. Burlina, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female Fabry patients: a multicenter Fabry Registry study. *Mol. Genet. Genomic Med.* (2018). doi.org/10.1002/mgg3.389.
15. Patel Vimal, O'Mahony Constantinos, Hughes Derilyn, Rahman Mohammad Shafiqur, Coats Caroline, Murphy Elaine, Lachmann Robin, Mehta Atul, Elliott Perry M. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015; 101 (12): 961–966. doi.org/10.1136/heartjnl-2014–306782.

16. M. Arends, C. Wanner, D. Hughes, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 28 (2017), pp. 1631–1641. doi.org/10.1681/ASN.2016090964.
17. Linhart, C. Kampmann, J.L. Zamorano, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry Outcome Survey. *Eur. Heart J.*, 28 (2007), pp. 1228–1235. doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153.
18. Shiffman R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linforst G.E., Pakman S., Sorensen S.A., Wilcox V.R., Desnik R.J.: Disease Factory: progressive nephropathy and common cardiac and cerebrovascular pathology before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24: 2102–2111. doi.org/10.1093/ndt/gfp031.
19. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Yoshida H, Horinouchi M, Tabata K, Yonezawa S, Yoshimitsu M, Higuchi K, Nakao S, Anan R, Minagoe S, Tei C: Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J. Cardiol.* 2008, 51: 50–59. doi.org/10.1016/j.jicc.2007.12.001.
20. López-Sainz Á, Climent V, Ripoll-Vera T, et al. Negative screening of Fabry disease in patients with conduction disorders requiring a pacemaker. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (1): 170. doi.org/10.1186/s13023-019-1140-3.
21. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 195–204. doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.003.
22. Baig S, Edwards N, Kofecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace.* 2017; 0: 1–9. doi.org/10.1093/europace/eux261.
23. Germain DP, Diebold B, Peyrard S, Martin-Mista AI, Benistan K: Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery [abstract]. *Am J Hum Genet.* 2007, 81. doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-3/1-9-53.
24. Militaru S, Saftoiu A, Streubel B, Jurcut R. New Fabry disease mutation confirms cardiomyopathy aetiology: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018; 2 (4): yty133. doi.org/10.1093/ehjcr/yty133.
25. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019; 17 (1): 1. Published 2019 Jan 23. doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5.
26. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: the initial 15-month experience. *J Pediatr.* 2017; 190: 130–135. doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048.
27. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hiltz MJ, Kasper DC *Mol Genet Metab.* 2018 Feb; 123 (2): 148–153. doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.002.
28. Ortiz A., Germain, D.P., Desnick, R.J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Wilcox, W. R. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123 (4), 416–427. doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
29. J. Krämer, F. Weidemann. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease. *Curr. Med. Chem.* (2017 Jun 16). doi.org/10.2174/0929867324666170616102112.
30. B.E. Smid, L. van der Tol, F. Cecchi, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int. J. Cardiol.*, 177 (2014), pp. 400–408. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.001.
31. L. van der Tol, D. Cassiman, G. Houge, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *Rep.*, 17 (2014), pp. 83–90. doi.org/10.1007/8904_2014_342.
32. D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.*, 52 (2015), pp. 353–358. doi.org/10.1016/j.jmgmr.2019.100454.
33. R.J. Hopkin, J.L. Jefferies, D.A. Laney, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol. Genet. Metab.*, 117 (2016), pp. 104–113. doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
34. M. Biegstraaten, R. Angrímsson, F. Barbey, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10 (2015), p. 36. doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6.
35. C. Kampmann, A. Perrin, M. Beck Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10 (2015), p. 125. doi.org/10.1186/s13023-015-0338-2.
36. Ortiz, A. Abiose, D.G. Bichet, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J. Med. Genet.*, 53 (2016), pp. 495–502. doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103486.
37. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurol. Ther.*, 22 (2016), pp. 568–576. doi.org/10.1111/cns.12542.
38. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation* 34 (3): 236–42. doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.

Для цитирования: Хидирова А.Д., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Дульченко В.С. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте. Медицинский алфавит. 2020; (7):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-22-27>

For citation: Khidirova A.D., Magomedova A. Kh., Vasilenko A. A., Dudchenko V. S. Fabry's disease in cardiological aspect. Medical alphabet 2020; (7):22–27 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-22-27>



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-27-30

Ишемическая кардиопатия в практике врача

В.А. Чувилева, студентка V курса; **В.В. Скворцов**, д.м.н., доцент; **Г.В. Еремина**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Ischemic cardiopathy in medicine practice

V.A. Chuvileva, V.V. Skvortsov, G.V. Eryomina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Ишемическая кардиопатия является клинико-морфологическим вариантом ИБС, возникает вследствие хронической ишемии участков миокарда. Характеризуется наличием ангиосклероза сосудов микроциркуляторного русла, кардиосклерозом, дилатацией и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ишемическая кардиопатия, микроваскулярная стенокардия, синдром X, ишемическая болезнь сердца, ангиосклероз, микротромбоз, сердечная недостаточность.

Summary

Ischemic cardiopathy is a clinical morphological variant of IHD. It occurs due to chronic ischemia of the myocardial sites. It is characterized by the angiosclerosis of the vessels of the microvasculature, cardiosclerosis, dilatation and eccentric hypertrophy of the left ventricle, progressive heart failure.

Key words: ischemic cardiopathy, angina microvascular, syndrome X, coronary artery disease, angiosclerosis, microthrombosis, heart failure.

Ишемическая кардиопатия (ИК) – клинико-морфологический вариант ИБС, относящийся к специфическим или вторичным кардиомиопатиям, характеризующийся морфофункциональными изменениями миокарда,

возникающими вследствие хронической ишемии его участков. ИК проявляется дилатацией и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, прогрессирующим сердечной недостаточности, кардио- и ангиосклероза. Этиологическим

фактором данного заболевания является атеросклеротическое поражение сосудов сердца. Преимущественно ИК встречается у мужчин среднего и старшего возраста. ИК является фоновым состоянием для различных форм ИБС,

в связи с этим определяет их клиническое течение. При этом симптоматика заболевания проявляется на поздних его этапах благодаря длительной работе компенсаторных механизмов.

В основе ИК лежит перестройка микроциркуляторного русла миокарда, связанная с воздействием атерогенных факторов на эндотелий сосудов. По мере прогрессирования эндотелиальных повреждений происходит перестройка сердечной мышцы, связанная с ангиотрофической и лимфоциркуляторной недостаточностью, присоединением нарушений нейрогуморальных механизмов.

Этиология и патогенез

Основным этиологическим фактором ИК является воздействие атерогенов на эндотелиальную выстилку сосудов сердца. Атерогенные факторы индуцируют повреждение эндотелия и связанные с ним изменения реологии крови. При этом в сосудах крупного калибра воздействие атерогенов имеет локальный характер по отношению к отдельным эндотелиоцитам, в то время как в сосудах микроциркуляторного русла воздействие атерогенных факторов значительно повреждает сосудистую стенку, в связи с чем существенно изменяются реологические свойства крови, что влечет за собой снижение гемоперфузии кардиомиоцитов. Таким образом, формирование ИК начинается с периферического звена сосудистого русла сердца. Как известно, сосуды микроциркуляторного русла обеспечивают трофическую и оксигенирующую функции крови, а также отток лимфы и обмен медиаторами [2]. В связи с эндотелиальной дисфункцией эндотелиоциты, во-первых, теряют свою антигемостатические и секреторные свойства, способность к регуляции тонуса сосудистой стенки и продукции цитокинов, снижается способность к пролиферации клеток базальной мембраны [1].

Изменения реологии крови связаны с гиперхолестерин- и триацилглицеридемией. Помимо прямого гиперагрегационного действия на клетки крови эти вещества оказывают прямое повреждающее действие на мембраны клеток сосудов путем дезорганизации

липидтранспортных систем мембран. Молекулы холестерина встраиваются в цитоплазматические мембраны, образуя связи с белковыми молекулами, из-за чего теряется избирательная проницаемость цитолеммы, в связи с этим возникает ионный дисбаланс во внутриклеточной среде, изменяются состав и консистенция цитоплазмы, что негативно влияет на функционирование внутриклеточных ферментов. В частности, активируется НАДФ-зависимое ПОЛ, что ведет к непосредственному повреждению клеточных структур [1].

Основное звено патогенеза при повреждении эндотелия микроциркуляторного русла принадлежит выработке цитокинов эндотелиоцитами. Провоспалительные цитокины оказывают стимулирующее влияние на фибробласты, содержащиеся в адвентициальной оболочке сосудов [1]. Активированные фибробласты и гладкомышечные волокна проникают через все три слоя сосудистой стенки и вызывают прогрессирующий ангиосклероз. При этом гладкомышечные волокна частично атрофируются, поэтому соседние волокна гипертрофируются, а между ними залегают участки волокнистой соединительной ткани [1]. Прогрессирующий ангиосклероз приводит к разрушению связей между кардиомиоцитами и непосредственно кардиомиоцитом и сосудом микроциркуляторного русла, питающим его. Непосредственное воздействие цитокинов и ингибирование ими NO-синтазы приводит к невозможности сосудов адекватно реагировать изменением своего тонуса и просвета на энергетические и трофические потребности кардиомиоцитов.

Большую роль в развитии ИК играют микротромбозы. Стеноз и деформация сосудов микроциркуляторного русла создают значительные препятствия току крови. Кроме того, сосудистая стенка теряет свою эластичность, что играет особое значение в наиболее дистальных отделах сосудов. Затрудненное опорожнение венозных синусов в совокупности с максимальной концентрацией тканевых факторов свертывания крови приводит к микротромбозам [1]. Изначально нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла

имеют лабильный характер за счет подключения компенсаторных механизмов, а именно: поступление крови в венозные синусы обеспечивается из нескольких артериол, в том числе лучше функционирующих. Это обеспечивает характерную для ИК мозаичность зон ишемии и компенсаторной гиперемии [1]. Стоит отметить, что компенсаторные явления возникают благодаря нейрогуморальным механизмам, в первую очередь САС и РААС. Подобное шунтирование крови среди капилляров приводит к повышению скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, а следовательно, и уменьшению времени контакта клеток с оксигенированной кровью. Кроме того, значительно снижается артериовенозная разница, что также приводит к неудовлетворению энергетических и трофических потребностей кардиомиоцитов. Кроме того, подобное шунтирование в разы увеличивает нагрузку на приносящие сосуды, в связи с чем в них развивается компенсаторная гипертрофия гладкомышечных волокон, повреждение эндотелия, поэтому и эти сосуды постепенно утрачивают свои функции.

Помимо этого, за счет ангиосклероза возникает лимфоциркуляторная недостаточность. Затрудненный отток лимфы ведет к скоплению в интерстиции продуктов тканевого метаболизма и клеточного детрита [1]. Это еще более усугубляет клеточную гипоксию и запускает склеротические процессы в интерстиции. Кроме того, лимфогенный отек снижает сократительную способность миокарда и в конечном итоге приводит к кардиосклерозу.

Клиника

Изменения, происходящие в сосудах сердца и самих миокардиоцитах, не способны привести к острой коронарной катастрофе. ИК имеет хроническое прогрессирующее течение. В течении ИК можно выделить три основных периода: начальный или субклинический, связанный с активной работой компенсаторных механизмов, период клинических проявлений и терминальный декомпенсаторный. При этом ИК является морфологическим эквивалентом Х-синдрома (микровазкулярной стенокардии)

за счет поражения дистальных отделов сосудистого русла сердца [1]. Декомпенсаторный период характеризуется не единичными ишемизированными и некротизированными кардиомиоцитами, а группами клеток, подверженных ишемии и некрозу.

В период клинических проявлений снижается толерантность к физической нагрузке, возникают загрудинные боли стенокардического характера, отличающиеся от типичных ангинозных болей большей продолжительностью. Боли при ИК не исчезают после прекращения физической нагрузки, воздействия холода и других факторов, спровоцировавших их начало. Кроме того, при применении нитратов боли не купируются, а в ряде случаев даже усиливаются за счет расширения венул микроциркуляторного русла, застоя крови в них и усиления гипоксии.

Часто отмечаются нарушения со стороны ЦНС и пищеварительной системы, которые также связывают с поражением микроциркуляторного русла органов.

У пациентов с ИК часто возникают микроинфаркты при малоизмененных коронарных артериях, по данным коронарографии [5].

С прогрессированием ИК возникают проявления сердечной недостаточности.

Диагностика

Важным звеном диагностики является коронарография, необходимая для исключения патологии магистральных коронарных сосудов, в первую очередь – исключения ишемии, вызванной стенозом коронарных артерий. При этом контрастное вещество задерживается на уровне микроциркуляторного русла миокарда более 7–8 систол [5]. Отмечается наличие выраженной инсулинорезистентности клеток миокарда при проведении теста на потребление глюкозы миокардом, при пероральном глюкозотолерантном тесте и внутривенном тесте с инсулином [5].

При оценке состояния коронарных артерий также применяют мультиспиральную компьютерную томографию, позволяющую выявить очаги кальцификации коронарных артерий, что также ассоциируется с ишемией, вызванной стенозом магистральных артерий.

Кроме того, возможно применение МРТ. Особенно актуально применять стресс-МРТ и МРТ-коронарографию. При этом возможно обнаружение даже небольших зон ишемии и атеросклеротических изменений в сосудах. Хотя этот метод ввиду экономических причин пока не получил широкого распространения, он имеет массу предпосылок к активному внедрению в клиническую практику за счет неинвазивности и безопасности.

В отличие от рутинной ЭКГ, часто не способной дать объективное представление о состоянии сердца, особенно на начальных этапах ИК, более информативным является холтеровское ЭКГ-мониторирование, которое позволяет выявить эпизоды преходящей ишемии при наличии или отсутствии болей. При этом удается выявить связь с причинными факторами, вызвавшими ишемию, и также эпизоды бессимптомной ишемии.

При проведении стресс-Эхо-КГ отмечают характерные для ИК нарушения локальной сократимости и изолированную диастолическую дисфункцию [5]. Кроме того, выявляют дилатацию и эксцентрическую гипертрофию левого желудочка. В последнее время внедрена методика оценки коронарного кровотока после сосудорасширяющей стимуляции. При этом кровоток измеряют путем трансторакального доплеровского исследования или контрастного Эхо-КГ. При этом у больных ИК отмечается более низкая вазодилатирующая способность сосудов сердца.

Особое значение в последнее время приобретает позитронно-эмиссионная томография, которая позволяет однозначно диагностировать микрозоны ишемии, парабризов и некрозов миокарда. Менее информативным, но применяемым методом является скintiграфия миокарда [4].

Стоит отметить, что резкого изменения данных липидного профиля при ИК не отмечается, в то время как при атеросклеротических изменениях коронарных артерий выявляют резкие сдвиги.

Лечение

Эффективность медикаментозной терапии у пациентов данной группы достигает в среднем 30–50% [5]. Терапия основана на применении

антиангинальных препаратов в различных комбинациях. Основное место занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, применение которых наиболее патогенетически обосновано [5].

ИАПФ показывают наибольшую эффективность за счет их способности ликвидировать сосудосуживающий и оксидативный эффекты ангиотензина II. За счет вазодилатации снижается преднагрузка на сердце, что замедляет прогрессирование сердечной недостаточности. Кроме того, данная группа препаратов увеличивает экскрецию натрия и воды, при этом повышая содержание калия внутри клеток и тем самым корректируя сложившийся ионный дисбаланс в кардиомиоцитах. Сердечный выброс увеличивается на фоне приема ИАПФ, несмотря на снижение общего периферического сопротивления сосудов и отсутствие влияния на ЧСС за счет блокирования действия ангиотензина II на САС.

АРА II блокируют эффекты, которые оказывает ангиотензин II, а именно: сосудосуживающий эффект, задержку натрия и воды внутри клетки, потенцирование ремоделирования стенок сосудов миокарда. Помимо этого, АРА II обладают симпатолитическим действием, заключающимся в уменьшении выделения медиаторов в синаптическую щель и увеличении их высвобождения в ЦНС, что предотвращает регуляторное действие САС на сосудистый тонус [6].

Для профилактики микротромбозов применяют антиагреганты при отсутствии противопоказаний к их применению. В настоящее время используют три основных группы данных средств: препараты ацетилсалициловой кислоты, производные тиенопиридина и блокаторы тромбоцитарных гликопротеинов IIb, IIIa. При лечении ИК обоснованно применение первых двух групп.

Липидонормализующее лечение не только уменьшает прогрессирование атеросклероза в магистральных артериях, но и благоприятно влияет на эндотелиальную дисфункцию. Актуально использовать статины, ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике, фибраты, полиненасыщенные жирные

кислоты, секвестранты желчных кислот. Особое значение имеют статины. Являясь ингибиторами фермента, участвующего в ранней стадии синтеза эндогенного холестерина, ГМК-КоА-редуктазы, они снижают внутриклеточное содержание холестерина. При этом на гепатоцитах увеличивается количество рецепторов для ЛПНП, являющихся атерогенными, и происходит их активный захват гепатоцитами. Кроме того, статины путем активации эндотелиальной NO-синтазы и стимуляции выработки эндотелина значительно уменьшают эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, применение статинов обеспечивает значительное замедление прогрессирования ИК.

В целом терапия направлена на предотвращение или коррекцию проявлений сердечной недостаточности. Применяются β -блокаторы и антагонисты кальция при инструментально выявленных участках ишемии

миокарда. При проведении терапии у части больных уменьшается частота возникновения болевых приступов, значительно повышается толерантность к физической нагрузке и улучшается ответ на нитраты.

Список литературы

1. Гавриш А. С. Ишемическая кардиомиопатия [Электронный ресурс] / А. С. Гавриш, В. С. Пауков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 536 с. – ISBN 978-5-9704-3341-6. – Режим доступа: www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433416.html.
2. Кэмм А. Дж. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / Под ред. А. Дж. Кэмм, Т. Ф. Люшера, П. В. Серриуса. Перевод с англ. / Под ред. Е. В. Шляхто. 2011. – 1480 с.: ил. – 1480 с.
3. Шляхто Е. В. Кардиология [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
4. Беленков Ю. Н., Терновой С. К. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – 976 с.
5. Алексеева О. П., Долбин И. В., Федоренко А. А. Кардиальный синдром X (особенности патогенеза и лечения). – Н. Новгород: Изд-во НГМА. – 2007.
6. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
7. Беленков Ю. Н. Кардиология [Электронный ресурс] / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Орано-

ва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с. (Серия «Национальные руководства»).

8. Белялов Ф. И. Клинические рекомендации по кардиологии [Электронный ресурс] / под ред. Ф. И. Белялова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 160 с.
9. Костин В. И., Трубникова О. А., Долинчик Т. Р. и др. Роль нарушений липидного и углеводного обмена в патогенезе кардиологического синдрома X // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 2. – С. 31–35.
10. Колесниченко М. Г., Болдуева С. А., Рыжкова Д. В. и др. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга // Сагоу Соматик. – 2012. № 3. – С. 5–11.
11. Осовская Н. Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению // Газета «Новости медицины и фармации». Кардиология. – 2011. (359) 2011 (тематический номер).
12. Татенкулова С. Н., Мареев В. Ю., Зыков К. А., Беленков Ю. Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4–8.
13. Аляви А. А., Зуфаров М. М., Туляганова Д. К. Обратимые дисфункции жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2002. – № 8. – С. 18–22.
14. Бокерия Л. А., Чичерин И. Н. Природа и клиническое значение («новых» ишемических синдромов). – М.: Изд. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 307 с.
15. Аминова Г. Г. Морфологические основы регуляции кровотока в микроциркуляторном русле // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 80–84.
16. Сидоренко Г. И. Новые ишемические синдромы: Рук. по кардиологии. – Минск: Беларусь, 2003. – С. 277–289.

Для цитирования: Чувилева В. А., Скворцов В. В., Еремина Г. В. Ишемическая кардиомиопатия в практике врача. Медицинский алфавит. 2020; (7):27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-27-30>

For citation: Chuvileva V. A., Skvortsov V. V., Eryomina G. V. Ischemic cardiopathy in medicine practice. Medical alphabet 2020; (7):27–30 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-27-30>



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-30-41

Высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: алгоритмы, интерпретация, клинические последствия

В. В. Вельков, к. б. н., директор по науке

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

High sensitivity measurement of cardiac troponins: algorithms, interpretations, clinical consequences

V. V. Velkov

DIAGON Co., Pushchino, Moscow Region, Russia

Резюме

Обзор текущих направлений в использовании высококчувствительного измерения тропонинов (hscTn) в кардиологии и неотложной медицине. Особое внимание уделено аналитическим характеристикам ВЧТн-тестов и алгоритмам серийных ВЧ-измерений, применяемым для диагностики различных типов инфарктов миокарда, неишемических миокардиальных повреждений, стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, кардиомиопатии Такоцубо, миокардита, инфекционного эндокардита перикардита. Рассмотрено также использование ВЧ-тестов для выявления миокардиальных повреждений у пациентов с сепсисом, пневмонией, ренальными патологиями, инсультом, а также у критических, госпитализированных и амбулаторных пациентов и у лиц общей популяции.

Ключевые слова: высококчувствительный тропонин, инфаркт миокарда, неишемическое миокардиальное повреждение, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия.

Summary

Review of current trends in the usage of high sensitive troponins (hscTn) in cardiology and emergency medicine. The special attention is given to analytical characteristics of different hscTn tests and algorithms of their serial measurements using for diagnostics of different types of myocardial infarctions, non-ischemic myocardial injury, stable and unstable angina, heart failure, cardiomyopathy takotsubo; myocarditis, endocarditis, and pericarditis. Also it is reviewed the usage of hscTn testing for evaluation of cardiac injuries in patients with sepsis, pneumonia, renal pathologies, stroke, in critical and hospitalized patients, in outpatients and in general population.

Key words: high sensitivity troponin, myocardial infarction, myocardial injury, heart failure, unstable angina.

Широкое применение высокочувствительных измерений циркулирующих концентраций тропонинов привело к революционным изменениям как в практике кардиологии, так и в понимании патофизиологических механизмов развития острых коронарных синдромов (ОКС) и миокардиальных повреждений, не связанных с ишемией. В результате этих фундаментальных достижений в 2012 году международным кардиологическим сообществом было принято принципиально новое, третье всеобщее определение инфаркта миокарда (ИМ) [1], а в 2018 – четвертое [2]. В итоге высокочувствительное (ВЧ) определение тропонинов стало «золотым стандартом» диагностики ИМ и неишемического повреждения миокарда, которое является новой нозологической единицей, принятой четвертым всеобщим определением ИМ [2, 3]. Как показали десятилетние исследования (количество научных публикаций, связанных с применением ВЧ-измерений на 22 октября 2019 года, составляет 3728, PubMed) применение ВЧ-тестов резко повышает эффективность ранней диагностики инфарктов без подъема ST-сегмента (ИМБСТ), выявляет неишемические повреждения миокарда и прогнозирует риск неблагоприятных событий. В итоге среди пациентов, поступающих с признаками ОКС, количество диагнозов ИМБСТ возрастает на 20–30% за счет снижения количества диагнозов «нестабильная стенокардия», также возрастает количество выявляемых ИМ второго типа (ИМ2) и неишемических миокардиальных повреждений [4].

Почему следует применять ВЧ-измерение тропонинов

Их применение рекомендуют: четвертое всеобщее определение ИМ [2]; рекомендация по внедрению ВЧ тропониновых тестов (ВЧТн-тестов) в практику медицинских учреждений США, составленная группой экспертов журнала Американского колледжа кардиологии [5]; совместная рекомендация Академии американской ассоциации клинической химии и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины [6]; рекомендация Европейского кардиологического общества по лечению и диагностике

пациентов, поступающих с ОКС без подъема ST-сегмента [7]; российские клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы [8]. Применение ВЧТн-тестов одобрено Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) [9].

Для чего следует применять ВЧТн-тесты

При поступлении с признаками ОКС и ЭКГ без подъема ST-сегмента: для ранней диагностики ИМБСТ и при этом для оценки рисков сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов.

Для диагностики ИМ, связанных с чрезкожным коронарным вмешательством (ЧКВ), арто-коронарным шунтированием (АКШ) и для предоперационной и послеоперационной оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов при коронарной хирургии.

При поступлении в отделения неотложной терапии по некардиальным причинам: для выявления сопутствующих острых и хронических неишемических сердечно-сосудистых патологий.

При некардиальной хирургии: для предоперационной и послеоперационной оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов имеющих установленные коронарные патологии.

У госпитализированных и амбулаторных пациентов, имеющих признаки серьезных коронарных патологий [обзоры 10–16].

Что дают ВЧТн-тесты

1. Надежную дифференциальную диагностику ИМСТ, ИМБСТ и неишемических миокардиальных повреждений, при этом: а) выявляют дополнительное значительное количество случаев ИМБСТ, которые с помощью не ВЧТн-тестов не выявляются; б) доля выявляемых ИМБСТ возрастает за счет снижения количества ложноположительных диагнозов «нестабильная стенокардия»; в) среди диагностированных ИМБСТ ВЧТн-тесты выявляют

большее количество ИМ второго типа за счет снижения количества диагнозов ИМ первого типа (ИМ1).

2. Сокращение времени подтверждения и исключения диагноза ИМ (с 6–12 часов для не ВЧ-тестов до 0–3 часов для ВЧ-тестов).
3. Снижение морбидности и летальности при оперативном проведении адекватных лечебных мероприятий [10–16].
4. Повышение эффективности работы отделений неотложной кардиологии (ОНК) за счет сокращения длительности пребывания пациентов и снижения экономических затрат [17, 18].

Что такое ВЧТн-тесты

ВЧТн-тесты измеряют наноконцентрации циркулирующих тропонинов

При образовании тромба или спазма динамика повышения тропонинов отражает увеличение зоны мионекроза, из которой тропонины поступают в циркуляцию. Чем более низкие уровни тропонинов определяет тест, тем более ранние стадии ИМ он выявляет. Если чувствительность низкая (детектируются только высокие концентрации тропонинов), такой тест диагностирует преимущественно обширные ИМ с подъемом ST-сегмента. В случаях, когда у пациента явные признаки ОКС, а тропонин «отрицательный», обычно рекомендуется повторить измерение через 8–12 часов. Это время, необходимое для увеличения зоны мионекроза и повышения тропонинов до уровня чувствительности данного теста.

ВЧТн-тесты имеют аналитические характеристики, установленные международными рекомендациями

Значение уровня 99-й перцентили. ВЧ-тесты определяют тропонины даже у здоровых лиц. Это позволило установить референтные значения концентрации тропонинов, характерные для верхнего предела нормы. 99-я перцентиль (или верхний референтный уровень – upper reference level, URL, англ.) – это концентрация тропонина, при которой 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный диагноз ИМ и только 1 из 100 может

Таблица 1
Чувствительность ВЧТн-тестов [19]

Процент здоровых лиц с определяемым Тн	Название теста	Уровень чувствительности
Менее 50	Современный чувствительный	1
50–75	ВЧ I поколения	2
75–95	ВЧ II поколения	3
Более 95	ВЧ III поколения	4
Около 99–100	ВЧ новейшего поколения	5

иметь ложноположительный. При этом ВЧ-тесты должны определять концентрации Тн ниже уровня 99-процентили. Употребление терминов «тропонин-положительный» и «тропонин-отрицательный» не рекомендуется [2, 5, 19].

Гендерные значения 99-й процентили. Значения концентрации, соответствующие уровню 99-й процентили у женщин примерно в два раза ниже, чем у мужчин. Однако влияние гендерных различий на уровни ВЧТн значительно меньше, чем влияние пожилого возраста, наличия ренальной дисфункции, сердечной недостаточности или длительности сердечного приступа от момента его начала до момента взятия крови. Некоторые производители ВЧТн-тестов рекомендуют для мужчин и женщин обобщенные значения 99-й процентили [2, 5, 19].

Значения 99-й процентили у пожилых. Значения 99-й процентили у мужчин и женщин (возраст от 65 лет), не имевших известных ССЗ, выше, чем значения 99-й процентили у здоровых лиц среднего возраста [5, 19, 20].

Предел детекции ВЧТн-тестов. Нижний предел определения или предел детекции (ПД – limit of detection, LOD, англ.) – наименьшее количество тропонинов в пробе, которое определяется с требуемой точностью. Для обеспечения высокой точности ВЧТн-тестов значение ПД должно быть примерно в пять раз ниже, чем значение 99-й процентили. Одним из основных критериев ВЧ-тестов является то, что они должны измерять концентрации тропонинов выше ПД у 50 и более процентов индивидов обоих полов [19].

Коэффициент вариации. Коэффициент вариации (КВ) отражает случайный разброс результатов, который выявляется при повторных измерениях тропонина в одной и той же пробе. Согласно требованиям

IV всеобщего определения ИМ, КВ на уровне 99-й процентили должен быть 10 и менее процентов [2].

Классификация ВЧТн-тестов

Значения коэффициента вариации. При КВ ниже 10% тесты отвечают требованиям международных рекомендаций; при 10–20% – могут использоваться в клинической практике, обозначаются как конвенциональные (conventional) или современные (contemporary); обычно имеют «эмпирические» пограничные уровни, установленных значений уровня 99-й процентили не имеют, допустимы к использованию. Из-за большой «серой зоны» имеется высокая вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов; при КВ выше 20% применение таких тестов не рекомендуется.

Чувствительность: чем она выше, тем у большего процента здоровых лиц обнаруживается Тн (табл. 1).

Отношение уровня 99-й процентили к уровню предела детекции: менее 1 – применимый в клинической практике ВЧ-тест; 10 и более – экстремально ВЧ-тест; 20 и более – ультравысокочувствительный тест [19].

ВЧТн-тесты разных производителей имеют разные аналитические характеристики. В миоцитах тропонины содержатся двух пулах: связанном с миофибриллами (саркомерами) и в свободном состоянии в цитоплазме. На ранних стадиях ОКС в циркуляцию из еще жизнеспособных миоцитов выходят цитозольные тропонины как в виде индивидуальных молекул сТnI, сТnT и сТnC, так и в виде их двойных и тройных комплексов (сТnI-сТnC, сТnI-сТnC-сТnT). Это раннее и потенциально обратимое повреждение миокарда, тропонины выходят в кровоток при ишемии, но без мионекроза [21]. Затем из миофибрилл гибнущих миоцитов выходят продукты

деградации тропонинов, их фрагменты и окисленные и фосфорилированные формы. Это уже необратимое повреждение, скорость расширения зоны которого отражает динамика повышения ВЧ тропонинов в течение нескольких часов [22]. Эти комплексы и формы тропонинов имеют различные антигенные характеристики (эпитопы). Для определения суммарного количества различных циркулирующих форм тропонинов ВЧ-тесты разных производителей содержат различные наборы различных антител, связывающихся с разными эпитопами тропонинов, и поэтому имеют разные чувствительность, значения 99-й процентили и ПД. *Сравнение концентраций тропонинов, полученных с помощью ВЧТн-тестов разных производителей, неправомерно. Алгоритмы измерений, предназначенные для ВЧ-тестов разных производителей, не взаимозаменяемы* [23, 24]. Диагностические значения конкретных ВЧТн-тестов и алгоритмы их применения, включающие значения предела детекции, уровня 99-й процентили, коэффициента вариации, алгоритмов серийных измерений, значения абсолютного (нг/л) и (или) относительного (%) повышения или снижения ВЧТн при серийных измерениях (значения дельты), предоставляются производителями и (или) публикуются в научных журналах. Сведения об аналитических характеристиках различных ВЧТн-тестов регулярно публикуются Международной федерацией клинической химии [25, 26].

Четвертое всеобщее определение инфаркта миокарда

Этот документ предусматривает ВЧ-измерение кардиальных тропонинов как один из важнейших диагностических критериев ИМ. Термин «инфаркт миокарда» следует использовать при выявлении повреждения миокарда в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда.

Диагностические критерии ИМ: повышение и (или) снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение его концентрации превышает уровень 99-й процентили (верхней границы нормы) в сочетании хотя бы с одним признаком из перечисленных – симптомы ишемии миокарда: вновь возникшие

ишемические изменения на ЭКГ; выявление патологического зубца Q; выявление по данным визуализирующих методов новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии. В рекомендациях приведены конкретные диагностические критерии ИМ различных типов [2].

Неишемическое миокардиальное повреждение – НИМП. Одно из принципиальных нововведений – термин «повреждение миокарда». Его следует использовать при концентрации Тн выше значения 99-й процентиля (верхнего референтного уровня) при отсутствии симптомов ишемии. Принята следующая классификация неишемических миокардиальных повреждений.

Хроническое – ХНИМП (chronic non-ischemic myocardial injury, CNIMI). При серийных измерениях значения ВЧТн выше 99-й процентиля постоянны, нет динамики повышения или снижения (по крайней мере в течение 8 часов).

Острое – ОНИМП (acute non-ischemic myocardial injury, ANIMI). При серийных измерениях ВЧТн выше 99-й процентиля, есть динамика повышения или снижения $\leq 20\%$. Развитие НИМП может быть связано с кардиальными и некардиальными причинами, например с миокардитом, контузией миокарда, ренальной недостаточностью, легочной эмболией, сепсисом и другими патологиями. Пациенты с НИМП имеют высокий риск неблагоприятных кардиальных и некардиальных событий [2]. В 60% случаев повышенные ВЧТн связаны с именно с НИМП; их имеет каждый восьмой госпитализированный по различным показаниям пациент, при этом риск 5-летней смертности – около 70%, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 30% [27]. Согласованных рекомендаций по терапии пациентов с НИМП пока нет. При равной степени ишемического и неишемического повышения ВЧ тропонинов риск летальности у пациентов с неишемически повышенными тропонинами почти в два раза выше, чем у пациентов с ишемическими повышенными ВЧ тропонинами (результаты наблюдения в течение 3 лет). Полагается, что

неишемически повышенные ВЧ тропонины отражают так называемые структурные повреждения миокарда разной этиологии [28, 29]. Таким образом, кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, ВЧ-тесты выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющих риск летальности, в несколько раз превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными ВЧ-тропонинами.

Когда назначать ВЧТн-тесты

«Степень полезности применения ВЧ-тестов связана со временем, прошедшим с момента возникновения клинических симптомов ишемии, до поступления пациента в ОНК и первого измерения» [5]. При назначении ВЧ-измерений следует заранее оценить вероятность повышения ВЧ-тропонина исходя из: а) интервала между началом загрудинной боли, ишемических симптомов и временем поступления пациента; б) наличия у пациента патологий, которые могут быть связаны с неишемическим повышением тропонинов (хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.) [5].

Наивысший приоритет назначений – для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и недиагностической ЭКГ.

При поступлении с признаками острой сердечной недостаточности (ОСН) для быстрого подтверждения или исключения ИМ1; при ОСН уровень тропонина выше 99-й процентиля связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода; чем выше уровни, тем выше риск [30].

Когда назначение ВЧТн-тестов может быть целесообразным. Целесообразность ВЧ-измерения должна быть рассмотрена для пациентов без загрудинной боли при подозрении на ОКС и при наличии одного из следующих симптомов: 1) внезапно возникшая изолированная одышка; 2) профузное потоотделение; 3) перебои в работе сердца; 4) тошнота или рвота; 5) резкая слабость; 6) острая спутанность сознания; 7) синкопе. При наличии симптомов, указанных выше, ВЧТн-тесты назначаются в следующих условиях: а) предшествовавший инсульт; б) предшествовавшая

сердечная недостаточность, в) сахарный диабет; г) возраст старше 75 лет; д) женский пол [31].

Первое измерение: интерпретация и дальнейшие действия. Перед первым измерением рекомендуется параллельная оценка риска пациента по шкалам TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) и HEART (History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin). Эти шкалы количественно оценивают риски летальности и неблагоприятных острых коронарных событий и в комплексе с результатами ВЧ-тестирования могут дать полезную информацию.

После первого измерения возможны следующие варианты, при которых концентрация тропонина: 1) очень низкая (ниже предела детекции, даже не измеряется); 2) низкая – соответствует уровню предела детекции; 3) «нормальная» – выше предела детекции, но ниже 99-й процентиля; 4) высокая – выше 99-й процентиля.

Если после первого измерения уровень ВЧ Тн очень низкий (недетектируемый) или низкий (соответствует пределу детекции) и при этом неишемическая ЭКГ, диагноз ИМ может быть исключен с высокой надежностью [5]. При этом риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий настолько минимальный, что позволяет безопасную выписку 30–60% таких пациентов из отделения неотложной кардиологии (ОНК) в другие отделения. При таком первом результате тестирования может быть однократным [5, 32]. Принципиально, что этот алгоритм рекомендуется применять не ранее чем через 3 часа после начала сердечного приступа – это время, необходимое для возможного подъема концентрации Тн [5].

«Нормальный» ВЧТн: выше предела детекции, но ниже 99-й процентиля. «Нормальные уровни ВЧ тропонинов при поступлении не должны применяться как единственный параметр для исключения ОИМ». Показано, что от 6 до 23% всех пациентов с ОИМ, диагностированным при поступлении, имели нормальные исходные уровни ВЧ тропонинов [33]. Если при поступлении уровни ВЧ тропонинов «нормальные» или повышенные, необходимы дальнейшие серийные измерения [2, 5].

Серийные ВЧ измерения в течение 1–3 часов. Диагностируют: 1) при концентрации выше 99-й перцентили и отсутствии динамики повышения или при повышении $\leq 20\%$ – ХНИМП или ОНИМП соответственно; 2) при наличии динамики повышения (дельта выше 20%) – развивающееся ишемическое миокардиальное повреждение; 3) при динамике и превышении уровня 99-й перцентили хотя бы на один результат (с учетом превышения значения коэффициента вариации) – ИМБСТ.

При этом чем выше абсолютные и (или) относительные значения уровней ВЧТн и (или) дельты, тем выше тяжесть (обширность зоны) ИМБСТ и риски неблагоприятных осложнений и исходов [5, 34].

При низких значениях абсолютной и (или) относительной динамики интерпретация результатов может быть более широкой и диагноз менее однозначным, при высоких значениях интерпретация результатов более конкретная и диагноз более однозначный.

При развитии ИМ2 характерны более низкие исходные уровни ВЧТн и в первые несколько часов после поступления – более низкие значения как абсолютной дельты, так и относительной, чем при ИМ1 [5].

Раннее поступление. На ранних стадиях развития ОКС уровни Тн могут весьма быть низкими, поэтому первое измерение рекомендуется проводить не ранее чем через 3 часа после начала приступа [5].

Позднее поступление. Дельта может не манифестировать из-за того, что уровни ВЧТн выходят на плато или снижение дельты идет медленно по сравнению с ее быстрым повышением в фазе развития ИМ. В таких случаях у поздно поступивших пациентов отсутствие очевидной дельты не исключает ОИМ [5].

Скорость повышения ВЧТн: динамика дельты. При развитии ИМ1 повышение ВЧТн происходит в течение нескольких часов, при остром миокардите, инфекционном эндокардите и сепсисе значительно медленнее (в течение суток) и диагностируется как НИМП [5].

При поступлении ранние и поздние ВЧ-измерения имеют сходные диагностические характеристики.

Так, при наблюдении 22651 пациента, поступившего в 15 различных международных центров с признаками ОИМ, дельту определяли в течение 45–120 минут после поступления (ранняя динамика) и в течение 120–210 минут (поздняя динамика). Показано, что при уровнях ВЧТн ниже 6 нг/л и абсолютном раннем изменении дельты ниже 4 нг/л отрицательное предиктивное значение для ИМ составляло 99,5%, 30-дневный риск последующего ИМ составлял 0,2%. 56,5% таких пациентов были классифицированы как имеющие низкий риск ИМ. Аналогичная ситуация наблюдалась и при поздней динамике дельты. В целом «низкие уровни ВЧТн при поступлении и низкие значения дельты при раннем или позднем измерении связаны с низкой вероятностью ИМ и низким риском среднечерепных событий». У пациентов без диагностированных ИМ повышенные уровни ВЧТн при отсутствии дельты были сильно связаны с высокими рисками последующих ИМ или смерти в течение 1–2 лет [35].

Снижение дельты после подъема. При подъеме уровня Тн выше 99-й перцентили и последующем его снижении для диагностики ИМ могут быть рекомендованы коронарная ангиография, эхокардиография, МРТ сердца, ЭКГ – стресс-тест, диагностика ТЭЛА. При этом весьма важным является выявление ТЭЛА, миокардита, тяжелого клапанного порока сердца, фибрилляции предсердий, острой сердечной недостаточности [5].

Три группы пациентов после серийных измерений

Группа в зоне подтверждения ИМ (rule-in zone) – пациенты, у которых согласно алгоритму используемого ВЧ-теста диагноз ИМ подтвержден.

Зона исключения ИМ (rule-out zone) – пациенты, у которых диагноз ИМ исключен.

Зона наблюдения (observational zone или observe zone) – пациенты, которым согласно результатам ВЧ-тестирования диагноз ИМ не может быть ни подтвержден, ни исключен. В зону наблюдения, как правило, попадают лица, поступившие позже 12 часов после начала приступа, преимущественно пожилые мужчины с заболеваниями

коронарных артерий и ренальными патологиями в анамнезе. Пациентам зоны наблюдения могут быть рекомендованы дополнительные серийные измерения, стресс-тестирование, эхокардиография, коронарная компьютерная томографическая ангиография и др. Чаще всего такие пациенты имеют структурные заболевания миокарда или медленно развивающийся ИМ и в целом неблагоприятный прогноз [36]. Мета-анализ 16 исследований эффективности применения алгоритма измерений при поступлении и через 1 час (0/1 ч) показал, что в зону подтверждения ИМ попадает около 25% пациентов, в зону исключения – около 60%, в зону наблюдения – около 15% [37]. Согласно другому международному проспективному исследованию установлено, что среди 2296 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, при применении алгоритма 0/1 ч у 62% пациентов ИМБСТ был исключен (зона исключения), 13% пациентов входили в зону подтверждения; 25% – в зону наблюдения. У пациентов зоны исключения количество неблагоприятных исходов в течение 30 дней составило 0,2%. Время пребывания в ОНК составило 2,5 часа (медиана) [38].

ВЧ-тесты в диагностике ИМ2

ИМ2 развивается из-за дисбаланса поступления (потребления) кислорода при отсутствии острого разрушения атеро-тромботических бляшек, по сравнению с ИМ1 ИМ2 связан с более тяжелыми неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями. Для диагностики ИМ2 так же, как и для диагностики ИМ1, ключевой признак – клиническое наличие миокардиальной ишемии. Этиология ИМ2 весьма гетерогенна и обусловлена широким спектром коронарных патологий [39, 40].

ИМ2 – низкие уровни ВЧТн при поступлении – высокий риск неблагоприятных последствий. Почти во всех исследованиях показано, что для ИМ2 по сравнению с ИМ1 характерны: а) более низкие исходные уровни ВЧТн; б) более низкие абсолютные и относительные значения дельты; в) более высокие значения риска неблагоприятных исходов [41, 42]. Так, при наблюдении 2929 пациентов, поступивших с признаками ОКС, оказалось, что при ИМ1 пиковые

Таблица 2

Частота развития осложнений у пациентов с ИМ1 и ИМ2 [45]

Диагноз (или осложнение)	Пациенты с ИМ1, %	Пациенты с ИМ2, %
Сердечная недостаточность	5	22
Фибрилляция предсердий	5	25
Инсульт	10	16
Хроническая болезнь почек (ХБП)	15	49
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	4	19

уровни ВЧТн составляли 2420 нг/л, риск смерти в течение 500 дней – 16%; при ИМ2 пиковые уровни составляли 140 нг/л, риск смерти – 37%, риск повторных ИМ при ИМ1–16%, при ИМ2–4% [43]. В другом исследовании среди 3762 госпитализированных пациентов, у которых по различным показаниям измерялись уровни ВЧТн (наблюдение 3,2 года), установлено, что при ИМ1 общая смертность составляла 32%; при ИМ2–62%, при НИМП – 59%, при не повышенном ВЧТн – 22%. Смертность от сердечно-сосудистых причин составляла: при ИМ1–61,3%; при ИМ2–42,6%; при НИМП – 41,2% [44]. Согласно недавнему исследованию, среди 2738 лиц, поступивших с признаками ОКС, уровни ВЧТн выше 99-й процентиля были у 36%. Диагнозы при поступлении и смертность в течение 4 лет составляли: НИМП – у 73% пациентов, смертность – 33%; ИМ2 – у 17%, смертность – 43%; ИМ1 – у 9,7%, смертность – 14%. При ИМ2 риск общей смертности был в три раза выше, чем при ИМ1. Пациенты с ИМ2 были в среднем на 12 лет старше, чем с ИМ1, и чаще имели различные осложнения (табл. 2).

При ИМ2 и ИМ1 между значениями абсолютных уровней ВЧТн и показателями дельты имеет место значительное перекрытие, поэтому использовать возможную разницу между этими показателями для дифференциальной диагностики ИМ1 и ИМ2 нельзя [46]. В целом ВЧТн-тесты выявляют значительно большее количество ИМ 2, чем конвенциональные Тн-тесты; пациенты с ИМ2 имеют большее количество коморбидностей и более тяжелые неблагоприятные исходы, чем пациенты с ИМ1.

Повышенный ВЧТн при стабильных и нестабильных сердечно-сосудистых заболеваниях – предиктор неблагоприятных исходов

Стабильные ССЗ. При наблюдении 619 пациентов с подозреваемыми стабильными заболеваниями коронарных артерий (ЗКА), было показано, что уровни ВЧТнТ выше 99-й процентиля были связаны: а) с увеличением массы левого желудочка (ЛЖ) и его объема (179 ± 80 против 158 ± 44 мл); б) с более низкой фракцией выброса ЛЖ (59 ± 14 против 62 ± 11 %); в) с глобальной продольной деформацией ЛЖ ($14,1 \pm 3,4$

против $1,9 \pm 3,2$ %); г) с более обратимыми дефектами перфузии и обратимыми нарушениями локальной сократимости. В целом у лиц со стабильными ЗКА повышенный ВЧТнТ отражал как массу ЛЖ, так и обратимую миокардиальную ишемию [47]. В другом исследовании при наблюдении 943 пациентов с подозреваемой стабильной стенокардией, которым была проведена коронарная компьютерная томографическая ангиография, оказалось, что повышенные уровни ВЧТн I связаны с *пятикратным* повышением риска обструктивных ЗКА, притом независимо от известных факторов риска. У пациентов с подозреваемой стабильной стенокардией повышенный ВЧТн I – это независимый предиктор обструктивных ЗКА [48]. В дальнейшем при наблюдении 3882 пациентов со стабильной стенокардией была обнаружена связь между уровнями ВЧТнТ и риском ОИМ; в течение 8 лет 11,8% пациентов перенесли ОИМ. Отношения рисков ОИМ при ВЧТнТ (норма ≤ 3 нг/л) составляли: при 4–9 нг/л – 1,61; при 10,0–19,2 нг/л – 2,74, при 20–30 нг/л – 4,49 [49].

Нестабильные ССЗ. ВЧТн снижают количество нестабильных стенокардий и повышают количество ИМБСТ. Нестабильная стенокардия (НС), согласно Е. Braunwald, это наличие миокардиальной ишемии без миокардиального некроза [50]. В 1989 году была предложена классификация разных типов НС, основной принцип которой: наличие ишемической ЭКГ и исключение ОИМ на основе «отрицательной» креатинкиназы [51]. В 2002 году были опубликованы данные регистров 11 543 пациентов, госпитализированных с признаками ОКС. Согласно диагностическим критериям тех лет, 30% из них имели ИМСТ, 25% – ИМБСТ, 38% – НС, 7% – другие кардиальные и некардиальные патологии [52]. Однако уже в более

ранних исследованиях при применении конвенциональных тестов уровни Тн, отражающие, как тогда полагалось, только мионекроз, стали определяться у трети пациентов с НС [53–55].

За прошедшие 30 лет диагностические критерии НС остались теми же, но тропонин-отрицательных не стало, и количество пациентов с отрицательной КК МБ и положительным Тн стало нарастать [56]. Анализ регистров 48 594 пациентов, поступивших с признаками ОКС, показал, что «измерение ВЧТн I привело к значительному улучшению точности ранней диагностики ОКС за счет реклассификации одной трети диагнозов НС в диагнозы ИМ» [57]. В 2015 году оказалось, что при поступлении 3762 пациентов с ОКС диагноз ИМСТ имели 26%, ИМБСТ – 67%, а НС – только 7%. В течение 3,2 года умерло 195 пациентов, 14% – с НС, 45% – с ИМБСТ, 25% – с ИМСТ. Был сделан вывод: «внедрение третьего всеобщего определения ИМ и ВЧ измерения тропонинов снизили долю диагнозов нестабильная стенокардия за счет повышения доли диагнозов ИМБСТ» [58].

Уж не пришло ли время пересмотреть справедливость существования такой патологии, как нестабильная стенокардия? Действительно, в 2013 году, когда данные о том, что ВЧТн-тесты реклассифицируют значительное количество случаев НС в ИМБСТ, только начали накапливаться, появилась статья «Нестабильная стенокардия: пришло время для ревиде?» авторов Е. Braunwald и D.A. Morrow [59]. Согласно традиционным представлениям пациенты с НС считаются имеющими низкий риск будущих коронарных событий, которым не рекомендуется рутинное проведение коронарной ангиографии. Однако вот что показало недавнее исследование, в котором наблюдались 2525 пациентов, поступивших с подозрением

на ИМБСТ. НС диагностировалась при наличии нестабильных симптомов и при измерении ВЧТнТ. Пациенты были разделены на группы: 1) с недектируемым ВЧТнТ (ниже 5 нг/л); 2) с нормальным (5–14 нг/л) и 3) со стабильно повышенным ВЧТнТ (15–51 нг/л). Диагноз НС был поставлен 11,1 % лиц. В течение года смертность составляла: в группе 1–0 %, в группе 2–1,9 % и в группе 3–6,9 %. После поправок на клинические показатели риска было установлено, что именно уровни ВЧТнТ выше 99-й перцентили, а не симптомы нестабильности связаны с повышением риска общей смертности в 3,25 раза. Был сделан вывод, что «текущее разделение (dichotomization) пациентов на НС и ИМБСТ больше не является закономерным (appropriate)» [60]. Дискуссия о том, существует ли нестабильная стенокардия, и если «да», то какими должны быть ее диагностические критерии, продолжается [61].

ВЧТн при сердечной недостаточности

Прогностическое значение. Многочисленные исследования показали, что при СН повышенный ВЧТн прогнозирует неблагоприятные события даже у пациентов без ИМ и без сердечной боли [62–64]. А у лиц без исходных ССЗ повышенный ВЧТн имеет сильную связь и с гипертрофией ЛЖ, и с риском развития СН. Ключевые изменения в гемодинамике, происходящие при ОСН, могут быть непосредственной причиной выхода Тн в циркуляцию. При этом тропонины выходят в кровоток как при ишемических, так и при неишемических событиях [65–67]. В настоящее время ВЧ измерения тропонинов в сочетании с определением натрийуретических пептидов применяется при СН для исключения или подтверждения сопутствующего ОИМ и для прогнозирования неблагоприятных исходов.

Кардиомиопатия Такоцубо. Синдром Такоцубо (СТ) – это острая дисфункция ЛЖ, нередко возникающая в результате негативного психоэмоционального напряжения, которую называют синдромом разбитого сердца (broken heart syndrome) [68]. Недавно оказалось, что существует и синдром счастливого сердца (happy heart syndrome), но возникает он в 20 раз реже [69].

По клиническим проявлениям и результатам начального обследования СТ напоминает ОИМ. Но повреждение миокарда при этом обычно имеет обратимый характер и не связано с коронарными артериями. При СТ-динамика повышения Тн (по сравнению с таковой при ИМБСТ) медленная, уровни конвенциональных Тн достигают максимума через 8–13 часов после начала приступа, а уровни NT-proBNP – через 22–26 часов [70–72]. При поступлении 1750 пациентов с СТ выявлены 4,1 % индивидов со «счастливым сердцем», у них уровни Тн превышали верхний предел нормы в 5,1 раза, при «разбитом сердце» – в 8,5 раза: пиковые уровни Тн при «разбитом сердце» превышали норму в 11,3 раза, при «счастливом» – в 12,9 раза. Клинические проявления обоих синдромов были сходными [69].

Кардиальные патологии, связанные с инфекциями

Миокардит. Это воспаление сердечной мышцы, вызванное инфекционными, токсическими или аллергическими воздействиями, сопровождающееся нарушением функции миокарда. Пациенты с миокардитом могут иметь признаки ОКС, СН, аритмии и имеют риск внезапной кардиальной смерти или дилатационной кардиомиопатии. При использовании конвенциональных тестов уровни Тн обнаруживались у 34 % пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и миокардитом, установленным впоследствии [73]. При использовании более чувствительных конвенциональных тестов Тн определялись практически у всех пациентов, поступивших с миокардитом [74–76].

Инфекционный эндокардит. Это воспаление внутренней оболочки сердца – эндокарда в большинстве случаев не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой частное проявление других заболеваний. Самостоятельное значение имеет подострый бактериальный эндокардит, вызываемый чаще всего стрептококком [77]. При использовании конвенциональных тестов (верхний предел нормы ниже 0,01 нг/мл) и наблюдении 48 пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) при ТнТ более 0,08 нг/л против менее 0,02 нг/мл смертность в течение года составила 41,7 % [78]. В другом исследовании

(26 пациентов с ИЭ, наблюдение – 1 год) при измерении ТнI (верхний предел нормы выше 1,0 нг/мл) у 35 % индивидов ТнI составлял 7,9 нг/мл (медиана). У таких пациентов неблагоприятные исходы составляли 77,78 %. У пациентов с нормальными уровнями ТнI количество неблагоприятных исходов составляло 5,88 % [79]. Таким образом, при ИЭ повышенные уровни конвенциональных тропонинов связаны с риском неблагоприятных исходов.

Перикардит. Это воспалительное поражение серозной оболочки сердца, возникающее как осложнение различных заболеваний и редко – как самостоятельная болезнь. Согласно этиологии выделяют инфекционные, аутоиммунные, травматические и идиопатические перикардиты. Перикардит может приводить к серьезным осложнениям, таким как констриктивный перикардит или тампонада сердца [80]. Конвенциональные Тн при перикардите повышены, однако при этом (в отличие от повышенных уровней при ОКС) не являются предикторами развития тампонады или фиброза [81, 82]. Будущие исследования динамики ВЧТн при миокардите, эндокардите и перикардите должны ответить на многие вопросы, связанные с диагностикой и терапией этих патологий.

ВЧТн при тяжелых инфекциях

Полагается, что при острых инфекционных воспалениях: а) увеличивается интенсивность воспалительных процессов в атеротромботических бляшках, усугубляются нарушения коагуляционного гомеостаза, что повышает риски разрыва бляшек, тромбоза коронарных артерий и развития ИМ1; б) повышаются метаболические потребности периферических тканей и органов, что проявляется увеличением частоты сердечных сокращений и в итоге сокращением диастолы, приводящим к нарушениям коронарной перфузии и росту риска развития ИМ2 [83].

ВЧТн при пневмонии. У большинства пациентов уже на ранних стадиях тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) развиваются миокардиальные патологии. Основные причины: нарушения баланса поступления (потребления) кислорода и активация процессов воспаления и коагуляции [84]. Показано,

что среди 308 пациентов, госпитализированных с ТВП, в течение 30 дней 23,8% перенесли СН, 9,2% – фибрилляцию предсердий, 7,0% – ИМ, 0,9% – ишемический инсульт, 0,1% – тромбоз глубоких вен, 2,4% – кардиальную смерть [85]. Особенно высок риск развития ССЗ у пожилых пациентов с ТВП; при наблюдении 591 пациента (возраст от 65 лет) 34,85% имели повышенные ВЧТн; из них в течение 10 лет после пневмонии перенесли кардиоваскулярные события, из которых 50,5% составляли ИМ, 2,5% – острые коронарные события и 17,0% – инсульт. В течение 30 дней после развития ТВП кардиоваскулярные события имели место у 11,5% лиц; в течение 90 дней у – 13,4%; в течение года – у 7,7%; в течение 5 лет – у 30,0% [86]. В другом исследовании среди 295 лиц, госпитализированных с ТВП, уровни ВЧТнТ выше 99-й процентиля были у 45% пациентов. При пограничном уровне 28 нг/л отношение рисков краткосрочной смертности составляло 21,9; долгосрочной – 10,7 [87]. В недавнем наблюдении 200 лиц, госпитализированных с ТВП, ВЧТн выше 99-й процентиля был обнаружен у 73% пациентов. В первый день максимальные уровни ВЧТн наблюдались у 51%, у остальных пациентов – в течение следующих 3 дней [88]. В целом измерение ВЧТн при тяжелой внебольничной пневмонии – надежный предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

ВЧТн при сепсисе. Клинические манифестации сепсиса включают лихорадочное состояние, тахикардию, гипотензию, дисфункцию микроциркуляции, анемию, гипоксемию, которые являются результатом снижением поступления кислорода [89]. В ранних исследованиях при использовании конвенциональных тестов до 85% септических пациентов были тропонин-положительными и имели высокий риск смертности [90]. Мета-анализы исследований, выполненных с помощью конвенциональных тропонинов, подтвердили, что у 50–65% септических пациентов Тн повышен и сильно связан высокой смертностью [91, 92]. Впоследствии при наблюдении 106 пациентов, поступивших с тяжелым сепсисом или септическим шоком, оказалось, что уровни ВЧТнТ выше

99-й процентиля были у 73%, из которых 39% умерли в течение госпитализации и 48% лиц – в течение года. Одновременно обнаружилось, что при септическом шоке имеют место дисфункция ЛЖ, тяжесть которой связана с повышением ВЧТн, и дилатация правого желудочка, что в целом было связано с повышением смертности [93].

Следует ли при сепсисе применять ВЧТн-тесты для рутинного скрининга органной недостаточности, связанной с утяжелением дисфункции реперфузии? Ведь «...своевременное выявление гипоперфузии является важным как для начала соответствующей терапии, так и для мониторинга ее эффективности» [94]. Авторы задаются вопросом: «Может ли мониторинг ВЧТн при сепсисе применяться как on-line показатель эффективности миокардиальной перфузии, значения которого позволят оперативно принимать обоснованные клинические решения?» И отвечают: «Время покажет» [94].

ВЧТн при ренальных патологиях

Хроническая болезнь почек (ХБП) – независимый фактор риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. При ХБП риск кардиальной смерти повышен в 30 раз, до острого повреждения почек (ОПП) такие пациенты не доживают и умирают преимущественно от ССЗ. От 80 до 90% больных с тяжелыми стадиями ХБП имеют уровни ВЧТн выше 99-й процентиля при отсутствии ишемии. Большинство пациентов с ОКС, находящихся на диализе, не имеют ни загрудинной боли, ни подъема ST-сегмента. В специальном исследовании у 40% пациентов с ОИМ и 30% с СН диагностировали ХБП, что затрудняло интерпретацию измерений ВЧТн и натрийуретических пептидов [95]. В недавнем исследовании ИМБСТ с помощью ВЧТн диагностировался у 30% пациентов с ХБП против 15% у лиц без ХБП. При этом количество пациентов в зоне обсервации при ХБП составляло 47%, без ХБП – 24%. Только у малой доли пациентов группы обсервации окончательный диагноз был ИМБСТ, тем не менее у пациентов этой группы риск неблагоприятных исходов был весьма высоким по сравнению с теми, у которых не было ХБП [96, 97].

ВЧТн при гломерулярной дисфункции. Из-за чего повышаются Тн при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)? Из-за повышения выхода тропонинов из миокарда? Или из-за снижения их клиренса в почках? «В клинической практике такая двусмысленность приводит к бесконечным дискуссиям и может задерживать быстрое начало адекватной терапии пациентов, поступающих с сердечной болью и сниженной ренальной функцией» [98]. Действительно, при наблюдении 1212 пациентов, поступивших с признаками ОКС и сниженной СКФ, ее снижение было связанным с повышением уровней ВЧТн I и ВЧТнТ, уровни которых (нг/л) составляли: при СКФ (мл/мин./1,73м²) ≥ 90 –16 нг/л и выше 14 нг/л соответственно; при СКФ ниже 30 – выше 52 нг/л и выше 58 нг/л соответственно [99]. Таким образом, если снижение СКФ повышает ВЧТн, какими в таких случаях должны быть их пограничные уровни для диагностики ОИМ? При наблюдении 489 пациентов с ХБП пограничные уровни ВЧТнТ (нг/л) составляли: при ХБП III стадии – 99,55; IV стадии – 129,45; V стадии – 105,0; а для пациентов, находящихся на диализе, – 149,35 нг/л [100].

ВЧТн при тубулярной дисфункции. Действительно, при наблюдении в течение 3,8 года 2377 недиабетических пациентов с ХБП было показано, что тубулярная дисфункция, диагностированная согласно таким специфическим маркерам, как альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин и уромулин, была положительно связана с риском ИМ, ОКС, инсульта, острой декомпенсированной СН, кардиальной смерти и, что принципиально, независимо от гломерулярной функции и альбуминурии [101]. В данный момент ясно, что и гломерулярная, и тубулярная дисфункция повышают ВЧТн, но неясно, каким образом. Также неясно, какими у таких пациентов должны быть значения 99-й процентиля. Напомним, что для диагностики ИМ важны наличие ишемии и динамика повышения ВЧТн [102].

Острый ишемический инсульт

Острый ишемический инсульт (ОИИ) – это стрессогенное состояние, которое может приводить к коронарной ишемии, особенно у лиц с хронической

Таблица 3

Значение ВЧТн и госпитальная смертность у пациентов, поступивших в ОНТ по некардиальным причинам

Число пациентов	Процент	ВЧТн, нг/л	Внутригоспита-льная смертность, %
8178	73,5	Не измеряли	1,9
975	8,7	<25	5,1
981	8,8	≥25 и < 50	9,7
739	6,6	≥50 и < 100	14,5
247	2,2	≥100 и < 1000	34,2
12	0,1	≥1000	58,3

СН, с ЗКА, с легочной эмболией, сепсисом и ренальной недостаточностью [103]. Согласно международным рекомендациям при поступлении с ОИИ для выявления (исключения) сопутствующего ИМ следует применять ВЧ измерения тропонинов [104]. Их уровни обычно повышены у 20–55% пациентов с ОИИ и в значительном количестве случаев при отсутствии тромботического ОКС [105]. Так, при наблюдении 1016 пациентов с ОИИ у 60% лиц при поступлении (дельта ≥ 50%) наблюдалось у 13% лиц и была связанной с высоким риском внутригоспитальной смертности. Измерение ВЧТн при поступлении с ОИИ считается весьма желательным, для чего предложен специальный алгоритм [106, 107]. В целом ВЧТн, ишемически или неишемически повышенный при ОИИ, представляет серьезную проблему, которая «... в отделениях для критических пациентов часто приводит к дебатам между неврологами и кардиологами, как лечить инсультных больных с повышенным тропонином» [108].

ВЧТн у госпитализированных и амбулаторных пациентов

Для диагностики ИМ у госпитализированных и амбулаторных пациентов необходимы специальные значения 99-процентили. Госпитализированные и амбулаторные пациенты весьма часто имеют неишемически повышенные ВЧТн. Следует учитывать, что для диагностики ИМ на этом фоне значения 99-й процентили должны быть более высокими, чем у лиц общей популяции. В недавнем исследовании у 20 тысяч

госпитализированных и амбулаторных пациентов, которым анализ крови назначался по любым показаниям, за исключением сердечно-сосудистых, среднее значение 99-й процентили для ВЧТн составляло 189 нг/л, (в общей популяции – 40 нг/л). В частности, у госпитализированных пациентов уровень 99-й процентили составил 56 нг/л; у пациентов ОИТ – 215 нг/л; у амбулаторных – 65 нг/л [109].

ВЧТн у пациентов отделений интенсивной терапии. Уже сейчас в некоторых медицинских центрах пациентам ОИТ измерения ВЧТн проводятся как скрининговый тест независимо от клинических показаний при поступлении. У большинства таких пациентов ВЧТн обычно повышены и связаны с рисками неблагоприятных исходов [110, 111]. Так, у 11 132 пациентов, поступивших в ОНТ по некардиальным причинам, при измерении ВЧТнТ (99-я процентиль – 14 нг/л) были получены следующие результаты (табл. 3).

Пребывание в ОНТ, дни (медиана): при ВЧТнТ ниже 14 нг/л – 5,1 дня, выше 14 нг/л – 11,9 дня [112].

В другом исследовании при наблюдении 144 пациентов, поступивших по некардиальным причинам, уровни ВЧТнТ выше 99-й процентили были у 84% индивидов; из них: а) 14% имели первичный установленный диагноз ИМ, однако затем у таких пациентов ИМ был подтвержден только в 20% случаев; б) 27% пациентов имели подозреваемый ИМ; и в) 43% лиц не имели ишемической ЭКГ (НИМП). С повышенным ВЧТнТ были связаны как внутригоспитальная смертность, так и смертность в течение 180 дней. При

сепсисе и высоком ВЧТнТ смертность составляла 28%, при высоком ТнТ и отсутствии сепсиса – 9%, у пациентов, получавших вазопрессоры – 37%, у не получавших – 1,7% [113]. Недавно было показано, что у 918 лиц, поступивших в ОИТ без признаков ОКС, повышенный ВЧТн I имели 12,4% пациентов. Из них ИМ1 был диагностирован у 0,2% лиц, ИМ2 – у 0,3%, НИМП у 11,9%. Высокий ВЧТн был связан с пожилым возрастом, ренальной дисфункцией, множественной морбидностью и прогнозировал неблагоприятные исходы независимо от возраста, пола и морбидности [114]. В целом у большинства пациентов, поступивших в ОИТ по некардиальным причинам, высокий ВЧТн преимущественно отражает НИМП, но не ИМ.

Прогностическое значение ВЧТн

Как уже упоминалось, в многочисленных проспективных исследованиях показано, что риски неблагоприятных исходов начинают возрастать с повышением ВЧ-тропонинов уже в «нормальном» диапазоне, от предела детекции до уровня 99-й процентили. С возрастанием уровней ВЧ тропонина связано плавное повышение рисков тяжести коронарных стенозов, систолической дисфункции ЛЖ, смерти [115–118]. Недавно при наблюдении в течение 15 лет 8120 лиц общей популяции, исходно не имевших ССЗ, при измерении ВЧТн I (99-я процентиль, для мужчин – 34,2 нг/л, для женщин – 15,6 нг/л) было показано, что детектируемые уровни ВЧТн I имели 85% лиц. При повышенном ВЧТн I (≥ 3,8 нг/л против ≤ 1,3 нг/л) отношения рисков составляли: для глобальных ССЗ – 3,01; для атеросклеротических ССЗ – 2,3; для ишемического инсульта – 2,99; при госпитализации с СН – 4,2 [119]. «Попытки некоторых исследователей установить для оценки рисков конкретный дискретный пограничный уровень ВЧТн приводят к часто оплакиваемой ловушке дихотомии* – произвольному принятию фиксированного значения для непрерывно изменяющегося показателя» [120].

* – Дихотомия – разделение сущностей, обозначаемых одним исходным понятием, на две взаимоисключающие части согласно наличию или отсутствию какого-то признака, например инфаркт миокарда: тропонин-положительный или тропонин-отрицательный. Сейчас тропонин-отрицательных практически нет, а тропонин-положительные не всегда имеют ОИИ, но почти всегда риск сердечно-сосудистых и других весьма неблагоприятных событий. – Прим. авт.

Повышенный ВЧТн – показание для превентивной терапии (! или ?)

Если ВЧТн – не только маркер ИМ и НИМП, но и предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже у практически здоровых лиц, не следует ли проводить рутинный скрининг ВЧТн, например, у мужчин от 60 лет и у женщин от 55 лет, ранее ССЗ не имевших? [3] Исследования, необходимые для ответа, идут полным ходом в больших популяциях Америки, Англии, Скандинавских стран, Японии и азиатских стран Тихоокеанского региона [121–125]. А если у практически здоровых лиц ВЧТн повышены, не следует ли назначать им превентивную терапию? И потом, измеряя ВЧТн, проводить мониторинг ее эффективности? Действительно, при наблюдении 12956 нормолипидемических лиц, ранее не имевших ССЗ, исходные уровни ВЧТнI, слегка повышенные и составлявшие более 4,7 пг/мл у женщин и более 7,0 пг/мл у мужчин, в 2,5 раза повышали кардиальные риски (общей и сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ишемического инсульта, госпитализации с НС). Превентивная терапия розувастатином снижала эти риски в 1,5–2,0 раза (наблюдение в течение 1,5–2,5 лет) [126]. В другом исследовании наблюдались 3318 мужчин с повышенным Х-ЛПНП и без ИМ в анамнезе, которые в течение 5 лет получали правастатин. Исходный уровень ВЧТн I был более 5,2 нг/л против менее 3,1 нг/л в контрольной группе и являлся предиктором ИМ или кардиальной смерти: отношение рисков ОР = 2,3. При мониторинге выяснилось, что при снижении ВЧТн I на 25 % (по сравнению с повышением на 25 %) риск острых коронарных событий (по сравнению с группой плацебо) снизился в пять раз. Мониторинг терапии с помощью ВЧТн в течение года показал, что изменение уровней ВЧТн связано с соответствующими изменениями тяжести коронарных рисков, притом независимо от снижения Х-ЛПНП [127].

Общие рекомендации по интерпретации ВЧ-измерений [128]

1. При поступлении признаки ишемии, динамика повышения в течение часа и более; уровни ВЧТн выше 99-й процентиля. Диагноз: ИМБСТ.

2. При поступлении ВЧТн ниже предела детекции – низкий риск ОИМ. Такие пациенты могут быть кандидатами на выписку из отделения неотложной кардиологии. Необходимы дополнительно: анализ ЭКГ; определение риска согласно шкалам HEART, GRACE, TIMI; анализ симптомов некардиальной этиологии. В этой категории могут быть пациенты с нестабильной стенокардией. При отсутствии ишемии измерение может быть однократным.

3. При поступлении ВЧТн выше предела детекции, но ниже 99-й процентиля – высокий риск развития ИМ, повышенный риск неблагоприятных исходов, связанных с высокими уровнями ВЧТн. *Нужны серийные измерения.* Учитывать наличие ренальной дисфункции, фибрилляции предсердий, кардиальной декомпенсации, пожилого возраста, коморбидности, позднего или раннего поступления, анализ ЭКГ; оценить целесообразность проведения имаджинга, эхокардиографии. Такие пациенты не обязательно имеют ИМ, скорее стабильное миокардиальное повреждение. Общая смертность высокая и более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

4. При поступлении ВЧТн выше 99-й процентиля, но нет динамики повышения. Оценить, ранее или позднее поступление? При очень раннем – было недостаточно времени для манифестации динамики. При позднем – уровни ВЧТн выходят на плато (у 10–26 % поздно поступивших нет дельты). Рекомендуются имаджинг, ангиография и др. У пациентов, у которых исключены очень раннее или позднее поступление, установить наличие других причин выхода ВЧТн в кровоток (сердечной недостаточности, ренальной дисфункции, легочной эмболии, аритмии, дефибрилляторного шока, контузии, миокардитов, кардиотоксичных агентов). Такие пациенты не обязательно имеют ИМ, скорее НИМП. Общая смертность – высокая и более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

5. При поступлении ВЧТн выше 99-й процентиля, с динамикой повышения, но без разрыва (эрозии, растрескивания) бляшки. Диагноз: ИМ2 типа. Нарушение баланса поступления (потребления) кислорода вне зависимости от наличия или отсутствия obstructивных коронарных повреждений. Для дифференциальной диагностики пациентов с эрозией бляшки, развитием тромба и микроэмболизацией необходима информация о коронарной анатомии. Рекомендуются инвазивный имаджинг (оптическая когерентная томография). Дифференциация ИМ2 от ИМ1 важна, так как ИМ2 связан с более высокой смертностью и более неблагоприятным прогнозом, чем ИМ1 [128].

Заключение

Революционные события, которые происходят в кардиологии [129], принято называть эрой высокочувствительных тропонинов [11, 12, 27, 61, 130–137]. Она изменяет наши представления о механизмах кардиальных патологий, открывает новые возможности для диагностики и оценки рисков и ставит новые задачи в области терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Автор считает приятной обязанностью сердечно поблагодарить к. б. н. И. В. Соловьеву (АО «ДИАКОН») за большую помощь, оказанную при работе над текстом.

Список литературы

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012; 126 (16): 2020–35.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 72: 2231–2264. (Русский перевод. www.diakon-lab.ru/files/4%20%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%8B%D0%85%D0%98%D0%9C%202018.pdf)
3. Collinson P. Troponin in Suspected Coronary Artery Disease Headed Toward a New Paradigm in Cardiac Biomarkers? *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (3): 261–263.
4. Lippl G. The Irreplaceable Value of Laboratory Diagnostics: Four Recent Tests that have Revolutionized Clinical Practice. *EJIFCC* 2019; 30 (1): 7–13.
5. Januzzi JL Jr, Mahler SA, Christenson RH et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing. JACC Scientific Expert Panel *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (9): 1059–1077.
6. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of

- the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2018; 64 (4): 645–655.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267–315.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник, 2017, т. XIV, № 3, с. 3–28.
9. Christenson RH, Mullins K, Duh SH. Validation of high-sensitivity performance for a United States Food and Drug Administration cleared cardiac troponin I assay. *Clin Biochem*. 2018; 56: 4–10.
10. Westermann D, Neumann JT, Sörensen NA et al. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat. Rev. Cardiol* 2017; 14 (8): 472–483.
11. Lippi G, Cervellini G. Diagnosing myocardial injury in the high-sensitivity troponin era *Emergency Care Journal* 2018; 14: 7834.
12. Andrichow JE, Kavsak PA, McRae A. Contemporary Emergency Department Management of Patients with Chest Pain: A Concise Review and Guide for the High-Sensitivity Troponin Era. *Can J Cardiol*. 2018; 34 (2): 98–108.
13. Eggers KM, Jernberg T, Ljung L et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin-Based Strategies for the Assessment of Chest Pain Patients—A Review of Validation and Clinical Implementation Studies. *Clin Chem*. 2018 64 (11): 1572–1585.
14. Keller T, Hamm CW. High sensitivity cardiac troponin assays: finally ready for prime time? *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16 (3): 135–136.
15. Goeddel L, Hopkins AM, Fernando DR et al. Analysis of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction – Key Concepts and Perioperative Implications. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2019, Jan 11.
16. Twerenbold R, Gimenez M R, Nestelberger T. Optimising the early rule-out and rule-in of myocardial infarction using biomarkers. *Cardiovasc Med*. 2019; 22: w02010.
17. Layfield C, Rose J, Alford A, et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review. *Clin Biochem*. 2015; 48 (4–5): 204–12.
18. Le RD, Kosowsky JM, Landman AB et al. Clinical and financial impact of removing creatine kinase-MB from the routine testing menu in the emergency setting. *Am J Emerg Med*. 2015; 33 (1): 72–5.
19. Lippi G, Sanchis-Gomar F. “Ultra-sensitive” cardiac troponins: Requirements for effective implementation in clinical practice. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018; 28 (3): 030501.
20. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (14): 1441–8.
21. Hickman PE, Potter JM, Aroney C et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010; 411: 318–323.
22. van Wijk XMR, Claassen S, Enea NS et al. Cardiac troponin I is present in plasma of type 1 myocardial infarction patients and patients with troponin I elevations due to other etiologies as complex with little free I. *Clin Biochem*. 2019. pii: S0009–9120(19)30034.7.
23. Apple FS. Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem*. 2012; 58: 1169–171.
24. Implementing high-sensitivity cardiac troponin assays in practice. IFCC Task Force on Clinical application of cardiac biomarkers. 2014. www.ifcc.org/media/259732/201405_TF_CB_IFCC_Implementing%20hs_pocket%20format.pdf.
25. High Sensitivity Cardiac Troponin I and T Assay Analytical Characteristics Designated by Manufacturer IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (TF-CB) www.ifcc.org/media/463453/HighSensitivityCardiacTroponinI_T_AssayAnalyticalCharacteristics_v060617.pdf.
26. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, on behalf of the IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57 (5): 623–632.
27. McCarthy CP, Raber I, Chapman AR et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol*. 2019 Aug 7.
28. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Cardiac troponin T. *Circ J*. 2013; 77 (7): 1653–61.
29. Вельков В. В., Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: интерпретация, оценка рисков, терапия. «Клинико-лабораторный консилиум». Научно-практический журнал. 2013, 2–3 (46). 20–38. diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Mag2-3%2846%292013%28Crop-2%29.pdf.
30. Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (23): 2427–63.
31. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (9): 1727–37.
32. Pickering JW, Than MP, Cullen L et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166: 715–2.
33. Hoeller R, Rubini Giménez M et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart*. 2013; 99 (21): 1567–72.
34. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012; 58: 209–18.
35. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019; 380 (26): 2529–2540.
36. Nestelberger T, Wildt K, Boeddinghaus J et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016; 207: 238–45.
37. Giannitsis E, Katus HA. Troponins: established and novel indications in the management of cardiovascular disease. *Heart* 2018; 104: 1714–1722.
38. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 483–94.
39. Sandoval Y, Jaffe AS, Type 2 Myocardial Infarction. JACC Review Topic of the Week. *Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1846–60.
40. Lee KK, Shah ASV. High-sensitivity cardiac troponin – a double-edged sword. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Jul 2.
41. Greenslade JH, Adikari T, Mueller C, et al. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. *Emerg Med J*; 2018; 35: 169–75.
42. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1558–68.
43. Shah AS, McAllister DA, Mills R et al. Sensitive Troponin Assay and the Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2015; 128 (5): 493–501.
44. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L et al. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. *Am J Med*; 2018; 131 (5): 548–554.
45. Etaher A, Gibbs OJ, Saad YM et al. Type-II myocardial infarction and chronic myocardial injury rates, invasive management, and 4-year mortality among consecutive patients undergoing high-sensitivity troponin T testing in the emergency department. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 May 20. pii: qcz019.
46. Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3: 317–25.
47. Myhre PL, Omland T, Sarvari S et al. Cardiac Troponin T Concentrations, Reversible Myocardial Ischemia, and Indices of Left Ventricular Remodelling in Patients with Suspected Stable Angina Pectoris: a DOPPLER-CIP Substudy. *Clin Chem*. 2018; 64 (9): 1370–1379.
48. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM et al. High sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004227.
49. Vavik V, Pedersen EKR, Svingen GFT et al. Usefulness of Higher Levels of Cardiac Troponin T in Patients With Stable Angina Pectoris to Predict Risk of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018; 122 (7): 1142–1147.
50. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989; 80: 410–414.
51. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118–122.
52. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 358–363.
53. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
54. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin levels. *cTnT Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
55. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405–12.
56. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar; 7 (2): 120–128.
57. Januzzi JL, Sharma U, Zakrofsky P, et al. Sensitive troponin assays in patients with suspected acute coronary syndrome: Results from the multicenter rule out myocardial infarction using computer assisted tomography II trial. *Am Heart J*. 2015; 169 (4): 572–8.
58. D’Souza M, Sarkisian L, Saaby L et al. The diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015; 128 (8): 852–60.
59. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina Is It Time for a Requiem? *Circulation*. 2013; 127: 2452–2457.
60. Giannitsis E, Biener M, Hund H et al. Management and outcomes of patients with unstable angina with undetectable, normal, or intermediate hsTnT levels. *Clin Res Cardiol*. 2019 Jul 19.
61. Rambarat CA, Elgendy IY, Pepine CJ et al. Does unstable angina still exist? *Heart Metab*. 2018; 75: 15–18.
62. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z et al. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2016; 11: 446–454.
63. Pang PS, Teerlink JR, Voors AA et al. Use of high-sensitivity troponin T to identify patients with acute heart failure at lower risk for adverse outcomes: an exploratory analysis from the RELAX-AHF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016; 4: 591–599.
64. Pandey A, Golwala H, Sheng S et al. Factors associated with and prognostic implications of cardiac troponin elevation in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: findings from the American Heart Association get with the guidelines-heart failure program. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 136–145.
65. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail*. 2018; 6 (3): 187–197.
66. Bozkurt B. High-Sensitivity Cardiac Troponin: From Patient Phenotypes to Clinical Events in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e011174.
67. Harrison N, Faval M, Levy P. The Role of Troponin for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16 (1): 21–31.
68. Kato K, Lyon AR, Ghadi J-R et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017; 103: 1461–1469.
69. Ghadi JR, Sarcon A, Diekmann J et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2016; 37 (37): 2823–2829.
70. Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012; 154: 328–332.

71. Doyen D, Mocerì, Chiche O et al. Cardiac biomarkers in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014; 174 (3): 798–801.
72. Gopalakrishnan P, Zaid R, Sardar M et al. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology and role of cardiac biomarkers in differential diagnosis. *World J Cardiol*. 2017; 9 (9): 723–730.
73. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997; 95 (1), 163–168.
74. Pierre A, Monney, Sekhri N et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart* 2011; 97: 1312e1318.
75. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, et al. Cardiac troponin T as a screening test for myocarditis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28: 1173–1178.
76. Rodríguez-González M, Sánchez-Codex MI, Luvian-Gutiérrez M et al. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study. *World J Clin Cases*. 2019; 7 (5): 548–561.
77. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 325–44.
78. Ipek EG, Guray Y, Acar B et al. The usefulness of serum troponin levels to predict 1-year survival rates in infective endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2015; 34, 71–75.
79. Thoker ZA, Khan KA, Rashid I et al. Correlation of cardiac troponin I levels with infective endocarditis and its adverse clinical outcomes. *Int J Cardiol*. 2016; 222, 661–664.
80. McNamara N, Ibrahim A, Satti Z et al. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. *Future Cardiol*. 2019; 15 (2): 119–126.
81. Imazio M. Pericarditis with troponin elevation: is it true pericarditis and a reason for concern? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15: 73–77.
82. Gamaza-Chulián S, León-Jiménez J, Recuerda-Núñez M et al. Cardiac troponin T in acute pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Jan; 15 (1): 68–72.
83. Daniel M, Abers MS, Corrales-Medina VF et al. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 171–6.
84. Lee YJ, Lee H, Park JS et al. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome. *J Crit Care*. 2015; 30 (2): 390–4.
85. Violi F, Cangemi R, Falcone M et al. Cardiovascular complications and short term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1486–93.
86. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015; 313: 264–74.
87. Vestjens SM, Spoorenberg SM, Rijkers GT, et al; Ovidius Study Group. High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology* 2017; 22: 1000–1006.
88. Frencken JF, van Baal L, Kappen TH et al. Myocardial injury in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a cohort study. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 606–612.
89. Hussain N. Elevated cardiac troponins in setting of systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *ISRN Cardiol*. 2013; 2013: 723435.
90. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39 (7): 1181–9.
91. Clemente G, Tuttolomondo A, Colomba D et al. When sepsis affects the heart: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (8): 743–50.
92. Sheyin O, Davies O, Duan W, et al. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2015; 44: 75–81.
93. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med*. 2014; 42 (4): 790–800.
94. Bonk MP, Meyer NJ. Troponin I: A New Marker of Sepsis-induced Hypoperfusion? *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16 (5): 552–55.
95. Szczykowska J, Hryszko T, Naumnik B et al. Cardiac troponins in chronic kidney disease patients with special emphasis on their importance in acute coronary syndrom. *Adv Med Sci*. 2019; 64 (1): 131–136.
96. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV et al. High sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018; 137: 425–435.
97. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al. 0/1-Hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2018; 137: 43–451.
98. van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM et al. Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2017; 136 (11): 1073–1075.
99. Kavsak P, Worster A, Shortt C et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clin Chim Acta*. 2018; 479: 166–170.
100. Yang H, Liu J, Luo H et al. Improving the diagnostic accuracy of acute myocardial infarction with the use of high-sensitive cardiac troponin T in different chronic kidney disease stages. *Sci Rep*. 2017; 7: 41350.
101. Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT, et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *Eur Heart J*. 2019 Jun 30; pii: ehz392.
102. van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM et al. Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2017; 136 (11): 1073–1075.
103. Jensen JK, Atar D, Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99: 867–870.
104. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49: e46–e110.
105. Mochmann H-C, Scheitz JF, Petzold GC et al. TRELAS Study Group. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016; 133: 1264–1271.
106. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol*. 2014, 177, 886–93.
107. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U et al. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46: 1132–1140.
108. Schmidt-Pogoda A. Elevated troponin in acute ischemic stroke – a matter of debate? eso-stroke.org/stroke-research/elevated-troponin-in-acute-ischemic-stroke-a-matter-of-debate.
109. Mariathas M, Alla R, Ramamoorthy S et al. True 99th centile of high sensitivity cardiac troponin for hospital patients: prospective, observational cohort study. *BMJ* 2019; 364: 1729.
110. Yadom MY, Jarolim P, Jenkins C et al. Diagnostic implications of an elevated troponin in the emergency department. *Dis Markers*. 2015; 2015: 157812.
111. Makam AN, Nguyen OK. Use of cardiac biomarker testing in the emergency department. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (1): 67–75.
112. Courtney D, Conway R, Kavanagh J et al. High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. *Postgrad Med J*. 2014 Jun; 90 (1064): 311–6.
113. Ostermann M, Lo J, Toolan M, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the diagnosis of myocardial infarction and hospital and six-month mortality in patients admitted to ICU with non-cardiac diagnoses. *Crit Care*. 2014; 18 (2): R62.
114. Lee KK, Noaman A, Vaswani A et al. Prevalence, determinants and clinical associations of high-sensitivity cardiac troponin in patients attending the Emergency Department. *Am. J. Med*. 2019; 132 (1): 110. e8–110. e21.
115. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–12.
116. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P et al. on behalf of the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*. 2015; 48: 201–23.
117. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2016; 37: 2428–37.
118. Willett P, Welsh P, Evans JDW et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 558–68.
119. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019; 139 (23): 2642–2653.
120. Adamson PD, Mills NL. High-Sensitivity Troponin and the Selection of Patients for Cardiac Imaging in the Outpatient. *Clin Chem*. 2018; 64 (11): 1555–1557.
121. de Lemos JA. Technology Meets Opportunity: High-Sensitivity Troponin Testing for Screening Apparently Healthy Adults. *Clin Chem*. 2019; 65 (4): 593–594.
122. Lam, C.S.P, Castillo R, Ho DT et al. High-sensitivity troponin I for cardiovascular risk stratification in the general asymptomatic population: Perspectives from Asia-Pacific. *Int J Cardiol*. 2019; 282: 93–98.
123. Takahashi Y, Satoh M, Ohmomo H et al. Association between high-sensitivity cardiac troponin T and future cardiovascular incidence in a general Japanese population: Results from the Tohoku Medical Megabank Project. *Biomarkers*. 2019; 24 (6): 566–57.
124. Lyngbakken MN, Rosjo H, Holmen OL et al. Temporal Changes in Cardiac Troponin I Are Associated with Risk of Cardiovascular Events in the General Population: The Nord-Trøndelag Health Study. *Clin Chem*. 2019; 65 (7): 871–881.
125. Welsh P, Preiss D, Shah ASV et al. Comparison Between High Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem*. 2018; 64 (11): 1607–1616.
126. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation*. 2015; 131 (21): 1851–60.
127. Ford I, Shah AS, Zhang R et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2719–28.
128. Katus H, Ziegler A, Ekin O et al. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017; 38 (41): 3049–3055.
129. Вельков В. В. Революция в кардиологии: высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных больше нет». *Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал* 2011, № 4 (40), 24–43.
130. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (1): 16–26.
131. Latta F, de Filippi C. Role for Cystatin C-Based Risk Stratification for Patients After Acute Coronary Syndrome in the Era of High Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 16; 7 (20): e010589.
132. Yang S, Manjunath L, Willemink MJ et al. The role of coronary CT angiography for acute chest pain in the era of high-sensitivity troponins. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Jun 15.
133. Brzezinski RY, Milwidsky A, Shenhar-Tsarfaty S. Exercise-induced cardiac troponin in the era of high sensitivity assays: What makes our heart sweat? *Int J Cardiol*. 2019; 288: 19–21.
134. Del Carlo CH. Rule-out myocardial infarction in the high-sensitivity cardiac troponin era. *Int J Cardiol*. 2019; 288: 17–18.
135. Lanza GA, Melita V, Mencarelli E et al. Characteristics and in-hospital outcome of patients with no ST-segment elevation acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease in the era of high-sensitivity troponins. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20 (4): 210–214.
136. Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA et al. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. *Blood*. 2019; 133 (7): 763–766.
137. Chew PG, Frost F, Mullen L et al. A direct comparison of decision rules for early discharge of suspected acute coronary syndromes in the era of high sensitivity troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019; 8 (5): 421–431.

Для цитирования: В. В. Вельков В. В. Высоочувствительное измерение кардиальных тропонинов: алгоритмы, интерпретация, клинические последствия. Медицинский алфавит. 2020; (7):30–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-30-41>

For citation: Velkov V.V. High sensitivity measurement of cardiac troponins: algorithms, interpretations, clinical consequences. Medical alphabet 2020; (7):30–41 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-30-41>



Анализ фармакотерапии больных острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе, по данным ГБУЗ Республики Мордовия «Станция скорой медицинской помощи»

Е. Ю. Еремина, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
К. А. Свешников, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
М. И. Литюшкина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Analysis of pharmacotherapy of patients with acute coronary syndrome at pre-hospital stage

E. Yu. Eryomina, K. A. Sveshnikov, M. I. Lityushkina

National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

Кардиологические бригады скорой медицинской помощи наиболее часто вызывают больные с острым коронарным синдромом. Этим пациентам необходимы не только срочная госпитализация, непрерывное врачебное наблюдение, но и выполнение лечебно-диагностических мероприятий, соответствующих современным стандартам. Цель работы: проанализировать тактику ведения пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе. Материалы и методы. Для решения поставленных задач проводился анализ 245 карт вызова скорой медицинской помощи больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST за 2017 год. В группу исследования вошли мужчины ($n = 126$) и женщины ($n = 119$). Результаты. Среднее время доезда бригады скорой помощи – 14 минут, общее время оказания помощи пациенту – 28,9 минуты (без учета времени на доставку в стационар). Время от звонка в службу медицинской помощи до момента доставки в приемное отделение – 53 минуты. При анализе медикаментозной терапии выявлено, что частота применения нитратов составила 88,8%, антиагрегантной терапии – 88,2%, наркотических анальгетиков – 82,3%, антикоагулянтов – 67,3%, β -блокаторов – 18,7%, оксигенотерапии – 36,3%, антиаритмических препаратов – 6,4%, фибринолитической терапии проведена у 54,3% пациентов. Выводы. Пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказывается медицинская помощь в достаточном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями. Невысокий процент тромболитической терапии связан с наличием у пациента абсолютных противопоказаний к ее проведению.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, скорая медицинская помощь, осложнения, медикаментозная терапия, догоспитальный этап.

Summary

A patient with acute coronary syndrome requires not only urgent hospitalization, continuous medical observation, but also medical and diagnostic measures that meet standard standards. Purpose of the study. Analysis of the management of patients with acute coronary syndrome with ST segments elevation in the prehospital phase. Materials and methods. Analysis of emergency medical care patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation in 2017. In the study group, men (126 people) and women (119 people). Results. The average time of arrival of the team is 14 minutes, the total time of patient care is 28.9 minutes (excluding time for delivery to the hospital). The time from the call to the moment of delivery to the emergency department is 53 minutes. Analysis of drug therapy revealed that the frequency of nitrates was 88.8%, antiplatelet therapy – 88.2%, narcotic analgesics – 82.3%, anticoagulants – 67.3%, β -blockers – 18.7%, oxygen therapy – 36.3%, antiarrhythmic drugs – 6.4%, fibrinolytic therapy was performed in 54.3% of patients. Conclusions. A patient with acute coronary syndrome with ST elevation segments in the prehospital hospital provided sufficient medical care in accordance with clinical guidelines. A low percentage of thrombolytic therapy is associated with the presence of absolute contraindications for the patient.

Key words: acute coronary syndrome, emergency care, complications, drug therapy, pre-hospital stage.

Острые коронарные синдромы (ОКС) представляют важную проблему для здравоохранения и ежегодно являются причиной большого числа госпитализаций. Несмотря на значительные достижения в области совершенствования подходов к лечению, они ассоциированы со значительным риском смерти и других неблагоприятных исходов [1]. Ежегодно в Российской Федерации от этого заболевания погибают около 330 мужчин и 154 женщин из расчета на 100 тысяч человек [2]. Все эти пациенты нуждаются в экстренной медицинской помощи. Современные подходы к ее оказанию позволили

существенно улучшить ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ОКС, однако его медикаментозное лечение продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения России в связи с высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности. Также нужно отметить, что эта форма ИБС все чаще встречается у лиц молодого возраста, а осложненное течение периода реабилитации и смертность ассоциированы с высокими финансовыми, экономическими, социальными потерями [3].

ОКС возникает в результате образования в области поврежденной атеросклеротической бляшки тромба,

полностью или частично ограничивающего коронарный кровоток. В патогенезе важны и другие условия. Факторами риска развития данного заболевания являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, психологический стресс, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, гиперхолестеринемия, ожирение, способствующие понижению доставки кислорода к миокарду, также как и спазмирование венечных артерий [4, 5]. Увеличенная потребность миокарда в кислороде связана с повышением работы сердца. Это обусловлено возрастанием напряжения стенки миокарда из-за гипертрофии, дилатации,

увеличения конечно-диастолического объема желудочка при нарастании венозного притока к сердцу и повышения активности симпатно-адреналовой системы (САС). Так, стрессорные нагрузки (физические и [или] психологические) реализуются через активацию САС. Высокая концентрация катехоламинов активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет дисфункции эндотелия, перекисное окисление липидов, выход протеолитических ферментов, повреждение мембран кардиомиоцитов. Данные процессы обуславливают развитие патологических изменений – угнетение аэробного окисления, включение анаэробных процессов, нарушение функции клеточных мембран [6]. Это приводит к появлению электрической нестабильности миокарда, сердечной недостаточности и ремоделированию сердца – истончению и растяжению пораженного участка, развитию компенсаторной гипертрофии неповрежденных участков миокарда, формированию дилатации полости сердца. Таким образом, в этой схеме, обозначенной как ишемический каскад, отражена последовательность развития коронарных событий в зависимости от времени стрессорной нагрузки, начиная с метаболических нарушений и заканчивая глобальной дисфункцией миокарда, «спящим» и «оглушенным» миокардом и его некрозом. Показанная взаимосвязь элементов в патогенезе важна для определения тактики лечебных воздействий [7].

Оказание медицинской помощи больным ОКС на догоспитальном этапе является трудной задачей, связанной с необходимостью адекватного проведения экстренной медицинской помощи с применением большого спектра лекарственных препаратов [8]. Одними из основных факторов, определяющих прогноз у этих пациентов, является своевременность и объем медицинской помощи в первые часы заболевания. При ОКС в течение первых часов заболевания повреждение миокарда быстро прогрессирует, поэтому для достижения максимально возможного позитивного результата лечение должно быть начато как можно раньше [9]. Пациенты, лечение которых начато в течение первого часа заболевания, имеют лучший прогноз, чем те,

специализированная помощь которым была оказана позже. Основными направлениями в лечении ОКС на этапе скорой медицинской помощи являются: купирование болевого синдрома; максимально быстрое, полное и стойкое восстановление коронарного кровотока; предупреждение рецидива тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии; ограничение зоны некроза и лечение осложнений [10].

Таким образом, оказание высокотехнологичной помощи этим пациентам на догоспитальном этапе является трудной задачей, связанной с необходимостью адекватного проведения экстренного лечения с применением большого спектра лекарственных препаратов.

Цель исследования: проанализировать частоту применения основных групп лекарственных препаратов и своевременность оказания медицинской помощи больным инфарктом миокарда на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Проведен анализ 245 карт вызовов скорой медицинской помощи ГБУЗ Республики Мордовия «Станция скорой медицинской помощи» за 2017 год с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST».

Учитывались следующие показатели: время до момента госпитализации пациентов (этапы «боль – звонок в службу СМП», «звонок в службу СМП – прибытие бригады СМП», «боль – игла», «боль – доставка в приемное отделение стационара»); медикаментозное лечение с учетом осложнений и сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ОНМК). Полученные данные регистрировались в специально разработанной индивидуальной анкете больного. В анкетах отмечались демографические данные пациентов, время доезда бригады скорой помощи, сопутствующая патология, проведенное медикаментозное лечение, наличие осложнений, летальность.

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Access и Microsoft Excel. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (процентными) частотами, для

количественных переменных определялись среднее арифметическое, минимальное и максимальное значения. Для сравнения дискретных величин использовался χ^2 -критерий Пирсона, для сравнения непрерывных величин – t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при значениях двухстороннего $p < 0,05$.

В группу обследования вошли 126 (52,4%) мужчин, средний возраст – 63 ± 5 лет, а также 119 (47,6%) женщин, средний возраст – 76 ± 5 лет. Среди больных наибольшее число занимают лица пожилого и старческого возрастов. Стоит отметить большее количество женщин среди больных в возрастной группе старше 70 лет, в то время как в остальных возрастных категориях преобладали лица мужского пола.

Неосложненные формы инфаркта миокарда составили 210 (85,9%) человек, осложненные – 35 (14,1%). У 48,9% больных имелись сопутствующие заболевания. Из сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (11,0%), сахарный диабет (8,0%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (4,0%).

Результаты

Госпитализация больных ОКС в стационар осуществлялась бригадами: интенсивной терапии (67 человек), кардиологической (63 человека), линейной (115 человек, из них фельдшерскими бригадами госпитализировано 7 человек). Поскольку повреждение миокарда в течение первых часов заболевания быстро прогрессирует, то для достижения максимально возможного позитивного результата лечение должно быть оказано как можно раньше. Пациенты, лечение которых начато в течение первого часа заболевания, имеют лучший прогноз, чем те, специализированная помощь которым была оказана позже. Таким образом, в лечении этих больных временной критерий имеет немаловажное значение.

У больных, госпитализированных с ОКС, среднее время этапа «боль – звонок в службу СМП» составило $349,0 \pm 17,0$ минуты, этапа «звонок в службу СМП – прибытие бригады СМП» – $12,0 \pm 0,6$ минуты, этапа «боль – игла» – $370,0 \pm 18,5$

минуты. Общее время этапа «боль – доставка в приемное отделение стационара» – $441,0 \pm 22,1$ минуты. При этом среднее время оказания помощи пациенту составило 28,9 минуты (без учета времени на доставку в стационар), среднее время от звонка в службу СМП до момента доставки в приемное отделение – 53,0 минуты. Следовательно, основная задержка в оказании экстренной помощи пациентам с острым коронарным синдромом происходит на этапе «боль – звонок в службу скорой медицинской помощи». Это время составляет более 5 часов. Таким образом, наиболее ценное время для предупреждения развития некроза миокарда упущено.

Госпитализация больных проводилась на носилках. Шесть человек отказались от данного вида транспортировки. Отказ от медицинской госпитализации подписали 5 человек.

Быстрое и полное устранение болевого синдрома – важнейшая составляющая лечения инфаркта миокарда. В соответствии со стандартом скорой медицинской помощи при остром трансмуральном инфаркте миокарда (утвержден приказом № 457н Минздрава России от 5 июля 2016 года) препаратами выбора для купирования болевого синдрома являются наркотические анальгетики (морфин или фентанил). Морфин использовался у 87 (35,5%) человек. Фентанил применялся у 55 (22,4%) человек. Наркотические анальгетики в терапевтических дозах обеспечивают быстрое и надежное обезболивание; не нарушают регуляцию кровотока в мозге, сердце, почках; не оказывают токсического действия на печень и почки.

Ненаркотические анальгетики (Кеторолак) назначались в 14% случаев. Они использовались для купирования исходно слабой боли у пациентов старческого возраста, а также у больных, имевших противопоказания к введению наркотических анальгетиков. Необходимо отметить, что ненаркотические анальгетики не входят в указанные выше стандарты оказания скорой медицинской помощи.

Для уменьшения ишемии миокарда применялись органические нитраты. Частота их назначения составила 60,8%. Из них у 135 (55,1%)

человек использовался изосорбида динитрат в виде спрея (Изокет) (у остальных больных нитраты были применены в достаточной дозе до прибытия бригады скорой помощи либо были тенденция к снижению АД или кардиогенный шок на момент начала оказания медицинской помощи). У 14 (5,7%) человек проводилась инфузия нитроглицерина (в тех случаях, когда после введения морфина боль не была полностью купирована либо ОКС был осложнен сердечной астмой или отеком легких).

Основой лечения ОКС является восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Тромболитическая терапия позволяет растворить тромб, восстановить коронарный кровоток и увеличить сердечный выброс [11]. В связи с этим основой лечения ОКС с подъемом сегмента ST является восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Фибринолитические препараты вызывают ферментативное разрушение образовавшихся нитей фибрина и способствуют рассасыванию свежих (не подвергшихся организации) тромбов, в результате чего происходит восстановление просвета сосуда. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия была проведена 22 пациентам (8,9%). С этой целью во всех анализируемых случаях применялась тенектеплаза (Метализе). У 112 больных (45,7%) были противопоказания для проведения тромболитической терапии. Наиболее частыми из них явились: продолжительность болевого синдрома более 6 часов – у 38 (56,6%) пациентов; наличие в анамнезе заболеваний, способствующих развитию кровотечений, – у 6 (9,0%) пациентов; АД систолическое выше 180 мм рт. ст. или АД диастолическое выше 100 мм рт. ст. на момент принятия решения о проведении тромболитизиса – у 5 (7,5%) пациентов; геморрагический инсульт в анамнезе – у 4 (6,0%) пациентов.

Антиагреганты обладают доказанным положительным влиянием на летальность, также предупреждают тромбоэмболические осложнения. У 64 (26,1%) человек назначалась ацетилсалициловая кислота, комбинация «ацетилсалициловая кислота +

тикагрелор (Брилинта)» – у 91 (37,1%) человека и только тикагрелор – у 17 (6,9%) человек.

Из антикоагулянтов назначался гепарин у 165 человек в 67,3% случаев. Гепарин не влияет на состояние тромба в инфаркт-связанной артерии, но предупреждает дальнейшее тромбообразование.

β -адреноблокаторы вызывают снижение ЧСС (за счет этого увеличивают продолжительность диастолы, уменьшают потребность миокарда в кислороде, улучшают коллатеральный кровоток и оказывают прямое антиишемическое действие), уменьшают силу сердечных сокращений (таким образом способствуют снижению АД), воздействуя на электролитные каналы кардиомиоцитов, оказывают антиаритмический эффект и выраженное антифибрилляторное действие. Частота применения β -адреноблокаторов составила 18,7%. Из них перорально метопролол назначался у 43 (17,5%) человек, внутривенно метопролол (Беталок) был применен у 3 (1,2%) человек. Показаниями для их назначения стали тахикардия без признаков сердечной недостаточности, боль, сохраняющаяся после введения анальгетиков.

Оксигенотерапия способствует уменьшению ишемического повреждения, а значит, препятствует распространению зоны инфаркта. Оксигенотерапия проводилась у пациентов при сатурации крови менее 92%. Частота ее применения составила 36,3% (89 человек).

Ранние осложнения инфаркта миокарда встречаются у пациентов всех возрастных групп. Самым частым и опасным осложнением инфаркта миокарда является кардиогенный шок. Он встречался у 5,3% пациентов. Для его лечения применялись фентанил или морфин, дофамин или норадреналин, оксигенотерапия.

Острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма или отек легких) составила 4%. Для купирования использовались морфин, инфузия нитроглицерина или изосорбида динитрат в виде спрея (Изокет), фуросемид (Лазикс), оксигенотерапия.

Частота возникновения нарушения ритма – 4,8%. Для его купирования использовались амиодарон (Кордарон) или лидокаин.

Выводы

Среди пациентов ОКС преобладает доля мужского пола в возрасте от 60–70 лет, с коморбидной патологией и факторами риска возникновения инфаркта миокарда. Основная задержка времени в оказании медицинской помощи больным связана с несвоевременностью обращения пациента в службу скорой медицинской помощи (время «боль – звонок в службу СМП» составляет более 5 часов). Сокращение этого времени позволит увеличить частоту проведения и эффективность тромболитической терапии на этапе скорой медицинской помощи либо выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства с целью восстановления

коронарного кровотока в стационаре. Больным ОКС на догоспитальном этапе оказывается необходимая медицинская помощь в соответствии с клиническими рекомендациями (утверждены правлением Российского общества скорой медицинской помощи 23.01.2014). Невысокий процент тромболитической терапии связан с наличием у пациента абсолютных противопоказаний к ее проведению.

Список литературы

1. Свешников К. А. Обезболивание при инфаркте миокарда на этапе скорой помощи. // Врач скорой помощи. – 2011. – № 11. – С. 31–23.
2. Свешников К. А., Якушев Д. Б. Возможности оптимизации проведения тромболитической терапии на этапе скорой помощи больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – № 2. С. – 47–50.

3. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации / под ред. С. Ф. Багненко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 872 с.
4. Верткин А. Л. Острый коронарный синдром: тактика ведения на до- и госпитальном этапе. // Врач Скорой помощи. – 2012. – № 12. – С. 17–22.
5. Довгалецкий П. Я. Острый коронарный синдром – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. // Сердце. – 2010. – № 1. – С. 13–15.
6. Rezkalla S. H. Preconditioning in humans. // Heart Fail Rev. – 2012. – P. 201–206.
7. Boersma E. P. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. The PURSUIT Investigators. // Circulation. – 2012. Vol. 22. – P. 2557–2567.
8. De Winter R. J. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. – 2013. – Vol. 11. – P. 1095–1104.
9. Cannon C. P. Evidence-based cardiology. // Based cardiology. – 2011. – Vol. 3. – P. 196–211.
10. Fox K. Guidelines on the management of angina pectoris: executive summary. Eur Heart – 2016. – Vol. 27 (11). – P. 1341–1381.
11. Sabatine M. S. Addition of clopidogrel versus to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction ST-segment elevation. // Cardiology. – 2015. – Vol. 12. – P. 1179–1189.

Для цитирования: Еремина Е. Ю., Свешников К. А., Литюшкина М. И. Анализ фармакотерапии больных острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе, по данным ГБУЗ Республики Мордовия «Станция скорой медицинской помощи Медицинский алфавит. 2020;(7):42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-42-45>

For citation: Eryomina E. Yu., Sveshnikov K. A., Lityushkina M. I. Analysis of pharmacotherapy of patients with acute coronary syndrome at pre-hospital stage. Medical alphabet 2020; (7):42–45 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-42-45>

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-45–48

Состояние миокарда, жесткости сосудистой стенки и выраженность эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

Н. Н. Необутов, врач-кардиолог

С. В. Колбасников, д.м.н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины)

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Тверь

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

State of myocardium, stiffness of vascular wall and severity of emotional disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation

N. N. Neobutov, S. V. Kolbasnikov

City Clinical Hospital No 40, Tver State Medical University; Tver, Russia

Резюме

Широкая распространенность инфаркта миокарда и частота осложнений в виде фибрилляции предсердий делают актуальным изучение ее патогенеза и влияния на гемодинамику, существенно отягощающие состояние больного, приводящего к ухудшению гемодинамических показателей и появлению возвратной ишемии миокарда. В настоящее время накоплен большой объем данных о причинах, электрофизиологических механизмах и гемодинамических последствиях развития фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда. Данное обстоятельство обуславливает необходимость как дальнейшего изучения особенностей развития и течения фибрилляции предсердий, так и поиска новых подходов в организации и оптимизации лечения данного осложнения. Необходимо детально изучить структуру тревожно-депрессивных расстройств, состояние эластотонических свойств сосудистой стенки, функции эндотелия и ремоделирование сердца у больных инфарктом миокарда с различными формами фибрилляций предсердий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, жесткость сосудистой стенки, тревожно-депрессивные расстройства.

Summary

The widespread prevalence of myocardial infarction and the frequency of complications in the form of atrial fibrillation, makes it relevant to study its pathogenesis and effect on hemodynamics, significantly aggravating the patient's condition, leading to a deterioration in hemodynamic parameters and the appearance of recurrent myocardial ischemia. At present, a large amount of data has been accumulated on the causes, electrophysiological mechanisms, and hemodynamic consequences of the development of atrial fibrillation during myocardial infarction. This circumstance necessitates both further study of the features of the development and course of atrial fibrillation, and the search for new approaches in organizing and optimizing the treatment of this complication. It is necessary to study in detail the structure of anxiety-depressive disorders, the state of the elastotonic properties of the vascular wall, endothelial function and heart remodeling in patients with myocardial infarction with various forms of atrial fibrillation.

Key words: myocardial infarction, atrial fibrillation, vascular wall stiffness, anxiety-depressive disorders.

Цель: оценить показатели контурного анализа пульсовой волны и функцию эндотелия, а также структурно-функциональные изменения миокарда и выраженность эмоциональных расстройств у больных с инфарктом миокарда при различных формах фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

Обследовано 110 больных (48 мужчин, 62 женщины), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» с диагнозом «инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий». В зависимости от формы фибрилляции предсердий больные были распределены на две группы: первую составили 65 (59,0 %) больных с пароксизмальной формой, вторую – 45 (40,9 %) с постоянной формой. Обследование проводилось в первые 2 суток нахождения больных в стационаре.

Проведено общеклиническое обследование, изучались локализация инфаркта миокарда, его кратность (первичный, повторный) [4], осложнения (острая левожелудочковая недостаточность по Killip, 1967) [6]. Всем пациентам определялся липидный спектр плазмы крови (общий холестерин, липопротеиды низкой, высокой плотности, триглицериды; ммоль/л) на фоне приема гиполипидемических препаратов (аторвастатин в дозе 80 мг в сутки). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid I (GE Healthcare, Великобритания) с оценкой показателей: фракция выброса (ФВ, %), конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, мм), конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ, мл), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), размеры левого предсердия (ЛП, мм), правого предсердия (ПП, мм), правого желудочка (ПЖ, мм), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.). Жесткость сосудистой стенки изучалась фотоплетизмографическим методом (аппарат Ангиоскан-1) в утренние часы в тихом затемненном помещении, строго натощак; перед процедурой пациенты

не курили и не употребляли чай, кофе. Непосредственно перед процедурой пациент находился не менее 10 минут в состоянии покоя. Тест проводился в положении сидя с неподвижными кистями. Процедура выполнения контурного анализа осуществлялась в несколько этапов: 1) измерение АД стандартным осциллометрическим методом с помощью сертифицированного прибора; 2) ввод данных обследуемого (уровень АД, рост, вес, дата рождения) в компьютерную программу «АнгиоСкан»; 3) установка оптического датчика на концевую фалангу указательного пальца правой руки; 4) регистрация и автоматическая оценка пульсовых волн.

На основании контурного анализа фотоплетизмограммы [1] оценивались: частота пульса (ЧП, уд./мин.), индекс жесткости (SI – Stiffness Index, м/с), индекс отражения (RI – Reflection Index, %), индекс окклюзии по амплитуде (ИОА, %), индекс увеличения (Alp – Augmentation Index, %), индекс увеличения нормализованный для частоты пульса (ЧП = 75) (Alp 75 – Augmentation Index @ HR = 75), возрастной индекс (AGI – Aging Index), возраст сосудистой системы (VA – Vascular Aging, лет), продолжительность систолы (ED – Ejection Duration, м/с), длительность пульсовой волны (PD – Pulse Duration, м/с), центральное систолическое давление (Spa – Systolic Pressure – Aortic – prognosis, мм рт. ст.), тип пульсовой волны (A, B, C). Для оценки эндотелиальной функции проводилась проба с реактивной гиперемией с расчетом индекса окклюзии по амплитуде (ИОА, у.е.) и сдвига фаз (СФ, мс) между каналами. Окклюзия плечевой артерии осуществлялась в течение 5 минут путем надува стандартной манжеты тонометра до давления на 50 мм рт. ст., превышающего систолическое давление с одновременной регистрацией сигнала. Через 5 минут давление в манжете быстро сбрасывалось до нуля, и продолжалась регистрация сигнала в течение 3 минут.

Для оценки выраженности тревоги/депрессии применялась шкала тревоги и депрессии HADS [9], которая включает 14 вопросов: часть 1 содержит семь вопросов тревоги; часть 2 – семь вопросов депрессии. Каждому ответу

соответствует определенное количество баллов. По сумме баллов оценивался результат: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для нормального распределения. Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента (для количественных переменных). За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica 10.

Результаты

Среди больных первой группы (возраст – $68,2 \pm 2,3$ года), передний инфаркт миокарда регистрировался у 21 (32,3 %), нижний – у 18 (27,6 %), повторный передний – у 14 (21,5 %), повторный нижний – у 12 (18,4 %) обследованных. У больных второй группы (возраст – $70,4 \pm 3,8$ года), передний инфаркт миокарда встречался у 17 (37,7 %) человек, нижний инфаркт миокарда – у 12 (26,6 %), повторный передний – у 11 (24,4 %) человек, повторный нижний – у 5 (11,1 %).

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преобладают II и III, реже I и IV функциональный класс острой сердечной недостаточности, тогда как у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий увеличивалась частота I и II, при уменьшении частоты преобладания III и IV функционального класса.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, по сравнению с пароксизмальной формой, имелось статистически значимое увеличение ЛП, ПП, СДЛА, также регистрировалась тенденция к повышению показателей КДРЛЖ, КДОЛЖ, ТЗСЛЖ, ПЖ, что свидетельствует о значительных структурных изменениях миокарда у больных с постоянной

формой фибрилляцией предсердий, которые сочетаются с признаками выраженной сердечной недостаточности.

Согласно данным табл. 3, у пациентов с инфарктом миокарда с постоянной формой фибрилляцией предсердий, по сравнению с пароксизмальной формой, имелись достоверное увеличение PD, снижение RI, а также тенденция к увеличению AGI, SI, снижению ED, что свидетельствует об изменении эластичности сосудистой стенки в крупных резистивных артериях. Высокий тонус мелких мышечных артерий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий является дополнительным фактором риска поражения сердечной мышцы. В исследуемых группах отмечалось повышение частоты пульсовой волны типа А и В, тип кривой С имел тенденцию к снижению, что характеризует снижение эластичности сосудистой стенки. Однако у лиц с постоянной формой данные типы волн встречались чаще, чем у лиц с пароксизмальной формой, что свидетельствуют о значительном увеличении постнагрузки на миокард левого желудочка и о нарушении его диастолического расслабления.

При оценке эндотелиальной функции у больных второй группы, по сравнению с больными первой группы, имелись статистически значимое уменьшение СФ, а также тенденция к снижению ИОА, что указывает на значительные нарушения функции эндотелия в крупных мышечных артериях.

У больных первой группы имелась прямая корреляционная связь средней силы между показателями КДОЛЖ и RI ($r = +0,531$), AIp и Spa ($r = +0,526$), VA и Spa ($r = +0,586$), обратная корреляционная связь слабой силы между ФВ и RI ($r = -0,490$) и средней силы между ТМЖП и RI ($r = -0,622$); у пациентов второй группы регистрировалась прямая корреляционная связь средней силы между показателями ИОА и ТЗСЛЖ ($r = +0,518$), SI и ТЗСЛЖ ($r = +0,522$), SI и ТМЖП ($r = +0,528$), Spa и ФВ ($r = +0,544$), SI и RI ($r = +0,570$), AIp 75 и SI ($r = +0,703$), AIp 75 и RI ($r = +0,713$).

При изучении тревожных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий обнаружено, что у лиц с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляцией

Таблица 1
Частота функционального класса сердечной недостаточности по Killip у больных инфарктом миокарда

Группа наблюдения	Функциональный класс сердечной недостаточности по Killip			
	I	II	III	IV
1-я, n = 65	14 (21,5%)	24 (36,9%)	17 (26,1%)	10 (15,3%)
2-я, n = 45	16 (35,5%)	14 (31,1%)	9 (20,0%)	6 (13,3%)

Таблица 2
Показатели эхокардиографии у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

Показатель	Фибрилляция предсердий		
	Пароксизмальная (n = 83)	Постоянная (n = 55)	p
ФВ, %	43,2 ± 10,4	42,3 ± 9,6	–
КДРАЖ, мм	47,8 ± 4,8	49,1 ± 7,0	–
КДОЛЖ, мм	97,7 ± 31,0	106,4 ± 42,2	–
ТЗСЛЖ, мм	12,8 ± 2,8	14,3 ± 2,1	–
ТМЖП, мм	14,1 ± 2,7	14,3 ± 2,4	–
ЛП, мм	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,4	< 0,001
ПП, мм	3,9 ± 0,4	4,1 ± 0,5	< 0,001
ПЖ, мм	2,8 ± 0,2	3,03 ± 0,4	–
СДЛА, мм рт. ст.	38,4 ± 8,1	42,1 ± 7,6	< 0,050

Примечание: статистическая значимость указана между пациентами с пароксизмальной и постоянной формой ФП ($p < 0,050-0,001$).

Таблица 3
Показатели контурного анализа пульсовой волны и функции эндотелия у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

Показатель	Фибрилляция предсердий		
	Пароксизмальная (n = 83)	Постоянная (n = 55)	p
PD, м/с	542 ± 9,4	600,8 ± 15,2	< 0,05
AGI	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,4	–
RI, %	33,2 ± 1,7	22,2 ± 2,3	< 0,05
Spa, мм рт. ст.	110,6 ± 4,1	110,5 ± 4,8	–
AIp, %	8,8 ± 1,2	8,4 ± 1,9	–
SI, м/с	7,8 ± 2,1	8,6 ± 1,8	–
ED, %	44,2 ± 1,0	40,4 ± 2,9	–
ИОА, у.е.	1,4 ± 0,5	1,15 ± 0,4	–
СФ, мс	3,7 ± 0,6	12,2 ± 2,4	< 0,05
Тип кривой А, %	73,1 ± 4,2	76,4 ± 5,0	–
Тип кривой В, %	18,2 ± 3,6	14,1 ± 3,4	–
Тип кривой С, %	8,7 ± 3,3	6,2 ± 2,8	–

Примечание: статистическая значимость указана между пациентами с пароксизмальной и постоянной формой ФП ($p < 0,05$).

предсердий не выявлено статически значимых изменений. Как видно из рис. 1, у больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий в большинстве случаев отсутствовала тревога, затем регистрировалась субклиническая

и реже клинически выраженная тревога. У пациентов с инфарктом миокарда с постоянной формой фибрилляции предсердий, в отличие от лиц с пароксизмальной формой, увеличилась частота субклинически и клинически выраженной тревоги. В первой группе

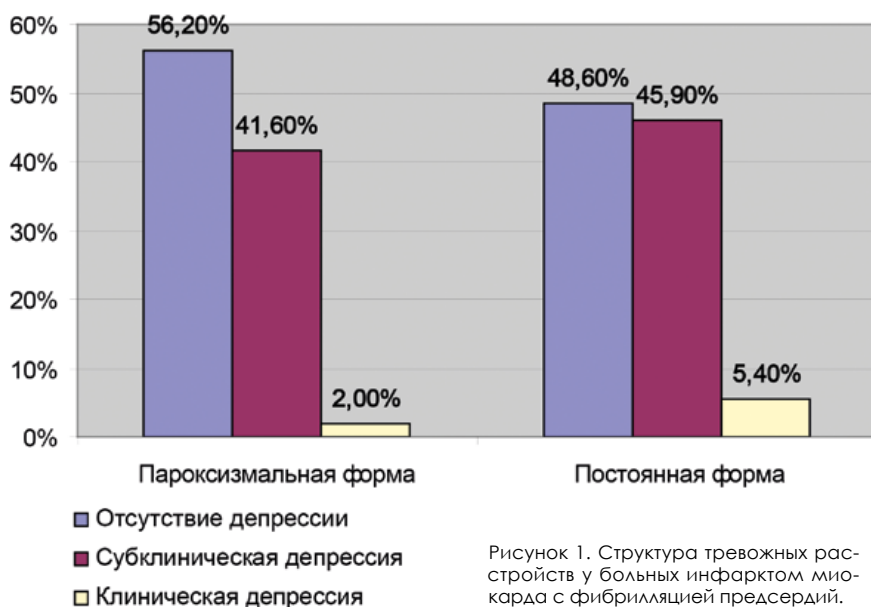


Рисунок 1. Структура тревожных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий.

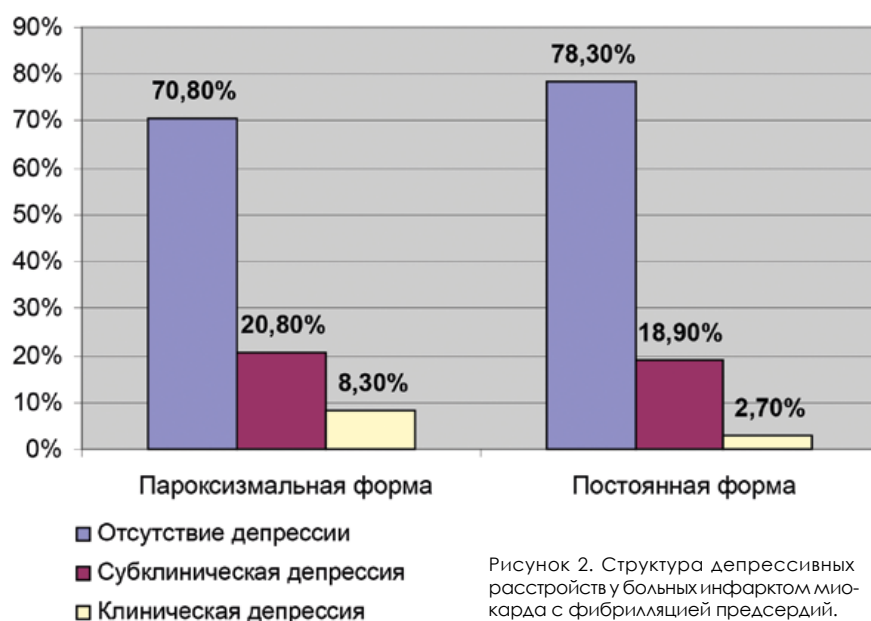


Рисунок 2. Структура депрессивных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий.

среди лиц с отсутствием тревоги уровень по шкале HADS составил $3,59 \pm 2,00$ балла, с субклинически выраженной тревогой – $8,9 \pm 0,8$ балла, с клинически выраженной тревогой – $12,0 \pm 0,1$ балла; у больных второй группы соответственно – $3,6 \pm 1,8$; $8,8 \pm 0,7$; $12,0 \pm 0,9$ балла.

При изучении депрессивных расстройств (рис. 2) среди пациентов первой группы частота субклинически и клинически выраженной депрессии была выше, чем во второй. В первой группе среди лиц с отсутствием депрессии по шкале HADS его уровень

составил $4,2 \pm 1,8$ балла, с субклинически выраженной депрессией – $8,8 \pm 0,7$ балла, с клинически выраженной депрессией – $12,5 \pm 0,5$ балла; у второй группы соответственно – $3,7 \pm 2,0$; $8,5 \pm 0,7$; $13,0 \pm 0,1$ балла.

Обсуждение

Как показало проведенное исследование, наиболее неблагоприятное течение инфаркта миокарда встречается у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в виде значимого увеличения постнагрузки на миокард левого желудочка,

нарушения его диастолического расслабления в сочетании со значительными структурными изменениями миокарда и с признаками выраженной сердечной недостаточности, что согласуется с данными L. Kober, K. Swedberg, J. J. McMurray *et al.* 2006 [12]. Настоящее исследование впервые связывает эмоциональные расстройства у больных с инфарктом миокарда при различных формах фибрилляции предсердий.

Заключение

При пароксизмальной форме фибрилляции предсердий эмоциональная нагрузка характеризуется преобладанием депрессивных расстройств, а при постоянной форме – тревожных в комбинации со значительными структурными изменениями миокарда, дисфункцией эндотелия при снижении эластичности артериальной сосудистой стенки, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических, реабилитационных мероприятий и решении экспертных вопросов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

- AngioScan-01 Diagnosticheskij kompleks dlja analiza sostojanija serdechno-sosudistoj sistemy: Rukovodstvo pol'zovatelja. – ООО «Angio Scan Jelektroniks», 2012. – 119 s. doi.org/10.18101/2587-7143-2018-3-67-70.
- Bennet D. H. Serdechnye aritmii [Tekst]: prakt. rek. / D. H. Bennet; pod red. V. A. Sulimova, per. s angl. M. V. Syrcovoj. – Moskva: GJeOTAR-Media, 2010. – 440 s.: il.
- Dzhanashija P. H. Neotlozhnaja kardiologija [Tekst]: rukovodstvo / P. H. Dzhanashija, N. M. Shevchenko, S. V. Olishevko. – Moskva: Binom, 2008. – 296 s.
- Kuznecov S. I. Arterial'naja gipertonija i arterial'naja gipotonija: innovacii kombinirovannoj terapii [Tekst]: nauch.-metod. posobie / S. I. Kuznecov, P. I. Romanchuk, G. G. Shishin; Minzdravsocrazvitija SO, GBOU VPO «SamGMU», GUZ SO «Geriatricheskij nauch.-prakt. centr». – Samara: Volga-Biznes, 2011. – 288 s.: Bibliogr. s. 281-285.
- Shkaly, testy i oprosniki v medicinskoj rehabilitacii / pod red. A. N. Belovoj, O. N. Shepetovoj. – Moskva: Antidor, 2002. – 440 s.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20: 457-464. doi.org/10.1016/0002-9149(67)90023-9.
- Kober L, Swedberg K, McMurray J.J., et al. 2006 Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2006; 8 (6): 591-8.
- Tilling L, Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 712-721. doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02061.x
- Zigmond A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Vol. 67, N 6. – P. 361-370.

Для цитирования: Необутов Н.Н., Колбасников С.В. Состояние миокарда, жесткости сосудистой стенки и выраженность эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий. Медицинский алфавит. 2020;(7):45-48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-45-48>

For citation: Neobutov N.N., Kolbasnikov S.V. State of myocardium, stiffness of vascular wall and severity of emotional disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation. Medical alphabet 2020; (7):45-48 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-45-48>



Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов

И. А. Мачулина, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог¹

А. Е. Шестопапов, д.м.н., проф., заслуженный врач России, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины, вице-президент Национальной ассоциации парентерального и энтерального питания, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции^{2,3}

Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

Therapy of severe acute gastrointestinal injury: main stages and role of pharmaconutrients

I. A. Machulina, A. E. Shestopalov, E. A. Evdokimov

City Clinical Hospital No. 29 n.a. N. E. Bauman, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Синдром кишечной недостаточности развивается более чем у половины всех пациентов отделения реанимации независимо от основной патологии. Определение стадии кишечной недостаточности необходимо для выбора адекватной тактики интенсивной терапии, приводящей к максимально быстрому восстановлению функции желудочно-кишечного тракта. Описанная тактика интенсивной терапии, применение последовательной целенаправленной энтеральной терапии позволяют улучшить прогнозы заболевания и сократить его длительность при синдроме кишечной недостаточности тяжелой степени.

Ключевые слова: синдром кишечной недостаточности, энтеральная терапия, энтеральное питание, Интестамин.

Summary

Acute gastrointestinal injury develops in more than half of all patients in the intensive care unit, regardless of the underlying pathology. Determining the stage of acute gastrointestinal injury is necessary to choose the appropriate strategy of intensive therapy, leading to the fast gastrointestinal function recovery. The described strategy of intensive therapy, certain approaches to enteral therapy allow to improve prognosis and to reduce the duration of the disease among patients with severe gastrointestinal injury.

Key words: acute gastrointestinal injury, enteral therapy, enteral nutrition, Intestamin.

В последние годы все больше внимания уделяется синдрому кишечной недостаточности у больных отделений интенсивной терапии. Однако различные подходы к диагностике и определению стадийности процесса приводят к отсутствию единой концепции нутритивной терапии у данной категории пациентов.

Синдром кишечной недостаточности представляет собой сочетанные нарушения двигательной, секреторной, переваривающей, всасывательной и барьерной функций кишечника, приводящие к восходящей контаминации условно патогенной микрофлоры из дистальных в проксимальные отделы, развитию неконтролируемой транслокации микробов и их метаболитов в кровь, что приводит к выключению тонкой

кишки из межлуточного обмена, создает предпосылки для необратимых расстройств основных показателей гомеостаза [1].

Причинами синдрома кишечной недостаточности в отделении реанимации может стать любая острая патология, приводящая к развитию органной недостаточности и требующая проведения интенсивной терапии. К синдрому кишечной недостаточности различной степени выраженности могут приводить, помимо острой патологии органов брюшной полости, и тяжелая пневмония, и острый инфаркт миокарда, и нарушение мозгового кровообращения, шок любой этиологии, а также многие другие заболевания. По данным некоторых авторов, частота развития синдрома кишечной

недостаточности как минимум в течение 1–2 суток у больных реанимационного профиля достигает 62 % [2].

Наличие синдрома кишечной недостаточности выявляется по совокупности клинических проявлений, а также характерным признакам при инструментальном обследовании.

Синдром кишечной недостаточности имеет несколько стадий. По данным отечественных авторов, различают три стадии [3]. Зарубежные авторы, обратившиеся к данной проблеме относительно недавно, выделяют еще одну – четвертую [4]. Первая стадия характеризуется частичным обратимым нарушением моторики кишки. При этом сохраняются в полном объеме и переваривающая, и всасывательная функции кишки. Кровоток

в кишечной стенке не нарушен. Не происходит накопления жидкости и газов в просвете. Все изменения носят временный и обратимый характер. При второй стадии происходит увеличение секреции в просвет кишечника. Одновременно с этим вследствие повреждения кишечного барьера нарушаются всасывательная и переваривающая функции. Для более полного понимания тактики ведения больных на второй стадии СКН важно помнить, что полной потери всасывательной и пищеварительной функций не происходит. Однако ЖКТ не в состоянии обеспечивать адекватную адсорбцию и пищеварения для обеспечения полной адекватной потребности организма.

В статье мы подробно рассмотрим диагностику и лечение тяжелой кишечной недостаточности, требующей проведения правильной, последовательной энтеральной терапии для восстановления функции желудочно-кишечного тракта.

Третья стадия синдрома кишечной недостаточности – это повреждение желудочно-кишечного тракта. На этой стадии происходит полная потеря всасывательной, переваривающей, барьерной функций кишечника. Тонкая кишка, как самостоятельный орган, полностью выключается из межлунного обмена. В связи с усилением трансудации и секреции в просвет тонкой кишки поступают большие объемы жидкости, содержащие часть плазмы крови, которая в норме постоянной фильтруется и реабсорбируется в кишечнике. В результате нарушения переваривания и всасывания эти продукты не гидролизуются, а секвестрируются в просвете кишечных петель. Все это приводит к дальнейшему перерастяжению петель кишечника, значительному повышению уровня внутрибрюшного давления до 20 мм рт. ст., выключению нижних отделов легких из вентиляции за счет высокого стояния купола диафрагмы. Кроме того, снижение кровотока в кишке и повышение ВБД влечет за собой снижение перфузионного давления и нарушение кровоснабжения всех органов брюшной полости.

Дыхательная недостаточность, нарушение кровотока кишки и паренхиматозных органов представляют собой замкнутый порочный круг, приводящий к формированию и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Кишечный эпителий – это структура, состоящая из одного ряда клеток, которые защищают внутреннюю часть от агрессивной внешней среды. Функция этого единственного слоя клеток кишечного эпителия состоит не только в абсорбции макро- и микронутриентов, но и в барьерной функции против различных патогенов, выработке гормонов и цитокинов, секреции противомикробных пептидов в просвет кишечного тракта. Клетки кишечного эпителия (энтероциты) постоянно взаимодействуют с лимфоидной тканью кишки, а также с внутрипросветными бактериями. Одной из основополагающих проблем при кишечной недостаточности на третьей стадии является полное нарушение функции кишечного барьера, приводящей к потере всасывательной, пищеварительной функций кишки. Кроме того, по данным некоторых авторов, в первые сутки от воздействия стрессорного фактора погибает до 90 % нормальной микрофлоры кишечника [5]. Трансформация микробиома в патобиом является одним из наиболее важных факторов, отвечающих за ухудшение прогноза при критическом состоянии, сопровождающемся тяжелой кишечной недостаточностью. С разрушением интестинального барьера патогенная микрофлора, а также продукты ее жизнедеятельности транслоцируются через кишечную стенку в кровь, лимфу, свободную брюшную полость, вызывая развитие системной воспалительной реакции, отдаленных очагов инфекции и в конечном итоге приводя к развитию сепсиса и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Для выбора адекватного метода терапии, безусловно, необходимо правильное определение степени кишечной недостаточности в каждом конкретном случае. Наиболее простым и информативным методом для

выявления группы больных с тяжелой кишечной недостаточностью, помимо клинических данных (вздутие живота, отсутствие перистальтических шумов, повышение уровня ВБД в пределах 20 мм рт. ст., появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности), является ультразвуковое исследование органов брюшной полости. С помощью УЗИ мы можем получить максимально полную информацию о моторике кишки, кровоснабжении кишечной стенки, наличии свободной жидкости в брюшной полости. Кроме того, есть возможность оценить состояние паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства [6].

Характерным для третьей стадии СКН является значительное расширение петель тонкого кишечника свыше 4 см, утолщение стенок кишки свыше 4 мм. Кровоток в кишечной стенке практически не регистрируется. Перистальтика отсутствует полностью. Кроме того, при повреждении ЖКТ за счет транслокации и трансудации жидкости через нарушенный кишечный барьер появляется свободная жидкость в брюшной полости в значительном количестве во всех отделах. Гастростаз на этой стадии присутствует практически всегда. Характерным является объем свыше 500 мл [4].

Лечение тяжелой кишечной недостаточности требует применения целенаправленной, последовательной терапии, позволяющей в конечном итоге в максимально короткие сроки восстановить функцию кишечного барьера, нормализовать всасывательную и пищеварительную функции, что, безусловно, окажет также благоприятное воздействие на рост и восстановление нормальной кишечной микрофлоры, необходимой для адекватного функционирования и ЖКТ, и организма в целом. Основой терапии тяжелой кишечной недостаточности является воздействие на энтероциты – основной компонент кишечного барьера, а также применение прокинетики препаратов для восстановления адекватной моторики кишки.

Важно помнить, что при тяжелой кишечной недостаточности всасывательная и пищеварительная функции утрачены полностью. Именно поэтому начало либо возобновление энтерального питания на данной стадии может лишь усугубить повреждение кишечной стенки и внутрибрюшную гипертензию. При третьей стадии кишечной недостаточности необходимо проведение комплекса лечебных мероприятий, предшествующих началу питания – энтеральной терапии. Данный комплекс способствует восстановлению функции энтероцитов, кишечного барьера и восстанавливает всасывательную, пищеварительную функции кишки [3].

Первым этапом производится декомпрессия желудка либо кишки. Наиболее удобным методом дренирования и декомпрессии являются двухпросветные зонды с одновременным дренированием и декомпрессией желудка, а также дренированием тонкой кишки для проведения энтеральной терапии. Следующим обязательным этапом является проведение кишечного лаважа. Кишечный лаваж проводится глюкозо-электролитными растворами в объеме 2,5–3,0 л за сутки. После введения каждые 500 мл в течение 3–4 часов оценивается объем кишечного отделяемого. Если сброс из кишки за 40–60 минут составляет менее половины введенного (менее 250 мл), делается вывод о частичном восстановлении всасывательной функции и возможности перехода на следующий этап энтеральной терапии. Для восстановления функции энтероцитов, пищеварительной функции применяется специальная энтеральная смесь Интестамин, содержащая глутамин, трибутирин, антиоксиданты. Глутамин является источником энергии для всех быстро делящихся клеток в организме. Для энтероцитов – это основной питательный элемент [7]. В условиях дефицита глутамина энтероциты неспособны к регенерации, не в состоянии выполнять основные функции, такие как барьерная и пищеварительная. Трибутирин, второй компонент, входящий в состав Интестамина, – это прокинетики, способствующий

восстановлению моторики кишки. Кроме того, трибутирин – это короткоцепочечная жирная кислота, которая является одним из основных метаболитов, необходимых для размножения и функционирования нормальной микрофлоры кишки [5]. Таким образом, применяя препарат Интестамин для разрешения кишечной недостаточности, мы способствуем разрешению сразу нескольких проблем: восстановлению кишечного барьера за счет нормализации функции энтероцитов, восстановлению моторики кишки, а также созданию условий для размножения нормальной микрофлоры и нормализации микробиотического состава кишечника. Но важно помнить, что применение препарата для энтеральной терапии Интестамин возможно только после восстановления всасывательной функции. Применение Интестамина до или вместо лаважа бессмысленно и даже опасно в плане дополнительного увеличения скопления внутрипросветной жидкости, увеличения внутрибрюшного давления. В дополнение к проводимой терапии в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать прокинетики и продленную эпидуральную анальгезию. На каждом этапе энтеральной терапии в качестве скрининга целесообразен УЗ-мониторинг состояния кишки. Эффективность энтеральной терапии оценивается по клиническим данным (появление перистальтики, отхождение газов, снижение уровня ВБД, уменьшение субъективных ощущений вздутия живота и т. д.), а также по улучшению ультразвуковой картины (уменьшение диаметра кишки, появление перистальтических движений, уменьшение количества свободной жидкости в брюшной полости, улучшение кровотока в кишечной стенке).

После восстановления моторики и всасывательной функции кишки в результате успешного применения энтерального препарата Интестамин можно начинать энтеральное питание небольшими объемами с оценкой усвояемости. В большинстве случаев возможно начало энтерального питания стандартными или полужидкими смесями.

На территории нашего отделения мы проводили работу по применению схемы энтеральной терапии у больных с тяжелой кишечной недостаточностью, а также изучению влияния сроков разрешения кишечной недостаточности на тяжесть полиорганной дисфункции. Всего в работу было включено 57 больных, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. Послеоперационный период у всех пациентов сопровождался развитием тяжелой кишечной недостаточности, пареза ЖКТ. У всех пациентов применяли методику проведения энтеральной терапии с кишечным лаважом и последующим применением Интестамина. Среднее время восстановления всасывательной функции с помощью энтерального лаважа составило от 20 до 48 часов. После лаважа во всех случаях применялся энтеральный препарат Интестамин 500 мл со скоростью 25 мл в час. У 48 больных после применения препарата был получен стул, начинали отходить газы; по данным УЗ-мониторинга, также отмечалось появление перистальтики и уменьшение диаметра тонкой кишки. Вышеуказанные клинико-лабораторные данные были расценены как начало разрешения кишечной недостаточности, а также как сигнал для возможного начала энтерального питания. Строгое соблюдение всех этапов энтеральной терапии позволило нам совместно с хирургами определить группу пациентов, требующих выполнения дополнительного оперативного вмешательства. У троих больных на фоне проведения энтерального лаважа в течение 2 суток отмечались отрицательная динамика в плане нарастающего уровня ВБД, дальнейшего расширения тонкой кишки, лабораторные признаки нарастающей интоксикации. При релапаротомии в двух случаях был выявлен продолжающийся вялотекущий перитонит, в одном – ранняя спасательная тонкокишечная непроходимость.

При анализе связи степени органной дисфункции и сроков разрешения кишечной недостаточности,

рассчитанной по интегральным шкалам SOFA и APACHE II, была выявлена следующая закономерность: в случае разрешения кишечной недостаточности к 3–4-м суткам заболевания прогноз у данной категории больных был благоприятным. Интегральная оценка по шкалам SOFA и APACHE II прогрессивно снижалась, состояние больных стабилизировалось. В случае сохранения признаков кишечной недостаточности, вплоть до 4-х суток послеоперационного периода, в дальнейшем отмечались отрицательная динамика в состоянии больных, нарастание явлений полиорганной дисфункции. В этой группе больных летальность была наиболее высокой и равнялась 27,6%.

Заключение

Развитие синдрома кишечной недостаточности наблюдается более чем у половины пациентов

отделения интенсивной терапии и является одной из самых распространенных проблем в отделении реанимации. Правильная диагностическая концепция с применением простых, но информативных методов инструментальной диагностики, понимание патофизиологических процессов, происходящих при развитии синдрома кишечной недостаточности, приведет к выбору правильной стратегии интенсивной терапии с коррекцией всех патологических изменений, целенаправленному воздействию на кишечную стенку, восстановлению функции энтероцитов, моторики кишки и, как следствие, максимально быстрому восстановлению полноценного функционирования желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, адекватная диагностика и правильно выбранная тактика энтеральной терапии больных с синдромом кишечной недостаточности позволяют разорвать порочный круг

формирования органной недостаточности, значимо улучшают прогноз заболевания и являются одним из значимых элементов успеха ведения больных, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации.

Список литературы

1. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Тамозашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
2. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. / Reintam A., Pam P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Mar; 53 (3): 318–24.
3. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015.
4. Reintam A. et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study // *Critical Care.* – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. R90.
5. The 2016 ESPEN Avid Wretling lecture: The gut in stress. Stephen A. McClave, Cynthia C. Lowen, Robert G. Martindale. *Clinical Nutrition* 37, 2018: 19–36.
6. Ларичев С. Е., Бабкова И. В., Мишукова Л. Б. Комплексная ультразвуковая диагностика формы острой тонкокишечной непроходимости: Метод, рекомендации. 2001. № 112. – М.: Весь мир, 2002. – 19 с.
7. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases, Min-Hyun Kim, Hyeoung Kim. – *Int J Mol Sci.* 2017 May; 18 (5): 1051.

Для цитирования: Мачулина И. А., Шестопапов А. Е., Евдокимов Е. А. Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов. *Медицинский алфавит.* 2020; (7): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-49-52>

For citation: Machulina I. A., Shestopalov A. E., Evdokimov E. A. Therapy of severe acute gastrointestinal injury: main stages and role of pharmaconutrients. *Medical alphabet* 2020; (7): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-49-52>



Памяти академика РАН Армена Артаваздовича Бунятына



19 февраля ушел из жизни Армен Артаваздович Бунятин – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

В 1954 году Армен Артаваздович закончил Второй Московский государственный медицинский институт имени Н. И. Пирогова. В Российском научном центре хирургии имени академика Б. В. Петровского он работал со дня основания в 1960 году.

Прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя отдела анестезиологии-реаниматологии ведущего в стране центра хирургии, которым руководил до последнего дня жизни.

В 1991 году организовал и возглавил кафедру анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, которой руководил до последнего дня уже в статусе почетного заведующего, внося огромный вклад в подготовку высококвалифицированных кадров.

Академик Бунятин стал инициатором разработки, развития и внедрения в клиническую практику новых направлений и методов в анестезиологии, существенно повысивших безопасность больных при наиболее сложных операциях. Пионерским направлением его работ были кардиоанестезиология, компьютерный мониторинг жизненно важных функций организма, а также инновационные для каждого времени методики анестезии – атаралгезия, нейролептаналгезия, тотальная внутривенная анестезия.

Главным детищем А. А. Бунятына следует назвать провозглашение в качестве важнейшей в специальности концепции безопасности в анестезиологии и реаниматологии и разработку многочисленных направлений ее решения.

Выдающиеся заслуги А. А. Бунятына признаны и в деле организации и развития анестезиологической службы в стране, когда он в течение 26 лет (1965–1991) работал главным анестезиологом Минздрава СССР. А. А. Бунятин – создатель первой отечественной школы анестезиологии-реаниматологии. Под его руководством были защищены 17 докторских и 78 кандидатских диссертаций. Он – автор 15 монографий, 7 изобретений и свыше 600 печатных научных трудов.

Академик Бунятин был неоднократно отмечен почетными званиями: заслуженный деятель науки РСФСР (1981); почетный профессор РНЦХ РАМН (1999); почетный доктор Российского национального медицинского-хирургического центра имени Н. И. Пирогова (2010); заслуженный профессор Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (2013); почетный доктор Ереванского медицинского университета имени М. Гераци; почетный доктор Национальной академии наук Республики Армения. Был избран действительным членом Королевского колледжа анестезиологов Англии и факультета анестезиологии Королевского колледжа хирургов Ирландии. А. А. Бунятин также являлся академиком Европейской академии анестезиологии, член-корреспондентом Общества по лечению критических состояний (США).

А. А. Бунятин был удостоен Государственной премии СССР (1988), премии Совета Министров СССР (1983), золотой медали академика В. И. Бурлаковского, премии имени академика А. Н. Бакулева, образательной премии «Лучший преподаватель медицинского вуза» (2013).

Был награжден орденами Трудового Красного Знамени (1976), орденом Дружбы (2000) орденом Почета (2006), и рядом медалей.

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит» выражает искренние соболезнования семье, друзьям и коллегам Армена Артаваздовича.



Применение гидрогеля Burnshield при оказании первой помощи пациентам с термической травмой

В. С. Борисов, к.м.н., с.н.с. отделения острых термических поражений
А. В. Сачков, к.м.н., зав. научным отделением острых термических поражений
М. Ю. Каплунова, врач-хирург ожогового отделения
А. В. Павлов, врач-хирург ожогового отделения
М. Е. Макарова, врач-хирург ожогового отделения
В. Ю. Абрамов, к.м.н., зав. отделом проведения и организации клинических испытаний и исследований
А. В. Свищев, гл. специалист отдела проведения и организации клинических испытаний и исследований

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского»
 Департамента здравоохранения г. Москвы

Application of Burnshield hydrogel for emergency care patients with burn wounds

V.S. Borisov, A.V. Sachkov, M. Yu. Kaplunova, A.V. Pavlov, M.E. Makarova, V. Yu. Abramov, A.V. Svischev
 Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены клинические результаты первого применения гидрогеля Burnshield и противожоговой повязки из полиуретана Burnshield при лечении ожоговых ран I–II степени на этапе оказания первой медицинской помощи. Целью работы явилось изучение эффективности применения гидрогеля и повязок Burnshield у ожоговых больных на этапе первой помощи. Проведен анализ анальгезирующего и охлаждающего эффектов гидрогеля Burnshield, влияние его на скорость заживления ожоговых ран, оценка антисептической эффективности и влияние на формирование рубцовой ткани (по Ванкуверской шкале). Результаты позволяют рекомендовать гидрогель Burnshield при оказании первой помощи больным с ожогами I–II степени. Выраженный обезболивающий, охлаждающий эффект, удобная форма выпуска оказываются эффективными и при массовом поступлении больных, не требует специальных навыков, используется при само- и взаимопомощи.

Ключевые слова: ожог, гидрогель, первая помощь.

Summary

The article presents the clinical results of the first use of the hydrogel Burnshield and the dressings Burnshield made of polyurethane in the treatment of burn wounds of the I–II degrees at the first medical care. The aim of the work was to study the effectiveness of the use of the Burnshield hydrogel and dressings with this hydrogel in burn patients at the first aid stage. We had an analysis analgesic and cooling effect of the Burnshield hydrogel, its effect on the healing rate of burn wounds, the antiseptic effectiveness and its influence on the formation of scar tissue (according to the Vancouver scale). We saw a good result and recommend using hydrogel in first aid due to the pronounced analgesic, cooling effect. Hydrogel spray is convenient to use in a large number of patients, does not require special skills, is used with a friend or for yourself.

Key words: burn, hydrogel, emergency care.

Актуальность

Гидрогели широко применяются в современной медицине. Они инертны, атравматичны по отношению к поверхности раны, увлажняют ее, удерживают значительное количество воды и раневого экссудата. Гидрогелевые повязки просты в применении, они прозрачны, что позволяет контролировать состояние раны, легко наносятся и снимаются с раневой поверхности, создают влажную среду в ране [1]. R. G. Geronemus с соавт. (1982) изучали ранозаживляющее влияние создаваемой гидрогелями влажной среды в экспериментальных исследованиях. Под гидрогелевой повязкой раны заживали за 2,5 суток, тогда как экспонированные на воздухе – за 4–5 суток [2].

Еще одно важное свойство гидрогелей – интенсивное испарение с поверхности кожи, в результате чего происходит ее охлаждение и уменьшение болевых ощущений. Поэтому закономерно применение их в качестве средства для

оказания первой помощи при ожогах [3]. При воздействии высокой температуры происходит быстрое прогревание тканей в зоне ожога. Охлаждение ожоговой поверхности приводит к снижению температуры до физиологических значений, и течение раневого процесса на таких участках – более благоприятное [4, 5]. Охлаждение рекомендуется осуществлять в течение первых 15–20 минут после ожога с помощью длительного промывания (не менее 10–15 минут) холодной водой [6].

При изучении барьерной функции гидрогелей в условиях *in vitro* было отмечено, что повязки с гидрогелями оказались непроницаемыми для 100 штаммов различных бактерий и грибов. На этом фоне включение в состав гидрогеля различных антисептических препаратов значительно расширило спектр их применения. Одним из природных антисептиков является экстракт масла австралийского чайного дерева (*Melaleuca*

alternifolia) [7]. В исследованиях активности *in vitro* данного экстракта A. Oliva с соавт. (2018) доказали, что он является потенциальным эффективным противомикробным препаратом в отдельности или в сочетании с известными лекарственными средствами против *S. aureus*. Включение экстракта в состав гидрогеля Burnshield усилило антисептический эффект и расширило спектр применения данного гидрогеля [8].

Цель исследования

Изучить клиническую эффективность гидрогеля Burnshield и противожоговой повязки Burnshield из полиуретана при лечении ожоговых ран на этапе оказания первой медицинской помощи.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов (основная группа), госпитализированных в ожоговый

Таблица
Характеристика больных с ожогами основной и контрольной групп

Характеристика больных	Основная группа (М ± m)	Контрольная группа (М ± m)
Возраст, лет	*35,90 ± 2,08 (34,5)	*36,67 ± 1,89 (35,5)
Пол, муж. / жен.	22 / 8	24 / 6
Площадь ран, %	*7,57 ± 0,90 (7)	*7,93 ± 0,76 (8)
Число койко-дней	*10,77 ± 1,00 (10)	*13,13 ± 0,99 (12)

Примечание: * – $p > 0,05$.

центр НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Первая медицинская помощь была оказана в условиях приемного отделения ожогового центра с применением гидрогеля Burnshield (гидрогеля), который состоит из 96,000% воды, 1,500% пропиленгликоля, экстракта масла австралийского чайного дерева (1,030%) и 0,025% этанола (регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3200 от 12.11.2015 [гидрогель Burnshield]; регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4144 от 30.05.2016 [повязка Burnshield]).

Интенсивное испарение гидрогеля с поверхности ожоговых ран позволяет снижать температуру тела кожи до 15 °С менее чем за 60 с, что приводит к уменьшению интенсивности болевых ощущений, а входящий в состав гидрогеля экстракт масла австралийского чайного дерева обладает антисептическим эффектом.

Гидрогель наносится на обожженную поверхность в качестве первой медицинской помощи. Повязка из полиуретана с гидрогелем обладает всеми характеристиками геля и обеспечивает атравматичное закрытие ожоговой раны, отвечая всем требованиям, предъявляемым к современным раневым покрытиям.

В контрольную группу (30 человек) вошли пациенты, ожоговые раны которых обрабатывали традиционным способом (мазевые повязки, растворы антисептиков, раневые покрытия). Возраст пациентов обеих групп составил от 18 до 57 лет, в основной группе – 35,90 ± 2,08 года, у пострадавших контрольной группы – 36,67 ± 1,89 года; различия статистически не значимы ($p = 0,785$).

Площадь ожогового поражения I–II степени в обеих группах составляла от 1 до 15% поверхности тела (п.т.). У пациентов основной группы площадь ожога составила 7,57 ± 0,90% п.т., в контрольной – 7,93 ± 0,76% п.т., различия статистически не значимы ($p = 0,761$). В основной группе пациенты

были распределены на две подгруппы. В первой (10 пациентов) был использован гидрогель противоожоговый в турах по 25 мл и в виде спрея по 125 мл. Во второй (20 пациентов) применяли повязку полиуретановую Burnshield противоожоговую с гидрогелем.

Характеристика обследуемых больных представлена в табл.

При поступлении пострадавшего, в отношении которого не применялись на догоспитальном этапе специальные противоожоговые средства, и который был доставлен в приемное отделение в течении первых 3 часов после травмы, после выполнения первичной хирургической обработки ожоговых ран в условиях перевязочного кабинета ожогового центра накладывали гидрогель (основная группа) или мазевые повязки (контрольная группа) согласно существующим клиническим рекомендациям для ведения ожоговых больных [4].

Одновременно брали посев с раневой поверхности для бактериологического исследования и проводили оценку интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS; 1974) [9]. Повторно проводили оценку интенсивности болевого синдрома по ВАШ через 1, 4, 24 и 48 часов с момента травмы у пациентов обеих групп. В этот период определяли необходимость проведения дополнительного обезболивания лекарственными препаратами в зависимости от выраженности болевого фактора.

Через час после применения гидрогеля оценивали охлаждающий эффект гидрогеля по балльной системе, где 0 баллов – отсутствие ощущения охлаждающего эффекта, 10 баллов – охлаждающий эффект сопровождается обезболивающим эффектом. Через 48–72 часа выполняли перевязку для изучения состояния ожоговой раны. Выявляли признаки инфицирования, количество и характер отделяемого. Повторно брали посев с раневой

поверхности для определения микробного пейзажа. Изучали эксплуатационные свойства полиуретановой повязки с гидрогелем: легкость применения, возможность моделирования на ране, комфорт для больного, атравматичность и безболезненность при смене повязки. После эпителизации ожоговой раны определяли количество выполненных перевязок, оценивали скорость эпителизации ожоговой раны и состояние зажившей поверхности по Ванкуверской шкале оценки рубцов (Vancouver Scar Scale, VSS) [10].

Результаты исследования выражены в виде средней арифметической, ее ошибки (М ± m). Статистическую обработку осуществляли с помощью критериев Стьюдента (оценка уровня значимых ($p < 0,05$) межгрупповых различий).

Результаты клинического исследования

Из 30 пациентов основной группы было 8 женщин и 22 мужчин. В контрольной группе из 30 наблюдаемых было 6 женщин и 24 мужчины. Возрастно-половые характеристики представлены на граф. 1, 2.

Ожоговые раны у пострадавших основной и контрольной групп располагались на различных участках кожного покрова. У 3 больных основной группы ожоги располагались изолированно на лице, ушных раковинах, шее (в контрольной – у 5); у 10 пострадавших основной группы повреждения были на лице, туловище, верхних и нижних конечностях (в контрольной – у 12); у 17 больных основной группы ожоговые раны не захватывали область лица, ушных раковинах, шеи (в контрольной – у 13). В первой подгруппе гидрогель на область лица, шеи, ушных раковин наносили с помощью спрея или из тубы тонким слоем 1–2 мм однократно (открытый метод), см. фото 1, 2, 3, 4.

Применение гидрогеля в виде спрея оказалось удобным для врача и комфортным для пациента. Последующая обработка ожоговой поверхности при открытом методе лечения проводилась каждые 4 часа.

Во второй подгруппе повязку полиуретановую с гидрогелем Burnshield оставляли на ране (закрытый метод) и фиксировали вторичной повязкой, см. фото 5, 6.

Все пациенты отметили анальгезирующий эффект от применения гидрогеля. До нанесения гидрогеля оценка болевых ощущений по ВАШ составляла $8,07 \pm 0,21$ балла. Через час после нанесения гидрогеля оценка болевых ощущений по ВАШ составила $3,43 \pm 0,15$ балла.

В контрольной группе при открытом методе наносили мазь для наружного применения Левометил (ЗАО «Зеленая дубрава», Россия), при закрытом использовали Jelonet – тканную марлевую повязку, пропитанную мягким парафином (Smith & Nephew, Великобритания). В контрольной группе болевые ощущения расценены по ВАШ в $5,47 \pm 0,18$ балла. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,003$).

В основной группе анальгезирующий эффект развивался уже через 1–2 минуты и сохранялся в течение $3,93 \pm 0,79$ часа. В контрольной группе в 87% случаев боли стихали только после введения парентерально обезболивающих анальгетиков. Эффект от введения лекарственных препаратов наступал через 3–5 минут, длительность действия обезболивающего эффекта сохранялась до $2,70 \pm 0,64$ часа. Отмечены статистически значимые различия между группами по длительности обезболивающего действия ($p = 0,009$).

Через 4 часа проводили повторную оценку интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ. В основной группе она составила $3,20 \pm 0,14$ балла. В контрольной группе болевые ощущения расценены по ВАШ в $4,07 \pm 0,21$ балла. Различия между группами были статистически значимы ($p = 0,002$).

Повторную оценку боли по шкале ВАШ проводили через 24 и 48 часов с момента госпитализации пострадавшего. Через 24 часа оценка болевых ощущений по ВАШ пациентов основной группы составляла $3,20 \pm 0,14$ балла, через 48 часов – $2,97 \pm 0,12$ балла. В контрольной группе болевые ощущения через 24 часа оценивались в $3,77 \pm 0,12$ балла и в $3,04 \pm 0,08$ балла через 48 часов. Различия между группами были статистически не значимы ($p = 0,072$). Данные по оценке болевых ощущений по ВАШ в обеих группах представлены на граф. 3.

Все больные основной группы отмечали охлаждающий эффект при применении гидрогеля на ожоговые раны.

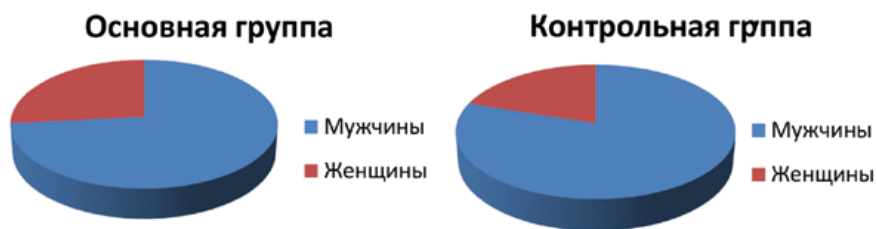


График 1. Характеристика пострадавших обеих групп по полу.

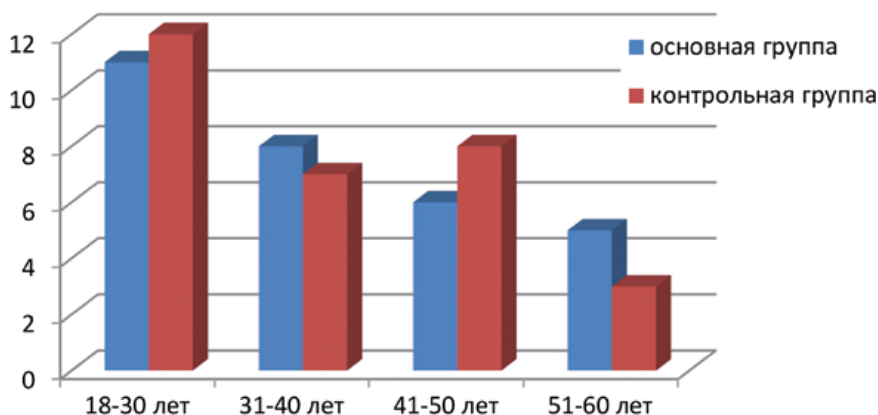


График 2. Характеристика пострадавших обеих групп по возрасту.



Фото 1, 2. Применение гидрогеля Burnshield в виде спрея.



Фото 3, 4. Применение гидрогеля Burnshield из тубы.

Охлаждающее действие гидрогеля оценили в $6,70 \pm 0,16$ балла по 10-балльной шкале. В контрольной группе ни один пациент не отметил охлаждающий эффект при наложении традиционной повязки. Таким образом,

применение гидрогеля может быть действенной альтернативой применению холодной воды для охлаждения ожоговой поверхности, тем более что в этом случае исключается вероятность развития отморожения или гипотермии



Фото 5, 6. Закрытый метод лечения ран с помощью повязки полиуретановой с гидрогелем Burnshield.

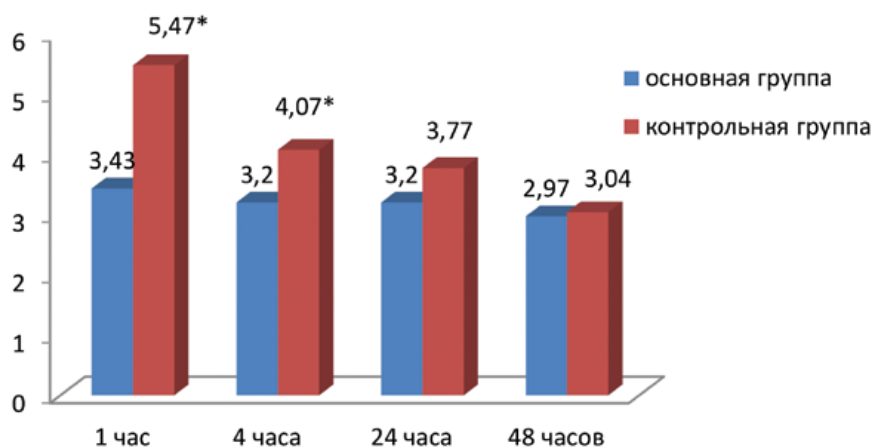


График 3. Динамика болевых ощущений, по результатам ВАШ, в основной и контрольной группах. Примечание: * – $p < 0,05$.



Фото 7, 8, 9, 10. Создание влажной среды на ране при применении полиуретановой повязки с гидрогелем Burnshield (клинический пример).

у пострадавшего. Отмечено, что при применении гидрогеля у пациентов с ожогами лица отек мягких тканей был значительно меньше и практически полностью исчезал к концу 2-х суток в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых отек сохранялся в течение 3 суток и более.

Одной из задач исследования была оценка антисептической эффективности применения гидрогеля и повязки. У 10

пациентов на первом и втором визитах были взяты посевы с раневой поверхности для определения микробного пейзажа. При применении гидрогеля и повязки Burnshield ни у одного пациента клинически не было отмечено распространения инфекции вокруг ожоговой раны. У 3 пациентов посевы из ран в обоих случаях не дали роста. У 5 пострадавших на первом визите отмечен рост *S. aureus*, после

применения гидрогеля рост *S. aureus* обнаружен только у 2 пациентов. Еще у 2 пациентов найдена смешанная флора до и после применения гидрогеля Burnshield. Полиуретановая повязка хорошо моделировалась на ране, а врачи отметили легкость ее применения, атравматичность и безболезненность при смене повязки. При применении на ожоговых ранах I–II степени МКБ-10 под полиуретановой повязкой Burnshield образуется влажная среда, то есть создаются оптимальные условия для эпителизации ран (фото 7, 8, 9, 10).

При применении полиуретановой повязки с гидрогелем отмечается активная эпителизация ран под повязкой Burnshield. После эпителизации повязка безболезненно удаляется с ожоговой раны (фото 11, 12, 13).

Среднее число койко-дней у пациентов основной группы составило $10,77 \pm 1,00$; в контрольной группе – $13,13 \pm 0,99$. Различия между группами статистически не значимы ($p = 0,099$).

У 3 пациентов основной группы при лечении ожогов II степени повязка высыхала и плотно фиксировалась к раневому ложу. Это удлиняло средние сроки эпителизации, поскольку заживление происходило не во влажной среде, а по типу донорской раны, под сухой повязкой. Однако в этом случае не потребовалось выполнение дополнительных перевязок, а значит, данная методика может рекомендоваться к широкому применению у пациентов с ограниченными поверхностными ожогами в амбулаторной практике (фото 14, 15, 16).

Эпителизация ожоговых ран у пациентов основной группы при применении открытого способа наступала на $7,14 \pm 1,35$ -е сутки. Все пациенты отмечали комфорт при применении гидрогеля Burnshield (фото 17, 18).

На граф. 4 отмечена скорость заживления ран у пациентов обеих групп. Отмечено, что в основной группе у 17 из 30 пострадавших ожоговые раны эпителизировались в первые 10 суток после травмы.

После эпителизации ожоговой поверхности мы проводили оценку зажившей поверхности с помощью Ванкуверской шкалы (васкуляризация, пигментация, эластичность, высота [толщина рубца]). У пациентов основной группы оценка зажившей поверхности составила $2,47 \pm 0,09$

балла, в контрольной группе – $2,50 \pm 0,11$ балла. Различия статистически не значимы ($p = 0,834$). Однако необходимо отметить, что при анализе показателя «васкуляризация» у пациентов основной группы в 82% случаев он соответствовал уровню 0 баллов.

Обсуждение

Применение гидрогеля и повязки Burnshield у всех пациентов сопровождалось анальгезирующим и охлаждающим эффектом. Это крайне важно при оказании первой помощи, особенно при поверхностных ожогах, когда ведущей жалобой является интенсивная боль. Охлаждение ожоговой поверхности с помощью гидрогеля Burnshield представляется более предпочтительным, чем охлаждение холодной водой, льдом или криопакетами, поскольку позволяет избежать переохлаждения пострадавшего. Наличие спрея позволяет обрабатывать обширные площади за короткое время. Полиуретановая повязка препятствует испарению жидкости с поверхности раны и способствует созданию влажной среды. При попадании на слизистую гидрогель не раздражает ее, не вызывает зуда и других побочных реакций.

Выводы

Клинические исследования доказывают, что гидрогель Burnshield является эффективным и удобным средством для оказания первой помощи при ожоговой травме за счет выраженного обезболивающего и охлаждающего действия, удобства использования предлагаемых форм-факторов. Применение не требует специальных навыков. Наличие гидрогеля в виде спрея, полиуретановых повязок разного размера позволяет экономично использовать его и при массовом поступлении больных на этапе оказания первой медицинской помощи, и в быту.

Список литературы

1. Горюнов С. В., Михальский В. В., Ромашов Д. В. Гидрогели «АППОЛО» в лечении острых и хронических ран, термических и лучевых кожных поражений. – Москва; Тверь: Тридада; 2005. – 65 с.
2. Geronemus R., Robins P. The Effect of Two New Dressings on Epidermal Wound Healing. // J Dermatol Surg Oncol. 1982. – Vol. 8, N 10. – P. 850–852. PMID: 7174990. doi.org/10.1111/j.1524-4725.1982.tb03992.x
3. Jandera V., Hudson D. A., de Wet P. M. [et.al.] Cooling the burn wound: Valuation of different modalities. // Burns. 2000. – Vol. 26, N 3. – P. 265–270. PMID: 10741593. doi.org/10.1016/s0305-4179(99)00133-3.

Для цитирования: Борисов В. С., Сачков А. В., Каплунова М. Ю., Павлов А. В., Макарова М. Е., Абрамов В. Ю., Свищев А. В. Применение гидрогеля Burnshield при оказании первой помощи пациентам с термической травмой. Медицинский алфавит. 2020;(7):53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-53-57>



Фото 11, 12, 13. Эпителизация ран I-II степени после применения повязки Burnshield (клинический пример).



Фото 14, 15, 16. Заживление ожоговой раны (клинический пример).



Фото 17, 18. Лечение ран лица открытым способом (клинический пример).

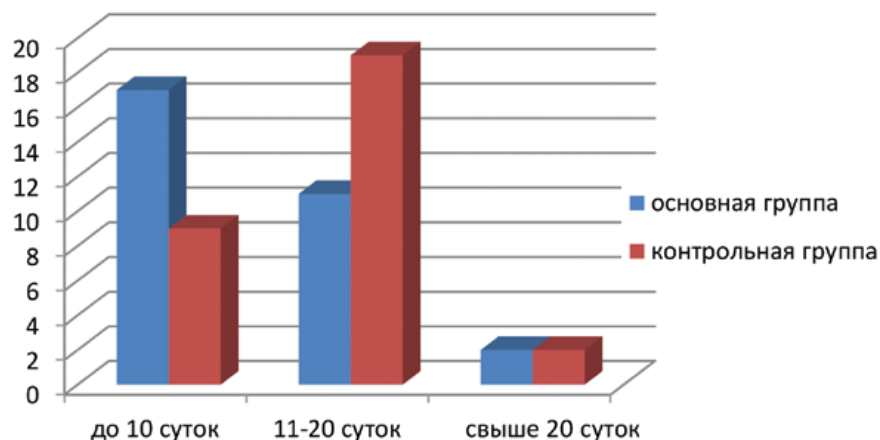
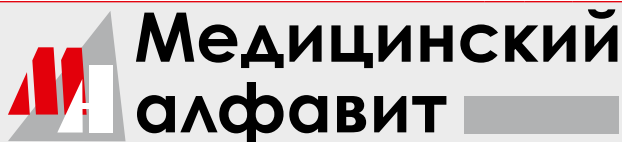


График 4. Длительность эпителизации ран у пациентов основной и контрольной групп.

4. А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, С. Б. Богданов [и др.]. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. Клинические рекомендации. / Москва: ООО «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов»; 2017. – 118 с.
5. Парамонов Б. А., Порембский Я. О., Яблонский В. Г. Ожоги. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спецлит; 2000. – 12 с.
6. Рудовский В., Назиновский В., Зиткевич В., Зинкевич К. Теория и практика лечения ожогов. Москва: Медицина; 1980. – 375 с.
7. Osti E., Osti F. Treatment of cutaneous burns with Burnshield (hydrogel) and a semi-permeable adhesive film // Annals of Burns and Fire Disasters. 2004. – Vol. XVII, N 3. – P. 137–141.
8. Oliva A., Costantini S., De Angelis M. [et.al]. High Potency of Melaleuca alternifolia Essential Oil against Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. // Molecules. 2018. – Vol. 23, N 10. – P. 2584. PMID: 30304862. doi.org/10.3390/molecules23102584.
9. Huskisson EC. Measurement of pain. // Lancet. 1974. – Vol. 2, N 7889. – P. 1127–1131.
10. Sullivan T., Smith J., Kermode J. [et. al.] Rating the burn scar. // J Burn care Rehabil. 1990. – Vol. 11, N 3. – P. 256–260. PMID: 2373734. doi.org/10.1097/00004630-199005000-00014.

For citation: Borisov V. S., Sachkov A. V., Kaplunova M. Yu., Pavlov A. V., Makarova M. E., Abramov V. Yu., Svishev A. V. Application of Burnshield hydrogel for emergency care patients with burn wounds. Medical alphabet 2020; (7):53–57 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-53-57>

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) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) 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: _____
Кассир	
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) 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: _____
Кассир	

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.

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

ПЕРИНДОПРИЛ ПЛЮС

(Индапамид + Периндоприл)



Формы выпуска: 1,25 мг + 4 мг № 30; 2,5 мг + 8 мг № 30

Фармгруппа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + иАПФ)

Показания к назначению: эссенциальная гипертензия

Основное действие:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ

ДИУРЕТИЧЕСКОЕ

ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ ИНДАПАМИД + ПЕРИНДОПРИЛ:

Комбинированный препарат с фиксированными дозами 2 веществ с различными механизмами действия

Комбинация индапамида и периндоприла **усиливает антигипертензивное действие каждого из них**

Комбинированное применение не изменяет фармакокинетические параметры по сравнению с раздельным приемом препаратов периндоприл и индапамид

- **Эффекты Периндоприла и Индапамида не суммируются, а взаимно усиливают действие друг друга за счет влияния одновременно на несколько точек приложения**
- **Позволяет добиться целевых цифр АД, используя более низкие дозы каждого из препаратов, чем необходимо при монотерапии**
- **Риск развития неблагоприятных побочных эффектов и осложнений уменьшается**

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА 
www.ns03.ru