

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 28 / 2020



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Кардиология (3) Неотложная медицина



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

PHILIPS

Ультразвуковая
диагностика

Lumify

Ультрасонография лёгких при вирусной пневмонии вместе с Philips Lumify

Ультразвуковое исследование органов грудной клетки рекомендовано¹ как дополнительный метод для **верификации и оценки динамики пневмонии COVID-19** у пациентов **в критическом состоянии**, при невозможности их транспортировки или выполнения КТ; для **сортировки направлений на КТ при массовом поступлении** пациентов.

Ультракомпактная ультразвуковая система Lumify² создана для оперативной оценки состояния пациента, в т.ч. для визуализации лёгких и сердца. С помощью смартфона или планшета Lumify позволяет проводить диагностику у постели пациента в сжатые сроки, отслеживать динамику состояния, сокращать вирусную контаминацию и нагрузку на КТ-оборудование.

- Осмотр пациентов по методике POCUS
- FAST, RUSH, BLUE – протоколы
- Катетеризация сосудов, блокады
- Простота стерилизации, наличие одноразовых чехлов
- Телемедицинские консультации



“ «Во время работы с пациентами с COVID-19 мы убедились в эффективности метода УЗИ для визуализации очагов поражения легких при вирусной пневмонии. Благодаря ультрапортативности **Lumify** наши специалисты проводят ультразвуковые обследования, не отходя от постели пациентов. При том, что предпочтительным и наиболее точным методом исследования легких при коронавирусе считается компьютерная томография, мобильный УЗ-аппарат необходим, когда проведение КТ не представляется возможным, например, для пациентов с высоким индексом массы тела и беременных пациенток». ”

Врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгенологии и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ» (Коммунарка) Элеонора Александровна Баланюк



Сканируйте QR-код для просмотра вебинара Медицинского симуляционного центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ «Ультрасонография легких при вирусной пневмонии»

Узнайте больше на www.philips.ru/lumify



¹ Временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (03.09.2020).

² RU №РЗН 2018/7814 «Система ультразвуковая портативная Lumify с принадлежностями»

Медицинский алфавит №28 / 2020

Серии журналов для специалистов №28 (442)

Серия «Кардиология и неотложная медицина» (3)

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.
Крыхели Наталья 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.
Плавунцов 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.
Талицкая 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 серии
«Кардиология» Т.Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель проекта «Неотложная медицина»
Т.Е. Чикмарева, medalfavit@bk.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. номер 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 28 сентября 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 5 Терапевтическая эквивалентность фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс) у гериатрических пациентов
М.Г. Мельник
- 13 МикроРНК как потенциальный маркер острой ишемии миокарда
И.В. Сычев, Т.Я. Еремкина, К.С. Мадонов, Я.А. Пушкина, Ю.Ю. Куприянов, Ю.А. Макарова, Л.Н. Гончарова
- 17 Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста
Е.А. Шишкина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.В. Кривцов
- 22 Нестероидные противовоспалительные препараты в практике кардиолога: выбор препарата
М.Ю. Омельченко
- 26 Инсомния у кардиологических пациентов: вариант выбора терапии
М.Ю. Омельченко
- 30 Влияние мелатонина на показатели артериального давления при различной выраженности десинхроноза
М.Г. Мельник
- 41 Функциональные изменения кровообращения в почке у больных с гнойным пиелонефритом до и после применения собственной хирургической методики
В.А. Ананьев, А.В. Антонов
- 44 Клиническая апробация дистанционного мониторинга при лечении больных в стационаре и домашнем патронаже маломобильных пациентов
А.А. Еременко, Н.В. Ростунова, С.А. Будагян, Л.С. Сорокина
- 50 Витамины и микроэлементы как важнейшие компоненты парентерального питания
А.В. Дмитриев, А.Е. Шестопалов
- 56 Исследование плазменных и клеточных компонентов гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой в раннем периоде ожоговой болезни
В.С. Борисов, М.С. Макаров, Е.В. Клычникова, Н.В. Боровкова, Е.В. Тазина, М.Ю. Каплунова, М.В. Сторожева
- 61 Обоснование необходимости использования дистанционных методов контроля ЭКГ при борьбе с коронавирусной инфекцией
Ю.Б. Попов
- 64 Подписка

Contents

- 5 Therapeutic equivalence of fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus) in geriatric patients
M. G. Melnik
- 13 MicroRNA as potential marker of acute myocardial ischemia
I. V. Sychev, T. Ya. Eryomkina, K. S. Madonov, Ya. A. Pushkina, Yu. Yu. Kupriyanov, Yu. A. Makarova, L. N. Goncharova
- 17 T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middle-aged patients
E. A. Shishkina, O. V. Khlynova, A. V. Tuev, A. V. Krivtsov
- 22 Non-steroidal anti-inflammatory drugs in practice of cardiologist: choice of drug
M. Yu. Omelchenko
- 26 Insomnia in cardiac patients: option of treatment
M. Yu. Omelchenko
- 30 Influence of melatonin on blood pressure indicators with different severity of desynchronization
M. G. Melnik
- 41 Circulatory condition in kidney patients with purulent pyelonephritis
V. A. Ananiev, A. V. Antonov
- 44 Clinical approbation of remote monitoring in treatment of patients in hospital and home care for patients with limited mobility
A. A. Eryomenko, N. V. Rostunova, S. A. Budagyan, L. S. Sorokina
- 50 Vitamins and trace elements as essential components of parenteral nutrition
A. V. Dmitriev, A. E. Shestopalov
- 56 Plasmatic and cell components of hemostasis in patients with serious burned wounds: studying at early period of disease
V. S. Borisov, M. S. Makarov, E. V. Klychnikova, N. V. Borovkova, E. V. Tazyna, M. Yu. Kaplunova, M. V. Storozheva
- 61 Rationale for need to use remote methods of ECG control during COVID-19 pandemic
Yu. Popov
- 64 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).

Скорая помощь

Анестезиология — реаниматология

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., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов 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 alphabet. 2020 (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>.

Терапевтическая эквивалентность фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс) у гериатрических пациентов

М. Г. Мельник, к.м.н., доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Therapeutic equivalence of fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus) in geriatric patients

M. G. Melnik

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальному препарату у гериатрических пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **Материал и методы.** Проведено исследование у 105 больных с ГБ и ХСН (мужчины – 68,6%; средний возраст – $80,3 \pm 0,7$ года), в котором оценивались антигипертензивное действие, способность к коррекции ХСН, наличие органопroteкции, безопасность обоих препаратов. **Результаты и обсуждение.** При использовании дженерической фиксированной комбинации отмечено достижение целевого значения офисного АД через месяц наблюдения во всех случаях со стойким его поддержанием к 6-му месяцу исследования; достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня домашнего мониторинга систолического артериального давления (САД) / диастолического артериального давления (ДАД) спустя месяц исследования на 26,1% / 28,0%, 6 месяцев – на 26,8% / 30,1%; достоверное ($p < 0,05$) снижение среднесуточного САД/ДАД через месяц наблюдения на 28,1% / 28,6% (через 6 месяцев – на 29,7% / 29,5%), среднедневного – через месяц наблюдения на 27,2% / 28,2% (через 6 месяцев – на 28,4% / 31,7%), средненочного – через месяц наблюдения на 22,4% / 24,1% (через 6 месяцев – на 24,3% / 27,1%); достоверное ($p < 0,05$) снижение через месяц наблюдения среднесуточного пульсового давления на 27,9% (среднедневного пульсового давления – на 25,8%, средненочного пульсового давления – на 20,1%), через 6 месяцев – на 30,4%, 23,5% соответственно; достоверное ($p < 0,05$) уменьшение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны через месяц на 17,9%, через 6 месяцев – на 26,8%; через полгода наблюдения – достоверное ($p < 0,05$) снижение конечного систолического объема левого желудочка (ЛЖ) на 10,6%, конечного диастолического объема ЛЖ – на 7,5%, индекса массы миокарда ЛЖ – на 11,5%, достоверное ($p < 0,05$) увеличение фракции выброса ЛЖ на 2,9%; достоверное ($p < 0,05$) уменьшение ФК ХСН – на 20,7% к концу исследования. По степени изменения данных показателей дженерическая фиксированная комбинация оказалась сопоставимой с оригинальным лекарственным средством. Побочных эффектов в группах сравнения, требовавших прекращения лечения, зарегистрировано не было. **Выводы.** Дженерическая фиксированная комбинация индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) обладает терапевтической эквивалентностью по отношению к оригинальному препарату.

Ключевые слова: терапевтическая эквивалентность, фиксированная комбинация индапамида с периндоприлом, гериатрические пациенты.

Summary

Purpose. To study the therapeutic equivalence of the generic fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus, Severnaya Zvezda, Russia) in relation to the original drug in geriatric patients with hypertension (GB) and chronic heart failure (CHF). **Material and methods.** A study was conducted in 105 patients with GB and CHF (68.6% of men with average age 80.3 ± 0.7 years), which evaluated the antihypertensive effect, the ability to correct heart failure, the presence of organ protection, the safety of both drugs. **Results and discussion.** When using a generic fixed combination, the achievement of the target value of office blood pressure was observed after a month of observation in all cases with stable maintenance by 6 months of the study; significant ($p < 0.05$) decrease in the level of home monitoring of systolic blood pressure (SBP) / diastolic blood pressure (DBP), after a month of research, by 26.1% / 28.0%, 6 months – by 26.8% / 30.1%; a significant ($p < 0.05$) decrease in the average daily SBP / DBP after a month of observation by 28.1% / 28.6% (after 6 months by 29.7% / 29.5%), the average daily – after a month of observation by 27.2% / 28.2% (after 6 months by 28.4% / 31.7%), average nightly – after a month of observation by 22.4% / 24.1% (after 6 months by 24.3% / 27.1%); a reliable ($p < 0.05$) decrease after a month of monitoring the average daily pulse pressure by 27.9% (average daily pulse pressure by 25.8%, average nightly pulse pressure by 20.1%), after 6 months by 30.4%, 23.5%, 20.3% respectively; a significant ($p < 0.05$) decrease in the carotid-femoral pulse wave propagation velocity after a month by 17.9%, after 6 months – by 26.8%; after 6 months of observation, a reliable ($p < 0.05$) decrease in the final systolic volume of the left ventricle (LV) by 10.6%, the final diastolic volume of the LV – by 7.5%, the LV myocardial mass index – by 11.5%, significant ($p < 0.05$) increase in LV ejection fraction by 2.9%; significant ($p < 0.05$) decrease in FC of CHF by 20.7% by the end of the study. According to the degree of change in these indicators, a generic fixed combination was comparable to the original drug. No side effects were observed in the comparison groups requiring discontinuation of treatment. **Conclusions.** The generic fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus, Severnaya Zvezda, Russia) has therapeutic equivalence with respect to the original drug.

Key words: therapeutic equivalence, fixed combination of indapamide with perindopril, geriatric patients.

Выбор дженерика (препарата-копии, воспроизведенного препарата) у большинства практикующих специалистов нашей страны во многом базируется на результатах исследований его терапевтической эквивалентности по отношению к оригинальному препарату. Это происходит в значительной степени потому,

что в своей работе врачи регулярно сталкиваются с неполноценными препаратами-копиями без достаточной доказательной базы, использование которых не обеспечивает достижения желаемых целей.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ

«Об обращении лекарственных средств» [1] проведение исследований по терапевтической эквивалентности осуществляется для выявления одинаковых клинических эффектов препаратов определенной лекарственной формы, что позволяет быстро оценить дженерик по заявленным качествам.

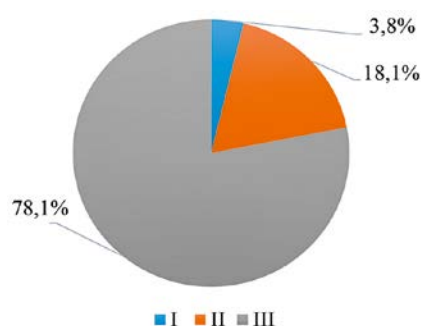


Рисунок 1. Распределение больных по стадиям ГБ.



Рисунок 2. Распределение больных по степеням АГ.

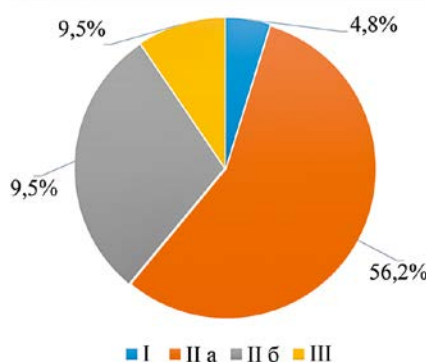


Рисунок 3. Распределение больных по стадиям ХСН.

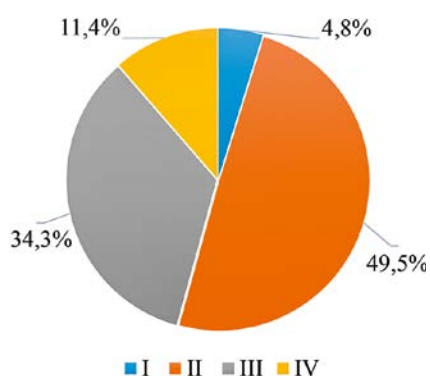


Рисунок 4. Распределение больных по функциональному классу ХСН.

Вопрос о терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата в особых клинических группах всегда вызывал большой интерес, поскольку даже оригинальные препараты в определенных эпидемиологических, социальных, коморбидных и иных ситуациях могут демонстрировать иные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что влияет на режимы дозирования, особенности взаимодействия препаратов, вероятность развития нежелательных реакций и т.д. [2].

Проведение исследований терапевтической эквивалентности препаратов у гериатрической группы пациентов в настоящее время представляется чрезвычайно востребованным ввиду стремительного постарения населения планеты. Так, по данным экспертов ООН [3], к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет – 16 % населения (в 2019 году только каждый 11-й человек соответствовал данному возрастному критерию – 9 % населения). В 2018 году, по информации тех же экспертов, впервые в истории наблюдения число людей во всем мире в возрасте 65 лет и старше превысило число детей в возрасте до 5 лет. Согласно прогнозам ООН, численность населения в возрасте 80 лет и старше утроится с 143 миллионов в 2019 году до 426 миллионов в 2050-м. Настоящая демографическая ситуация заставляет обращать пристальное внимание на проблему смертности во всем мире, изучать ее структуру и разрабатывать возможные профилактические программы, направленные на оптимизацию модифицируемых причин. Сегодня, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения [4], большинство случаев смерти (31 %) происходит по причине сердечно-сосудистых заболеваний, при этом подавляющее число смертей наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода, и сохранится данная тенденция продолжительное время.

Таким образом, высокая потребность в качественном и доступном дженерике у пациентов старших возрастных групп кардиологического профиля обуславливает актуальность проведения настоящего исследования.

Цель работы – изучить терапевтическую эквивалентность дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальной фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Нолипрел А / Нолипрел А форте / Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) у гериатрических пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для увеличения доступности качественной медицинской помощи.

Материал и методы

В исследование включено 105 больных с ГБ и ХСН (68,6 % мужчин), проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В. К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края в 2019–2020 годах. Средний возраст пациентов составлял $80,3 \pm 0,7$ года.

Распределение больных по стадиям ГБ представлено на рис. 1, по степеням артериальной гипертензии (АГ) – на рис. 2, по стадиям ХСН – на рис. 3, по функциональному классу (ФК) ХСН – на рис. 4.

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания и состояния – в среднем $4,7 \pm 0,3$ на одного больного (табл. 1). Это свидетельствовало о тяжести объективного статуса исследуемых пациентов, необходимости взвешенного подхода к выбору их медикаментозного лечения с учетом совместимости лекарственных средств (ЛС) и отсутствия негативного влияния препаратов на течение коморбидного процесса.

Перед включением в исследование пациентам были выполнены:

- измерение офисного артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями по лечению больных АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ) на каждой руке по три раза с интервалами 1–2 минуты (если первые два измерения отличались более чем на 10 мм рт. ст., то проводилось дополнительное измерение). За АД пациента

Таблица 1

Сопутствующие заболевания и состояния у обследованных больных

Заболевание, состояние	Количество случаев
Стабильная стенокардия напряжения	74
Наличие атероматозных бляшек при визуализации	61
Перенесенный острый коронарный синдром	43
Сахарный диабет	37
Транзиторная ишемическая атака	36
Атеросклероз периферических артерий	32
Перенесенный инсульт	27
Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин./1,73 м ²	20
Состояние после чрескожного коронарного вмешательства / коронарного шунтирования	15
Прочие	145
Всего	490

было принято среднее значение из двух последних измерений. АГ диагностировалась при офисном значении систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [5];

- самостоятельное измерение АД пациентами в домашних условиях в течение 3–7 дней – домашнее мониторирование АД (ДМАД). Об АГ при ДМАД, по рекомендациям ЕОК/ЕОАГ [5], свидетельствовало среднее САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.;
- измерение АД через 1 и 3 минуты после принятия пациентами вертикального положения для исключения ортостатической гипотензии, проявляющейся снижением САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. при вышеуказанном изменении положения тела [5];
- электрокардиография на аппарате Shiller Cardiovit CH-6340 (Швейцария) с регистрацией стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [6];
- бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД в течение суток с использованием аппарата «МЭКГ-ДП-НС-01» (Россия) по традиционной методике с анализом частоты, характера сердечного ритма, эпизодов ишемии [7], уровня и характера колебания АД в дневные и ночные часы, а также показателей артериальной ригидности [8]. В качестве диагностических критериев АГ, по данным суточного мониторирования АД (СМАД), были приняты: среднесуточное САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., средненочное САД ≥ 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД ≥ 70 мм рт. ст., среднесуточное САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 80 мм рт. ст. [5];
- трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio MX (Япония) с учетом рекомендаций Европейской ассоциации сердечно-со-

судистой визуализации и Американского эхокардиографического общества с определением общепринятых параметров [9, 10];

- определение ФК ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больного ХСН в модификации В. Ю. Мареева с учетом выраженности следующих признаков: изменение веса за последнюю неделю; жалобы на перебои в работе сердца, одышку; положение больного в постели; набухание шейных вен; наличие хрипов в легких, ритма галопа, отеков, увеличения печени; уровень САД [11];
- определение общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, в том числе липидного профиля, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, электролитов, согласно действующему перечню проводимых лабораторных исследований для отечественных лечебно-профилактических учреждений [12].

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 60 лет;
- аллергические, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия, индивидуальная непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), индапамида и других сульфонамидов;
- ортостатическая гипотензия;
- фибрилляция предсердий;

- сложные нарушения ритма сердца;
- тяжелый стеноз аортального и (или) митрального клапанов;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- бронхиальная астма;
- декомпенсированная печеночная недостаточность;
- стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий;
- хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин./1,73 м²;
- изолированный прием индапамида, периндоприла или их нефиксированной комбинации в течение полугода до включения пациента в исследование;
- выраженные когнитивные нарушения.

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы лечения, оказавшиеся сопоставимыми по демографическим, клиническим показателям, характеру принимаемых препаратов для лечения сопутствующей патологии, мероприятиям, направленных на модификацию образа жизни.

Первая группа (основная, $n = 53$) – больные получали однократно утром дженерическую фиксированную комбинацию тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг с и-АПФ периндоприлом 2 мг (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия), при отсутствии

должного антигипертензивного эффекта доза препарата была увеличена через 1–2 недели лечения [5] до 1,25 мг / 4 мг и, при необходимости, до 2,5 мг / 8 мг соответственно.

Вторая группа (контрольная, $n = 52$) – больные получали однократно утром оригинальную фиксированную комбинацию тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг с и-АПФ периндоприлом 2,5 мг (Нолипрел А, «Сервье», Франция), при отсутствии должного антигипертензивного эффекта доза препарата была увеличена через 1–2 недели лечения [5] до 1,25 мг / 5 мг (Нолипрел А форте, «Сервье», Франция) и, при необходимости, до 2,5 мг / 10 мг (Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) соответственно.

Ежемесячно проводилась комплексная оценка состояния здоровья пациентов с регистрацией стандартной ЭКГ и контролем лабораторных анализов. Через 1 и 6 месяцев наблюдения больным повторно было выполнено бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД, через 6 месяцев – Эхо-КГ.

Пациенты вели дневники, в которых регистрировали результаты ДМАД, включая измерения АД для исключения ортостатической гипотензии.

Больные были осведомлены, что при ухудшении самочувствия, развитии нежелательных эффектов они могут получить консультацию по телефону или явиться для осмотра ранее назначенного срока.

Критериями эффективности проводимого лечения служили:

- достижение целевого уровня офисного АД в соответствии с критериями ЕОК/ЕОАГ [5]: при условии хорошей переносимости лечения для пациентов в возрас-

те 60–64 лет при наличии изолированной АГ, АГ в комбинации с сахарным диабетом, или ишемической болезнью сердца, или инсультом в анамнезе снижение САД до 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст., снижение ДАД до 70–79 мм рт. ст. (при наличии у пациентов 60–64 лет АГ в комбинации с хронической болезнью почек, а также у больных 65 лет и старше – до 130–139 / 70–79 мм рт. ст. соответственно);

- отсутствие АГ при ДМАД, что по рекомендациям ЕОК/ЕОАГ [5] отвечает среднему САД в течение 3–7 дней менее 135 мм рт. ст. и (или) среднему ДАД – менее 85 мм рт. ст.;
- нормализация уровня АД в ходе СМАД согласно требованиям ЕОК/ЕОАГ [5]: среднеедневное САД менее 135 мм рт. ст. и (или) среднеедневное ДАД менее 85 мм рт. ст., средненочное САД менее 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД менее 70 мм рт. ст., среднесуточное САД менее 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД менее 80 мм рт. ст.;
- уменьшение ФК ХСН;
- наличие органопротективного действия;
- отсутствие значимых побочных эффектов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Изучаемые количественные показатели имели правильное распределение и представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении различий двух средних величин, рассчитанных для

несвязанных между собой вариационных рядов, применялся t -критерий Стьюдента, для сравнения связанных совокупностей – парный t -критерий Стьюдента. Изучение связи между признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ антигипертензивного эффекта дженерической и оригинальной фиксированных комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом показал, что достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня офисного АД с достижением целевых значений отмечалось уже через месяц наблюдения во всех случаях и его поддержание стойко сохранялось к 6-му месяцу исследования (табл. 2). При этом степень снижения офисного АД между группами сравнения достоверно не отличалась через заявленные временные интервалы.

Изучение характера динамики ДМАД под влиянием обоих препаратов выявило похожую закономерность. В табл. 3 представлены результаты исходного ДМАД, а также ДМАД через 1-й и 6-й месяцы наблюдения. Как видно, уровень домашнего мониторирования САД/ДАД достоверно ($p < 0,05$) снизился в основной группе спустя месяц исследования на 26,1 / 28,0%, 6 месяцев – на 26,8 / 30,1%; в контрольной группе – 26,7 / 28,4 и 28,0 / 33,6% соответственно. В то же время достоверной разницы по влиянию на АД между группами лечения как через 1, так и 6 месяцев наблюдения выявлено не было.

Подтверждение сравнимого антигипертензивного действия дженерической и оригинальной фиксированных

Таблица 2
Динамика офисного САД/ДАД ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа ($n = 53$)	Контрольная группа ($n = 52$)	P между 1 и 2
	1	2	3
Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	181,9 $\pm$ 2,5 / 107,5 $\pm$ 1,1	186,6 $\pm$ 2,6 / 110,1 $\pm$ 1,1	$p > 0,05$ / $p > 0,05$
Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	137,6 $\pm$ 0,5 / 76,4 $\pm$ 0,5*	138,5 $\pm$ 0,7 / 77,4 $\pm$ 0,6*	$p > 0,05$ / $p > 0,05$
Через 6 месяцев САД/ДАД, мм рт. ст.	132,8 $\pm$ 0,6 / 74,1 $\pm$ 0,6*	131,6 $\pm$ 0,6 / 72,3 $\pm$ 0,7*	$p > 0,05$ / $p > 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 3
Динамика домашнего мониторинга САД/ДАД (М ± SD)

Показатель	Основная группа (n = 53)	Контрольная группа (n = 52)	Р между 1 и 2
	1	2	3
Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	180,1 ± 2,9 / 103,2 ± 0,9	181,4 ± 2,7 / 105,6 ± 1,0	p > 0,05 / p > 0,05
Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	133,2 ± 0,7 / 74,3 ± 0,4*	132,9 ± 0,6 / 75,6 ± 0,7*	p > 0,05 / p > 0,05
Через 6 месяцев САД/ДАД, мм рт. ст.	131,8 ± 0,6 / 72,1 ± 0,4*	130,6 ± 0,6 / 71,2 ± 0,5*	p > 0,05 / p > 0,05

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом получило и в результатах бифункционального мониторингирования ЭКГ и АД. Как видно из табл. 4, среднесуточное САД/ДАД в основной группе достоверно (p < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на 28,1 / 28,6 %, через 6 месяцев – на 29,7 / 29,5 % (в контрольной группе – 29,7 / 27,6 и 31,5 / 29,4 % соответственно); средненежное САД/ДАД в основной группе достоверно (p < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на 27,2 / 28,2 %, через 6 месяцев – на 28,4 / 31,7 % (в контрольной группе – 27,6 / 27,8 и 29,1 / 31,6 % соответственно); средненочное САД/ДАД в основной группе достоверно

(p < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на 22,4 / 24,1 %, через 6 месяцев – на 24,3 / 27,1 % (в контрольной группе – 24,0 / 24,8 и 25,5 / 27,9 % соответственно).

У исследуемых больных пожилого и старческого возраста исходно были обнаружены высокие значения среднесуточного, средненежного и средненочного пульсового давления: 60 мм рт. ст. и более (табл. 4), что согласно обновленным европейским [5] и российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [13] позволило диагностировать у них повышенную жесткость артериальной стенки. В динамике данные показатели сопоставимо и достоверно (p < 0,05)

снижались в обеих группах (в основной / контрольной группах через месяц: среднесуточное пульсовое давление – 27,9 % / – 32,0 %, средненежное пульсовое давление – 25,8 % / – 26,8 %, средненочное пульсовое давление – 20,1 % / – 22,3 %; в основной / контрольной группе через 6 месяцев: среднесуточное пульсовое давление – 30,4 % / – 34,2 %, средненежное пульсовое давление – 23,5 % / – 25,3 %, средненочное пульсовое давление – 20,3 % / – 21,9 %), тем самым указывая на способность изучаемых препаратов в равной степени улучшать структуру сосудистой стенки.

Кроме того, под влиянием назначенных ЛС у пациентов было отмечено уменьшение

Таблица 4
Динамика показателей АД в ходе бифункционального мониторингирования ЭКГ и АД (М ± SD)

Показатель	Основная группа (n = 53)	Контрольная группа (n = 52)	Р между 1 и 2
	1	2	3
Исходно			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	178,5 ± 2,7 / 105,3 ± 1,0	180,3 ± 2,5 / 103,1 ± 0,9	p > 0,05 / p > 0,05
Средненежное САД/ДАД, мм рт. ст.	181,8 ± 2,2 / 110,2 ± 0,7	184,7 ± 2,4 / 108,3 ± 0,9	p > 0,05 / p > 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	151,2 ± 0,9 / 91,2 ± 0,6	152,4 ± 0,8 / 90,2 ± 0,5	p > 0,05 / p > 0,05
Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст.	73,6 ± 1,3	76,9 ± 1,4	p > 0,05
Средненежное пульсовое давление, мм рт. ст.	71,8 ± 1,5	76,0 ± 1,5	p > 0,05
Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст.	60,1 ± 1,3	62,2 ± 1,4	p > 0,05
Через 1 месяц			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	128,3 ± 0,9 / 75,2 ± 0,5*	126,8 ± 1,0 / 74,6 ± 0,4*	p > 0,05 / p > 0,05
Средненежное САД/ДАД, мм рт. ст.	132,3 ± 0,8 / 79,1 ± 0,5*	133,8 ± 0,7 / 78,2 ± 0,6*	p > 0,05 / p > 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	117,3 ± 0,6 / 69,2 ± 0,4*	115,9 ± 0,5 / 67,8 ± 0,6*	p > 0,05 / p > 0,05
Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст.	53,1 ± 1,2*	52,3 ± 1,3*	p > 0,05
Средненежное пульсовое давление, мм рт. ст.	53,3 ± 1,4*	55,6 ± 1,5*	p > 0,05
Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст.	48,0 ± 1,3*	48,3 ± 1,1*	p > 0,05
Через 6 месяцев			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	125,4 ± 0,9 / 74,2 ± 0,6*	123,5 ± 0,9 / 72,8 ± 0,4*	p > 0,05 / p > 0,05
Средненежное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,1 ± 0,6 / 75,3 ± 0,4*	130,9 ± 0,7 / 74,1 ± 0,5*	p > 0,05 / p > 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	114,4 ± 0,3 / 66,5 ± 0,5*	113,5 ± 0,4 / 65,0 ± 0,6*	p > 0,05 / p > 0,05
Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст.	51,2 ± 1,3*	50,6 ± 1,2*	p > 0,05
Средненежное пульсовое давление, мм рт. ст.	54,9 ± 1,4*	56,8 ± 1,3*	p > 0,05
Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст.	47,9 ± 1,5*	48,6 ± 1,4*	p > 0,05

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

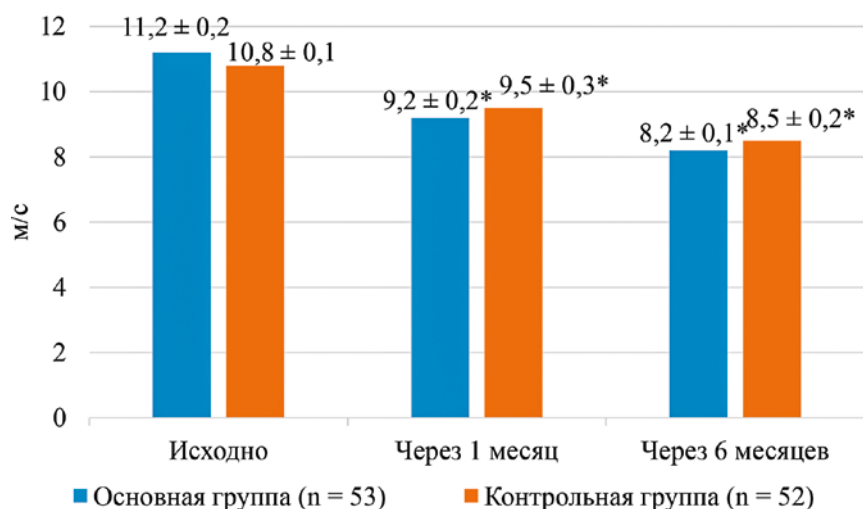


Рисунок 5. Динамика среднесуточной СРПВ, по данным бифункционального мониторингирования ЭКГ и АД, М ± SD. Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), также признанной экспертами ЕОК/ЕОАГ [5] и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) [13] в качестве маркера жесткости сосудистой стенки. Как следует из рис. 5, на фоне лечения среднесуточная СРПВ достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась у пациентов основной группы через месяц на 17,9%, через 6 месяцев – на 26,8% (в контрольной группе – 12,0 и 21,3% соответственно). При этом по степени снижения СРПВ группы сравнения оказались сопоставимыми в течение всего периода наблюдения.

Анализ корреляционной зависимости между снижением показателей АД и артериальной ригидности под действием назначенных ЛС выявил наличие сильной прямой связи (табл. 5), то есть чем больше уменьшалось АД, тем более эластичными становились стенки сосудов.

Полученные результаты согласуются с представлениями о тиазидоподобном диуретике индапамиде

как о периферическом вазодилататоре [14] благодаря его способности к уменьшению трансмембранного транспорта кальция, стимуляции синтеза эндогенных сосудорасширяющих веществ – простагландина E_2 и простагличина, подавления экспрессии ряда изоформ фибронектина со снижением активности фиброза [15], поддержания постоянства магниевого состава тканей [16]. Второй компонент изучаемой фиксированной комбинации и-АПФ периндоприл способен потенцировать вышеуказанные свойства индапамида. Как показали рандомизированные контролируемые (клинические) исследования фармакодинамики и-АПФ [17], а также данные метаанализов [18, 19], данная группа препаратов обладает способностью уменьшать СРПВ при длительном применении [5] благодаря подавлению гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, увеличению секреции брадикинина. Воздействие последнего на брадикининовые рецепторы сосудистого

эндотелия способствует высвобождению эндотелийзависимого релаксирующего фактора – окиси азота и вазодилатирующих простагличидинов (простагличидина E_2 , простагличина). Это в конечном итоге снижает сосудистый тонус артериол и соответственно постнагрузку, а также оказывает сосудорасширяющее действие на венозные сосуды, в связи с чем уменьшается возврат крови к сердцу, давление наполнения в желудочках, их объем, то есть снижается и преднагрузка на миокард. Снижение периндоприлом содержания альдостерона в крови усиливает натрийурез и приводит к задержке ионов калия. В свою очередь индапамид дополнительно уменьшает объем внутрисосудистой жидкости, что еще больше снижает преднагрузку на миокард [2].

Результаты исследования подтверждают позитивные структурно-функциональные изменения сердца, обусловленные уменьшением пред- и постнагрузки на миокард под влиянием дженерической и оригинальной фиксированных комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом (табл. 6). Так, у пациентов основной и контрольной групп отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение КСО ЛЖ на 10,6 и 11,7% соответственно; КДО ЛЖ – на 7,5 и 8,0% соответственно; ФВ ЛЖ – на 2,9 и 4,7% соответственно; ИММ ЛЖ – на 11,5 и 12,3% соответственно. При этом изменения показателей Эхо-КГ под влиянием обоих препаратов оказались сопоставимыми.

Проведенный корреляционный анализ по наличию связи между снижением уровня АД через 6 месяцев наблюдения и восстановлением ремоделированного плохо сокращающегося

Таблица 5
Взаимосвязь снижения среднесуточного САД/ДАД с маркерами сосудистой жесткости на фоне лечения (М ± SD)

Показатель	Среднесуточное пульсовое давление	Среднесуточная СРПВ
Основная группа (n = 53)		
Среднесуточное САД/ДАД через 1 месяц	$r = 0,868; p < 0,05 / r = 0,854; p < 0,05$	$r = 0,948; p < 0,05 / r = 0,929; p < 0,05$
Среднесуточное САД/ДАД через 6 месяцев	$r = 0,976; p < 0,05 / r = 0,955; p < 0,05$	$r = 0,992; p < 0,05 / r = 0,983; p < 0,05$
Контрольная группа (n = 52)		
Среднесуточное САД/ДАД через 1 месяц	$r = 0,876; p < 0,05 / r = 0,882; p < 0,05$	$r = 0,937; p < 0,05 / r = 0,951; p < 0,05$
Среднесуточное САД/ДАД через 6 месяцев	$r = 0,995; p < 0,05 / r = 0,992; p < 0,05$	$r = 0,969; p < 0,05 / r = 0,975; p < 0,05$

миокарда под действием назначенных ЛС определил наличие сильной прямой связи (табл. 7), то есть снижение АД приводило к увеличению контрактильной способности ЛЖ и обратному развитию его гипертрофии.

Развитие антигипертензивного эффекта у пациентов основной и контрольной групп, как видно из рис. 6, не сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение всего периода наблюдения, по данным бифункционального мониторингирования ЭКГ и АД, что весьма характерно для индапамида и периндоприла [2]. Кроме того, у пациентов обеих групп не было зафиксировано патологического количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, повышения числа пауз между сердечными сокращениями и удлинения имеющихся пауз, сложных нарушений синоатриальной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, увеличения интервала QT, диагностически значимой динамики сегмента ST. Также не было зарегистрировано отрицательной ЭКГ-картины в ходе регулярной регистрации стандартной ЭКГ.

На фоне лечения у пациентов основной и контрольной групп не было отмечено экстренных и неотложных состояний, обусловленных АГ. За период наблюдения у больных обеих групп не было диагностировано случаев ортостатической гипотензии.

Выявленные в ходе исследования у дженерической фиксированной комбинации тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) сравнимые с оригинальным ЛС антигипертензивное действие, способность к снижению ригидности артериальной стенки и ремоделирования миокарда, повышению сократительной функции ЛЖ без негативного влияния на электрические процессы сердца позволяют рассматривать данный препарат в качестве терапевтического метода воздействия, направленного на уменьшение поражений органов, опосредованных гипертензией, снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза для пациентов старших возрастных групп. Это заметно расширяет возможности

Таблица 6
Динамика показателей Эхо-КГ ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа (n = 53)	Контрольная группа (n = 52)	Р между 1 и 2
	1	2	
Исходно			
КСО ЛЖ, мл	76,6 ± 1,7	79,8 ± 1,5	p > 0,05
КДО ЛЖ, мл	159,1 ± 2,8	163,5 ± 2,4	p > 0,05
ФВ ЛЖ, %	51,8 ± 0,8	50,7 ± 0,6	p > 0,05
ИММ ЛЖ, г/м²	122,6 ± 1,7	125,3 ± 1,4	p > 0,05
Через 6 месяцев			
КСО ЛЖ, мл	68,5 ± 1,3*	70,5 ± 1,2*	p > 0,05
КДО ЛЖ, мл	147,2 ± 2,0*	150,4 ± 1,7*	p > 0,05
ФВ ЛЖ, %	53,3 ± 0,7*	53,1 ± 0,6*	p > 0,05
ИММ ЛЖ, г/м²	108,5 ± 1,3*	109,9 ± 1,2*	p > 0,05

Примечание: КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 7
Взаимосвязь снижения среднесуточного САД/ДАД со структурно-функциональными изменениями сердца на фоне лечения ($M \pm SD$)

Показатель	ФВ ЛЖ	ИММ ЛЖ
Среднесуточное САД/ДАД в основной группе (n = 53)	r = 0,925; p < 0,05 / r = 0,934; p < 0,05	r = 0,942; p < 0,05 / r = 0,933; p < 0,05
Среднесуточное САД/ДАД в контрольной группе (n = 52)	r = 0,955; p < 0,05 / r = 0,942; p < 0,05	r = 0,963; p < 0,05 / r = 0,954; p < 0,05

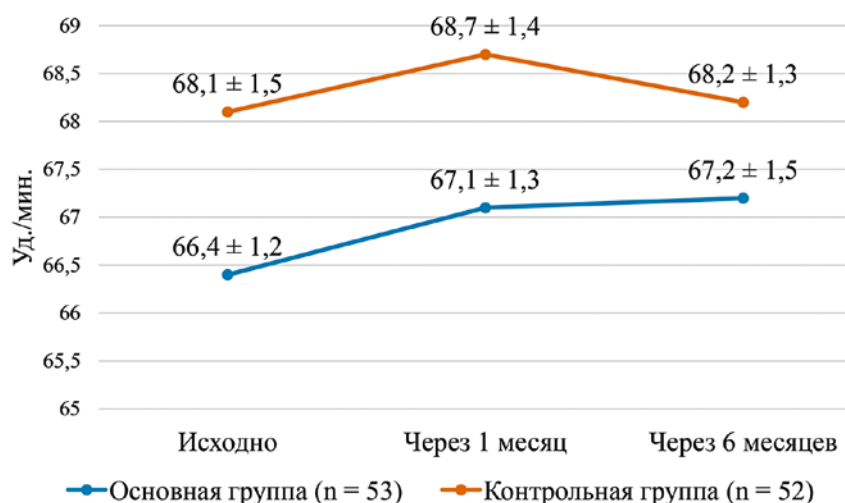


Рисунок 6. Динамика среднесуточной ЧСС, по данным бифункционального мониторингирования ЭКГ и АД, $M \pm SD$.

практикующих специалистов к выбору оптимальной антигипертензивной терапии. Полученные результаты соотносятся с рекомендациями экспертов ЕОК, ЕОАГ, РМОАГ в отношении вышеуказанной комбинации действующих веществ как терапии первой линии у большинства пациентов с АГ [5, 13].

Снижение задержки жидкости в организме и улучшение анатомо-физиологического состояния сердечно-сосудистой системы в целом под влиянием изучаемых

препаратов привели к достоверному (p < 0,05) уменьшению ФК ХСН в основной группе на 20,7%, в контрольной – на 18,5% (рис. 7). В то же время по степени снижения данного показателя исследуемые когорты больных оказались сопоставимыми через полгода наблюдения.

Изучаемые фиксированные комбинации индапамида с периндоприлом не вызывали патологических изменений в общеклинических анализах крови и мочи, а также

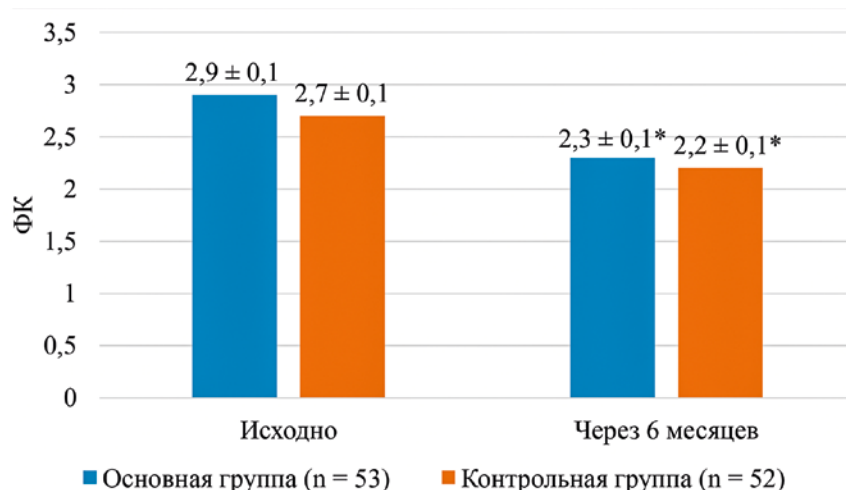


Рисунок 7. Динамика ФК ХСН, определенного по шкале ШОКС, М ± SD. Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

продemonстрировали метаболическую нейтральность в отношении ключевых биохимических показателей крови.

В течение 6 месяцев исследования препараты сравнения не провоцировали развитие побочных эффектов, требовавших их отмены.

Выявленные в ходе работы у дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) значительный антигипертензивный эффект, органопротективное действие в отношении миокарда и сосудов, способность к коррекции ХСН, благоприятный профиль переносимости и безопасности, аналогичные оригинальному препарату, следует связать с высоким качеством производства дженерика в соответствии со стандартом GMP (Good Manufacturing Practice) [20].

Выводы

В проведенном исследовании доказано наличие терапевтической эквивалентности у дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальной фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Нолипрел А / Нолипрел А форте / Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция), назначаемых гериатрическим пациентам с ГБ и ХСН. Это позволяет рекомендовать данный дженерик в терапии

лиц старших возрастных групп при вышеуказанной патологии для увеличения доступности качественной медицинской помощи.

Список литературы

1. Federal Law 61-FZ, dated 12 Apr. 2010, «On the circulation of drugs». Available on: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. [Russian: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/]
2. Clinical Pharmacology / Edited by V. G. Kukes, D. A. Sychev. Textbook. 6th edition, revised and supplemented. – M.: GEOTAR-Media, 2018; 1024 p. [Russian: Клиническая фармакология / Под редакцией В. Г. Кукуца, Д. А. Сычева. Учебник. 6-е издание, исправленное и дополненное. – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2018; 1024 с. ISBN 978-5-9704-4523-5]
3. United Nations. Ageing. Available on: <https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/ageing/index.html>
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Available on: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Doshchitsin V. L. Guide to practical electrocardiography. – M.: MEDpress-Inform, 2015; 416 p. [Russian: Дошечин В. Л. Руководство по практической электрокардиографии. – М.: МЕДпресс-Информ, 2015; 416 с. ISBN 978-5-00030-238-5.]
7. Makarov L. M., Komolyatova V. N., Kupriyanova O. O., Pervova E. V., Ryabykina G. V., Sobolev A. V. et al. National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 2 (106): 6–71. [Russian: Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О., Первова Е. В., Рыбыкина Г. В., Соболев А. В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014; 2 (106): 6–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.]
8. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*. 2014; 32 (7): 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
9. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afzalalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

10. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/ehx244.
11. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018; 58 (S6): 3–164. [Russian: Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 3–164. DOI: 10.18087/cardio.2475.]
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 380, dated 25 Dec. 1997, «On the state and measures to improve laboratory support for the diagnosis and treatment of patients in healthcare facilities of the Russian Federation». Available on: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=430676#022793999513808116>. [Russian: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 1997 г. № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Доступно на: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=430676#022793999513808116>]
13. Chazova I. E., Zhenakova Yu. V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертонии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.90179.]
14. Kochetkov A. I., Ostroumova O. D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (5): 11–18. [Russian: Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертонии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417.]
15. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005; 19 (6): 637–645. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x.
16. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *American Journal of Medicine*. 1988; 84 (18): 10–14. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90806-6.
17. Laurent S., Boutouyrie P. Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial stiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014; 4 (4): 709–716. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03282.
18. Ong K. T., Delemme S., Pannier B., Safar M. E., Benetos A., Laurent S., Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of Hypertension*. 2011; 29 (6): 1034–1042. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328346a583.
19. Shahin Y., Khan J. A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 18–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
20. License No. 00003-LS, dated 23 Apr. 2019, for the production of medicines in accordance with the «Rules for the Organization of Production and Quality Control of Medicines (GMP)», approved by order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, dated 14 June 2013 No. 916. Available on: <https://ns03.ru/o-kompanii/litsenzii.php>. [Russian: Лицензия № 00003-АС от 23.04.2019 на производство лекарственных средств в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), утверждена приказом Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916. Доступно на: <https://ns03.ru/o-kompanii/litsenzii.php>]

Для цитирования: Мельник М. Г. Терапевтическая эквивалентность фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс) у гериатрических пациентов. Медицинский алфавит. 2020; (28): 5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2818-5-12>

For citation: Melnik M. G. Therapeutic equivalence of fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus) in geriatric patients. Medical alphabet. 2020; (28): 5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2818-5-12>



МикроРНК как потенциальный маркер острой ишемии миокарда

И. В. Сычев, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры
Т. Я. Еремкина, студентка VI курса
К. С. Мадонов, студент V курса
Я. А. Пушкина, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры
Ю. Ю. Куприянов, ординатор 2-го года обучения кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней
Ю. А. Макарова, к. м. н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены
Л. Н. Гончарова, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск

MicroRNA as potential marker of acute myocardial ischemia

I. V. Sychyov, T. Ya. Eryomkina, K. S. Madonov, Ya. A. Pushkina, Yu. Yu. Kupriyanov, Yu. A. Makarova, L. N. Goncharova
 National Research Mordovian State University n.a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

В настоящее время для диагностики острого инфаркта миокарда не существует абсолютного биомаркера, обладающего максимально возможными специфичностью и чувствительностью. Большим потенциалом в качестве новых ранних биомаркеров для ведения пациентов с острым коронарным синдромом обладают циркулирующие микроРНК, которые не только регулируют ключевые функции в здоровом сердце, но и имеют важное значение в механизмах сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертрофия миокарда, фиброз и апоптоз. В данном литературном обзоре обобщены современные представления о роли микроРНК в развитии атеросклеротических бляшек на всех стадиях атерогенеза, диагностическая ценность малых молекул в качестве биомаркера инфаркта миокарда и проведения дифференциальной диагностики данного патологического состояния с нестабильной стенокардией. Несмотря на большой интерес к проблеме и значительное количество научных работ, необходимо дальнейшее проведение исследований. Перспектива в изучении микроРНК существенно расширяет спектр диагностических возможностей данным методом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, микроРНК, биомаркер, атеросклероз, тропонины.

Summary

Currently, for the diagnosis of acute myocardial infarction, there is no absolute biomarker that has the maximum possible specificity and sensitivity. Circulating microRNAs, which not only regulate key functions in a healthy heart, but are also important in the mechanisms of cardiovascular diseases such as myocardial hypertrophy, fibrosis, and apoptosis, have great potential as new early biomarkers for managing patients with acute coronary syndrome. This literature review summarizes the current understanding of the role of microRNAs in the development of atherosclerotic plaques at all stages of atherogenesis, the diagnostic value of small molecules as a biomarker of myocardial infarction and the differential diagnosis of this pathological condition with unstable stenocardia. Despite the great interest in the problem and a significant number of scientific papers, further research is needed. The perspective in the study of microRNAs significantly expands the range of diagnostic capabilities of this method.

Key words: myocardial infarction, microRNA, biomarker, atherosclerosis, troponins.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) доминирует в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), значительно снижает качество жизни человека и является ведущей причиной смерти во всем мире. Одним из самых грозных проявлений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ). Высокий уровень заболеваемости и летальности от инфаркта миокарда являются в значительной степени следствием поздней диагностики и отсутствия высокочувствительных и специфических маркеров.

Долгое время в этом качестве использовались ферменты – креатинфосфокиназа (КФК), миокардиальная фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК), лактатдегидрогеназа

(ЛДГ), трансаминазы. Их активность в крови действительно повышается при гибели кардиомиоцитов, однако специфичность этих тестов оказалась весьма относительной.

В настоящее время традиционными биомаркерами являются сердечные тропонины, значительно облегчившие диагностику и прогностическую оценку ОИМ, однако они имеют определенные недостатки. Так, тропонин Т начинает расти в течение 3–4 часов после начала ишемического повреждения миокарда, что не позволяет поставить диагноз в первые часы.

Новые возможности для ранней диагностики, в том числе в первые часы, открывает введение в практику высокочувствительного метода

исследования концентрации тропонинов (hs-cTn), который основан на применении моноклональных антител к различным эпитопам кардиоспецифичных тропонинов [1]. И если тесты на невысокочувствительные тропонины выявляли концентрации тропонинов менее чем у 50 % лиц общей популяции, то применение моноклональных тест-систем сделало возможным его выявление вначале у 50–75 % здоровых индивидов (I поколение hs-cTn), затем у 75–95 % (II поколение hs-cTn) и наконец у 95 % населения (III поколение hs-cTn) [2]. Платой за высокую чувствительность метода стало снижение его специфичности, следовательно, и трудности

его интерпретации. Во многих исследованиях было показано, что концентрация тропонинов в крови нарастала не только у больных с ОИМ, прогрессирующей стенокардией и различной ишемической патологией сердца, но и при других заболеваниях, таких как хроническая почечная недостаточность, сепсис, легочная эмболия [3–8].

Таким образом, на данный момент не существует абсолютного биомаркера для диагностики ОИМ, обладающего максимально возможной специфичностью и чувствительностью. В качестве потенциального маркера могут рассматриваться микроРНК.

Характеристика микроРНК как новых биомаркеров

МикроРНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК длиной от 16 до 27 (чаще всего 22) нуклеотидов [9], которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК принимают участие в регуляции таких важнейших биологических процессов, как клеточный рост и дифференцировка, метаболизм и апоптоз, иммунный ответ. МикроРНК не только регулируют ключевые функции в здоровом сердце, но и играют важную роль в определенных механизмах сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертрофия миокарда, фиброз и апоптоз [10].

МикроРНК присутствуют в биологических жидкостях организма, таких как кровь, моча, спинномозговая жидкость и другие [11, 12, 13]. В составе этих жидкостей они остаются стабильны в течение длительного времени благодаря тому, что формируют прочные комплексы с белками, липопротеинами или находятся в составе окруженных мембранами частиц (экзосомы, апоптотические тельца, микрочастицы) [14, 15, 16]. Также они устойчивы к эндогенным рибонуклеазам и неблагоприятным физическим условиям, что позволяет эффективно выделять циркулирующие микроРНК из биологических жидкостей, их количество может быть измерено с высокой чувствительностью и специфичностью с помощью ПЦР в реальном времени,

ДНК-микрочипов и метода РНК-секвенирования. Также они имеют стабильный и сходный уровень экспрессии в норме у мужчин и женщин, а также у лиц разного возраста, что предотвращает наличие возможного влияния гендорно-возрастных особенностей на интерпретацию показателя. Таким образом, циркулирующие микроРНК обладают многими характеристиками идеального биомаркера.

МикроРНК как маркеры наличия атеросклеротических бляшек

В патологический процесс на всех стадиях развития атеросклероза от ранней дисфункции эндотелия до разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки вовлечены микроРНК, поэтому их определение на ранних этапах позволит предупредить такие грозные осложнения атеросклероза, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда.

Проведено множество исследований, оценивающих экспрессию от 1 до 900 микроРНК, потенциально связанных с атеросклерозом [17–22]. В подавляющем большинстве работ в клетках нестабильных атеросклеротических бляшек наблюдалась гиперэкспрессия микроРНК-100, -127, -133a, -133b, -145 и -494, тогда как для стабильных атеросклеротических бляшек характерен более высокий уровень экспрессии микроРНК-21, -143, -221. При исследовании аутопсийного материала аорты молодых людей, погибших в возрасте 18–24 лет, был установлен высокий уровень экспрессии микроРНК-100 уже на ранних стадиях развития атеросклеротической бляшки, причем его уровень коррелировал со степенью выраженности атеросклероза [23].

Исследование, выполненное ученым Пекинского университета Sufang Li с соавт., было проведено с целью оценить возможность циркуляции микроРНК, являющихся биомаркерами острого разрыва коронарной бляшки во время проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Для исследования были набраны пациенты со стабильным течением ИБС, которые подвергались

ЧКВ с имплантацией одного стента. Проводилась количественная оценка плазменных микроРНК до и после баллонной дилатации. Их результаты показали, что микроРНК-155-5p и микроРНК-483-5p были повышены в течение 0,5 и 1,0 часа после разрыва бляшки, уровень микроРНК-451a уменьшился через 0,5 часа после разрыва бляшки [24]. Кроме того, в РНК была добавлена гепариназа для устранения влияния гепарина на уровень микроРНК.

Тем не менее результаты данного исследования еще нуждаются в дальнейшей проверке в более крупных когортах. Хотя исследования в этой области относительно ограничены, перспектива в изучении микроРНК существенно расширяет спектр диагностических возможностей данным методом.

МикроРНК как биомаркеры в ранней стадии инфаркта миокарда

В настоящее время в качестве миокард-специфических маркеров рассматриваются микроРНК-499, -1, -133a и -208b, концентрация которых быстро увеличивается в плазме после инфаркта миокарда в большинстве исследований [25–29].

Например, в работе D'Alessandra и др. измерялся уровень циркулирующих микроРНК в периферической крови у 33 больных ОИМ с подъемом сегмента ST и у 17 человек группы контроля, где наблюдалось увеличение микроРНК-1, -133a, -133b, -499-5p и снижение концентрации микроРНК-122 и -375 у пациентов с ОИМ по сравнению с контрольной группой [30].

В рамках крупномасштабного исследования Widera *et al.* проводились измерения уровней микроРНК-1, -133a, -133b, -208a, -208b и -499 у 444 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на момент их поступления, где наблюдалась положительная корреляционная взаимосвязь miR-1, miR-133a, miR-133b и miR-208b с уровнями hs-cTn.

У пациентов с ОИМ выявлены более высокие значения концентрации микроРНК-1, -133a и -208b

в периферической крови по сравнению с больными нестабильной стенокардией (НС). Тем не менее все шесть исследованных микроРНК показали большое совпадение между пациентами с НС и ОИМ [31].

В исследовании «случай – контроль» Y. Devaux было обследовано 510 пациентов с ОИМ, направленных на коронарографию с проведением стентирования, и 87 здоровых пациентов, формирующих группу контроля. Циркулирующие в крови микроРНК-208b и -499 были существенно повышены у пациентов с ОИМ и не обнаруживались у здоровых людей. Пациенты с ОИМ с подъемом *ST* ($n = 397$) имели более высокие концентрации микроРНК по сравнению с группой больных ОИМ без подъема сегмента *ST* ($n = 113$). Оба микроРНК коррелируют с пиковыми концентрациями сердечных маркеров КФК и сердечными тропонинами, что указывает на связь уровня концентрации микроРНК с размером ИМ [32].

Oerlemans *et al.* определили потенциальную диагностическую ценность циркулирующих микроРНК как новых ранних биомаркеров развития ОИМ. У 332 пациентов с ОКС при поступлении в отделение неотложной помощи были исследованы кардиоспецифичные микроРНК-1, -208a, -499, -21 и -146a. Уровни всех исследованных микроРНК были значительно увеличены у 106 пациентов с диагнозом ОКС, в том числе с изначально отрицательным высокочувствительным тропониновым тестом. Данные микроРНК являлись мощными предикторами ОКС независимо от клинических вариантов течения ИМ, в том числе сердечно-сосудистых факторов риска. Сочетание этих микроРНК имело более важное диагностическое значение, чем только определение hs-cTn [33].

В другом исследовании, проведенном O. Gidlöf и др., была проведена оценка уровня циркулирующих микроРНК-1, -208b, -499-5p у 424 пациентов, госпитализированных с ОКС. Концентрации биомаркеров были значительно выше у пациентов с ОИМ и прямо коррелировали

с фракцией выброса левого желудочка. Однако отмечена более низкая чувствительность микроРНК-208b и -499-5p, чем определение тропонина Т (сTnT) [34].

Диагностическая ценность шести микроРНК (133a, 208b, 223, 320a, 451 и 499) была также оценена в группе 1155 пациентов с острой болью за грудиной, в том числе 224 пациентов с окончательным диагнозом ОИМ. Уровни микроРНК-208b, -499 и -320a были значительно выше у пациентов с подтвержденным ОИМ по сравнению с другими диагнозами. Тем не менее в данном исследовании ни один из протестированных микроРНК не превосшел диагностическое значение сTnT или hs-cTnT [35].

В другой работе, проведенной Y. Zhang, была исследована диагностическая ценность эндотелиальных микрочастиц и микроРНК-92a в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики пациентов с ОИМ и НС. В исследовании приняли участие 37 пациентов с ОИМ, 42 пациента с НС и 35 здоровых людей. Количество CD31⁺ / CD42b-эндотелиальных микрочастиц и экспрессия микроРНК-92a были значительно выше у пациентов с ОИМ по сравнению с другими группами. Кроме того, выявлена положительная корреляция между уровнями CD31⁺ / CD42 и микроРНК-92a, следовательно, можно предположить, что эндотелиальные микрочастицы могут регулировать дисфункцию эндотелия и другие типы клеток через микроРНК-92a [36]. Таким образом, их можно рассматривать в качестве новых биомаркеров для дифференциальной диагностики пациентов с ОИМ от НС, однако поскольку размер выборки был относительно небольшим, необходимо изучение данных маркеров на большей выборке больных.

Стоит отметить, что часть исследований показали, что диагностическая ценность микроРНК не превосходила тропониновый тест. Это частично можно объяснить тем, что диагноз ОИМ был установлен с помощью hs-cTnT в клинических исследованиях. Тем не менее исследования,

проведенные на пациентах с подозрением на наличие ОИМ, выявили, что уровни микроРНК были значительно увеличены даже у тех пациентов, у которых изначально был отрицательный hs-cTnT.

Заключение

Таким образом, циркулирующие микроРНК обладают большим потенциалом в качестве новых ранних биомаркеров для ведения пациентов с ОКС. Для полного понимания их роли и применения для ранней диагностики ОИМ необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований.

Кроме того, важно отметить, что гепарин может ингибировать реакции обратной транскрипции микроРНК. В подавляющем большинстве работ образцы крови обрабатывали этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) или цитратом натрия, но не всегда обращали внимание на наличие гепарина в кровотоке из-за системной гепаринизации до ЧКВ. Этот вопрос имеет большое значение в проведении будущих исследований.

Список литературы

1. Вельков В. В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасет жизни. Клинико-лабораторный консилум. Научно-практический журнал. 2012; 1 (41): 47–52 [Vel'kov VV. Highly sensitive measurement of cardiac troponin: test which saves lives. Clinical and laboratory consultation. Scientific journal 2012; 1 (41): 47–52].
2. Apple F. S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem. 2009; 55: 1303–1306.
3. Jaffe A. S. Troponin – past, present and future. Curr Probl Cardiol. 2012; 37 (6): 209–228.
4. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellini G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. Adv Clin Chem. 2012; 58: 1–29.
5. Ndrepepa G., Braun S., Mehili J., *et al.* Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. Am Heart J. 2011; 161: 68–75.
6. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., *et al.* Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2010; 31: 1836–1844.
7. Filusch A., Giannitsis E., Katus H. A., *et al.* High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Sci (Lond). 2010; 119: 207–213.
8. De Lemos J. A., Drazner M. H., 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: 2503–2512.
9. Fang Z., Du R., Edwards A., Flemington E. K., and Zhang K. The sequence structures of human microRNA molecules and their implications. PLOS One. 2013; 8: e54215.
10. Wang J., Liew OW, Richards AM, Chen YT. Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis, and apoptosis. Int J Mol Sci. 2016; 17: 749.

11. Hanson E.K., Lubenow H., Ballantyne J. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs. *Anal Biochem.* 2009; 387: 303–314.
12. Allegra A., Alonci A., Campo S. et al. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review). *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (6): 1897–1912.
13. Xiao Y.F., Yong X., Fan Y.H. et al. MicroRNA detection in feces, sputum, pleural effusion and urine: novel tools for cancer screening (Review). *Oncol. Rep.* 2013; 30 (2): 535–544.
14. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol.* 2013; 200: 373–383.
15. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Prihoda C.C., Gibson D.F., Mitchell P.S., Benneff C.F., Pogosova-Agadjanyan E.L., Stirewalt D.L. et al. Argonaute 2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011; 108: 5003–5008.
16. Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D., Remaley A.T. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13: 423–433.
17. Cipollone F., Felicioni L., Sarzani R., Uccchino S., Spigonardo F., Mandolini C., Malatesta S., Bucci M., Mammarella C., Santovito D., de Lutiis F., Marchetti A., Mezzetti A., Butti F. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke.* 2011; 42: 2556–2563.
18. Maitrias P., Metzinger Le Meuth V., Massy Z.A., M'Baya Moutoula E., Reix T., Caus T., Metzinger L. MicroRNA deregulation in symptomatic carotid plaque. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62: 1245–1250.
19. Bazan H.A., Hatfield S.A., O'Malley C.B., Brooks A.J., Lightell D., Jr., Woods T.C. Acute loss of miR1221 and miR221 in the atherosclerotic plaque shoulder accompanies plaque rupture. *Stroke.* 2015; 46: 3285–3287.
20. Santovito D., Mandolini C., Marcantonio P., De Nardis V., Bucci M., Paganelli C., Magnacca F., Uccchino S., Mastroiacovo D., Desideri G., Mezzetti A., Cipollone F. Overexpression of microRNA-145 in atherosclerotic plaques from hypertensive patients. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013; 17: 217–223.
21. Wezel A., Welten S.M., Razawy W., Lagraauw H.M., De Vries M.R., Goossens E.A., Boonstra M.C., Hamming J.F., Kandimalla E.R., Kuiper J., Quax P.H., Nossent A.Y., Bot I. Inhibition of microRNA1494 reduces carotid artery atherosclerotic lesion development and increases plaque stability. *Ann. Surg.* 2015; 262: 841–847.
22. Markus B., Grote K., Worsch M., Parviz B., Boening A., Schieffer B., Parahuleva M.S. Differential expression of microRNAs in endarterectomy specimens taken from patients with asymptomatic and symptomatic carotid plaques. *PLoS One.* 2016; 11: e0161632.
23. Wang R., Dong L.D., Meng X.B., Shi Q., Sun W.Y. Unique microRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 464: 574–579.
24. Li S., Lee C., Song J., Lu C., Liu J., Cui Y., et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture. *Oncotarget.* 2017; 8: 48145–48156.
25. Cheng C., Wang Q., You W., Chen M., Xia J. MiRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e88566.
26. Wang Q., Ma J., Jiang Z., Wu F., Ping J., Ming L. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7173.
27. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3: 499–506.
28. Liu X., Fan Z., Zhao T., Cao W., Zhang L., Li H., et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: An independent study of Han population. *Exp Gerontol.* 2015; 72: 230–238.
29. Bialek S., Gorko D., Zajkowska A., Koltowski L., Grabowski M., Stachurska A., et al. Release kinetics of circulating miRNA-208a in the early phase of myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 613–619.
30. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., Straino S., Di Carlo A., Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2765–2773.
31. Widera C., Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51: 872–875.
32. Devaux Y., Vausorff M., Goretti E., Nazarov PV, Azuaje F., Gilson G, et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2012; 58: 559–567.
33. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A, Pasterkamp G, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 1176–1185.
34. Gidlöf O., Smith JG, Miyazu K., Gilje P., Spencer A., Blomquist S, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13: 12.
35. Devaux Y., Mueller M., Haaf P., Goretti E., Twerenbold R., Zangrando J, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015; 277: 260–271.
36. Zhang Y., Cheng J., Chen F., Wu C., Zhang J., Ren X, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction. *Biosci Rep.* 2017; 37: BSR20170047.

Для цитирования: Сычев И.В., Еремкина Т.Я., К.С. Мадонов, Я.А. Пушкина, Ю.Ю. Куприянов, Ю.А. Макарова, Гончарова Л.Н. МикроРНК как потенциальный маркер острой ишемии миокарда. Медицинский алфавит. 2020; (28): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-13-16>

For citation: Sychev I.V., Eryomkina T.Ya., Madonov K.S., Pushkina Ya. A., Kupriyanov Yu. Yu., Makarova Yu. A., Goncharova L.N. MicroRNA as potential marker of acute myocardial ischemia. *Medical alphabet.* 2020; (28): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-13-16>



Определен возраст сердца россиян

Подведены итоги онлайн-теста «Измерь возраст своего сердца», который был запущен в рамках Всероссийской социально-образовательной программы по профилактике рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) («Пuls жизни») и подготовлен с учетом лучших российских и международных практик в области профилактики болезней системы кровообращения. За 4 месяца в тесте приняли участие более 106 тысяч человек (70% женщин, 30% мужчин) от 21 до 89 лет из 83 регионов России. Средний биологический возраст участников проекта составил 42 года, а по итогам прохождения теста «Средний возраст сердца» – 46 лет.

Онлайн-тест был создан экспертами-кардиологами, чтобы в течение нескольких минут вычислить возраст сердца человека, оценить состояние здоровья, образ жизни и дать персональные рекомендации, следуя которым, каждый сможет снизить свой кардиориск. При этом «возраст сердца» – это условный параметр, позволяющий оценить состояние сердечно-сосудистой системы. Расхождение с биологическим возрастом более чем на 3 года, может свидетельствовать о наличии не менее трех факторов риска, что ведет к увеличению совокупного кардиориска. Особенно явно эта тенденция наблюдается в старших возрастных группах: у участников «60+» разница биологического возраста от результатов теста составляет 6 лет.

«Пандемия COVID-19 резко изменила доступность профилактических мер и приверженность населения здоровому образу жизни. При этом важно помнить, что, несмотря на пандемию COVID-19, основной причиной смерти во всем мире по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания. В период самоизоляции и карантинных ограничений были необходимы инновационные подходы к реализации мер сердечно-сосудистой профилактики. Поэтому запуск проекта «Измерь возраст своего сердца», в ходе

которого можно было удаленно выявить риск-факторы и в дальнейшем снизить кардиориск, был особенно актуален», – отметил президент Российского кардиологического общества, академик РАН Евгений Шляхто.

Результаты исследования показали, что наибольшая часть россиян небрежно относится к проверке ключевых показателей организма, которые напрямую влияют на возможность возникновения ССЗ: 72% участников не знают свой уровень холестерина, а 58% – уровень сахара в крови и 18% – уровень артериального давления. Кроме того, неблагоприятная ситуация наблюдается и с физической активностью россиян: 68% не занимаются спортом, а 72% признались, что проходят менее рекомендованной нормы – 10 тысяч шагов в день.

Кроме того, основные факторы риска, такие как повышенный уровень артериального давления и глюкозы, ожирение и курение, встречаются у мужчин гораздо чаще, чем у женщин. Именно они могут быть причиной большего расхождения возраста в паспорте и возраста сердца: на 4,8 года – у мужчин и на 3,9 года – у женщин.

«Всего лишь за 4 месяца более 100 тысяч человек прошли наш онлайн-тест, потому что это просто и увлекательно. Каждый получил рекомендацию, о том, что нужно делать, чтобы снизить риски ССЗ. Мы будем продолжать проект, чтобы расширить охват и помочь людям задуматься об ответственном подходе к своему здоровью», – прокомментировала идею проекта директор по коммуникациям и связям с государственными и общественными организациями Ирина Лаврова.

Инициаторами проекта выступили Российское кардиологическое общество и компания Bayer. Поводом для запуска проекта послужила тревожная статистика: по данным Росстата, за 2019 год на долю болезней системы кровообращения приходится порядка 46,8% всех смертей.

Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста

Е. А. Шишкина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии¹

О. В. Хлынова, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии¹

А. В. Туев, д.м.н., проф. кафедры терапии и кардиологии¹

А. В. Кривцов, к.м.н., зав. лабораторией иммуногенетики²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, г. Пермь

T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middle-aged patients

E. A. Shishkina, O. V. Khlynova, A. V. Tuev, A. V. Krivtsov

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks; Perm, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить возможную ассоциацию полиморфизма T786C (rs 2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с риском развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) у больных молодого и среднего возраста. Материалы и методы. Проведено клинико-генетическое обследование 114 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр г. Перми с диагнозом ИМ в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста: 49,01 [44; 55] года). На основании данных анамнеза и электронной медицинской документации сформировано две группы больных: с повторным ИМ (n = 28) и без него (n = 86). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, изучаемым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и данным лабораторно-инструментального обследования, за исключением индекса Gensini, отражающего тяжесть коронарного атеросклероза. Определение полиморфизма T786C (rs 2070744) гена eNOS проводили методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва). Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития повторного ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Результаты. Определено, что аллель риска C rs 2070744 статистически значимо чаще встречается в группе с повторным ИМ в сравнении с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (46,43 и 29,07% соответственно; ОШ = 2,11 (95% ДИ: 1,14–3,93); p = 0,02). Повторный ИМ чаще наблюдался у пациентов – носителей гомозиготной формы полиморфизма T(–786) C по минорному аллелю C (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,30–3,53) и гетерозигот T/C (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,01–5,49). В группе больных с тяжелым поражением КА (индекс Gensini ≥ 33) достоверно чаще встречались носители генотипа T/C (71,8 против 35,3%; p = 0,031; ОШ = 4,67; 95% ДИ: 1,38–15,37). Выводы. Определение полиморфного маркера T-786C у больных ИМ может быть перспективным для определения индивидуального риска развития повторного ИМ у данной категории больных.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ген eNOS, повторный инфаркт миокарда, коронарный атеросклероз, молодой и средний возраст.

Summary

Objective. To determine the possible role of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism T786C (rs 2070744) in developing of recurrent myocardial infarction (MI) in young and middle-aged patients. Materials and methods. 114 patients with acute MI treated with percutaneous coronary intervention and thrombolysis that were admitted to Clinical cardiology dispensary (Perm city, Russia) were enrolled into a study. Among them there were 28 patients with recurrent MI. The eNOS T786C polymorphism were determined by real-time PCR. Results. In T786C polymorphism of eNOS, compared with the T/T genotype, it was determined that those with T/C has 2.27 fold (95% CI: 1.01–5.49), and those with the CC genotype has 2.22 times (95% CI: 1.30–3.53) (p = 0.034) greater risk of developing recurrent MI. Patients with severe coronary arteries atherosclerosis more frequently had eNOS T786C polymorphism of T/C genotype (OR = 4.67; 95% CI: 1.38–15.37; p = 0.031). Conclusion. The eNOS T786C variants could be evaluated as recurrent MI risk factor in young and middle-aged patients.

Key words: genetic polymorphism, eNOS gene, recurrent myocardial infarction, coronary atherosclerosis, young and middle age.

Введение

Создание программ эффективной первичной профилактики и широкое внедрение современных лечебно-диагностических технологий в Российской Федерации позволили за период 2006–2015 годов добиться снижения уровня смертности от инфаркта миокарда (ИМ) на 13,9%. Однако уровень летальности в группе больных с повторными коронарными событиями остается высоким [1].

Сложившаяся ситуация определяет необходимость усиления мер

вторичной профилактики и подчеркивает актуальность проведения исследований, направленных на изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных ИМ. В настоящее время для стратификации риска осложнений в постинфарктном периоде используются в основном хорошо известные «традиционные» факторы риска. Объединение параметров, показавших свою прогностическую значимость, в различные шкалы (GRACE, SYNTAX) позволяет прогнозировать вероятность наступления

неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ИМ. Однако существующие шкалы включают далеко не все известные факторы риска. К тому же особенности течения постинфарктного периода связаны не только со средовыми факторами, но и с генетическими особенностями пациента.

На страницах современных медицинских изданий имеются публикации, отражающие многочисленные попытки исследователей повысить прогностическую ценность существующих моделей оценки риска с помощью включения

в них тех или иных дополнительных новых факторов прогноза (клинических, биохимических, генетических). Исходя из этого исследования, направленные на изучение генетических предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, являются актуальным направлением современного научного поиска.

На сегодняшний день имеется достаточное количество данных, подтверждающих ассоциацию дисфункции эндотелия с риском возникновения и вероятностью неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 3]. В настоящее время рядом исследователей уже сделано предположение о возможном опосредованном влиянии полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы (*eNOS*) оксида азота (NO) на развитие эндотелиальной дисфункции. Показано, что мутации в генах *eNOS*, регулирующих экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы, приводят к нарушению выработки NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия [4].

Есть ряд работ, касающихся ассоциации неблагоприятного течения ИБС с полиморфизмом гена *NOS3*, однако среди них нет исследований, рассматривающих риск развития повторных коронарных событий у больных трудоспособного возраста.

Цель исследования: изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs 2070744 гена *eNOS* с риском развития повторного ИМ у больных молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 8 от 02.10.2018). Выполнено простое открытое сравнительное исследование, в которое вошли 114 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста 49,01 [44; 55] года), госпитализированных в 2018 году в региональный сосудистый центр г. Перми с диагнозом ИМ. Среди пациентов были 101 (88,6%) мужчина и 13 (11,4%) женщины. Критериями включения явились: 1) возраст пациента менее

60 лет; 2) установленный диагноз ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST* электрокардиограммы. Критерии не включения: 1) возраст пациента моложе 18 лет и старше 60 лет; 2) ИМ, осложнившийся чрескожным коронарным вмешательством; 3) выраженные когнитивные нарушения, наличие психических заболеваний в анамнезе; сахарный диабет; наличие тяжелой соматической патологии, которая самостоятельно могла бы оказать влияние на прогноз (злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев; анемия тяжелой степени; тяжелые нарушения функции печени и почек; дыхательная недостаточность тяжелой степени); 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями [5]. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинальный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента *ST* $\geq 0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V_1 по V_3 , $\geq 0,1$ мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей (для ИМ с подъемом сегмента *ST*, ИМ_{ср} *ST*) или депрессии сегмента *ST* более 1 мм / инверсии зубца Т на ЭКГ (для ИМ без подъема сегмента *ST*, ИМ_{бср} *ST*), а также повышением уровня тропонина Т или I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике. На стационарном этапе всем пациентам проводились инструментальное и лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи для больных ИМ. Для объективизации тяжести поражения коронарных артерий (КА) проводили дополнительную оценку результатов коронароангиографии по шкале Gensini score [6]. Индекс Gensini ≥ 33 соответствовал выраженному атеросклеротическому поражению КА.

После подписания пациентом официального информированного согласия на участие в исследовании дополнительно всем пациентам проводили забор диагностического материала для молекулярно-генетического исследования со слизистой оболочки щеки. Определение полиморфизма

T786C (rs 2070744) гена *eNOS* выполняли методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва).

Для изучения ассоциации различных вариантов полиморфизма гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС в соответствии с дизайном исследования все больные были разделены на две группы в зависимости от анамнестических сведений об ИМ, перенесенном за 28 суток до настоящей госпитализации. Информацию о перенесенном ИМ подтверждали путем анализа данных электронных медицинских карт пациентов в региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края («ПроМед»), позволяющей проводить персонализированный учет оказанной медицинской помощи в регионе. Первую группу больных составили 28 человек с повторным ИМ (24,6%). Во вторую группу вошли пациенты без повторного ИМ ($n = 86$; 75,4%). После выписки из стационара все пациенты наблюдались кардиологом в поликлинике регионального сосудистого центра. Схема лечения пациентов с первичным и повторным коронарными событиями на этапах стационарного лечения и амбулаторной реабилитации соответствовала стандартам оказания медицинской помощи и федеральным рекомендациям для больных ИМ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета компьютерных программ SPSS Statistics 20, 23. Для оценки вида распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении признака для представления непрерывных данных использовалась медиана (*Me*) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*), при распределении признака, отличном от нормального, – среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (σ). Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты. При подтверждении нормального распределения определение статистической значимости различий проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. В отсутствие нормального распределения переменных для определения

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у больных инфарктом миокарда по группам обследуемых ($n = 114$)

Показатель	Пациенты с повторным ИМ ($n = 28$)	Пациенты без повторного ИМ ($n = 86$)	P
Демографические данные			
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)	49,0 (38,0–50,0)	51,0 (44,0–56,0)	0,098
Мужчины, n (%)	23 (84,4)	78 (90,7)	0,641
Женщины, n (%)	5 (6,6)	8 (13,3)	0,081
Данные анамнеза			
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (89,6)	70 (86,4)	0,588
Курение, n (%)	19 (70)	58 (67,5)	0,651
Семейный анамнез ИБС, n (%)	13 (45)	34 (40,0)	0,280
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, Ме (Q1–Q3)	28,06 (25,66; 30,60)	28,4 (25,65; 32,35)	0,684
Ожирение, n (%)	8 (30,0)	28 (32,9)	0,861
Данные, полученные при анализе стационарного этапа лечения			
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	17 (60,4)	65 (75,5)	0,445
Класс Killip III и IV, n (%)	9 (32,4)	11 (12,9)	0,389
Гемоглобин, $\text{г}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	148,9 $\pm$ 15,05	147,81 $\pm$ 14,78	0,827
Холестерин, $\text{ммоль}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	4,79 $\pm$ 1,04	5,55 $\pm$ 1,39	0,118
Холестерин ЛПНП, $\text{ммоль}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	2,77 $\pm$ 1,23	3,50 $\pm$ 1,32	0,122
Триглицериды, $\text{ммоль}/\text{л}$, Ме (Q1–Q3)	1,36 (1,27; 2,15)	1,57 (1,08; 2,55)	0,494
Глюкоза, $\text{ммоль}/\text{л}$, Ме (Q1–Q3)	6,50 (6,30; 7,65)	6,70 (5,90; 8,00)	0,542
СКФ, $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$, $M \pm \sigma$	91,60 $\pm$ 17,68	95,97 $\pm$ 18,64	0,487
ФВ ЛЖ (%), $M \pm \sigma$	47,70 $\pm$ 4,90	50,34 $\pm$ 7,11	0,260
Индекс Gensini, баллов	56 (50; 80)	40 (30; 61)	0,009*
Инвазивное/реперфузионное лечение			
Первичное ЧКВ, n (%)	23 (82,14)	75 (87,20)	0,407
Тромболизис, n (%)	4 (14,20)	11 (12,79)	0,549
Лечение при выписке из стационара			
ДАТ, n (%)	27 (96,42)	84 (97,67)	0,785
Ингибитор АПФ/БРА, n (%)	25 (86,20)	67 (77,80)	0,080
Бета-блокатор, n (%)	26 (92,85)	83 (96,50)	0,613
Статин, n (%)	27 (96,42)	84 (97,67)	0,703

Сокращения: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, * – значимость различий.

статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития повторного ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определялась с использованием программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях „случай – контроль“».

Результаты

Основные показатели, характеризующие когорту пациентов с повторным ИМ и без него, представлены в табл. 1.

На начальном этапе исследования в сформированной выборке было выполнено сравнение пациентов обеих групп по основным демографическим, анамнестическим и лабораторно-инструментальным параметрам, а также по характеру лечения, проводимого в стационаре. Количество больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в первой группе больных составило 60,4% ($n = 17$), во второй группе – 75,5% ($n = 65$), без статистически значимых различий. Пациенты с повторным ИМ характеризовались более выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в сравнении с пациентами, у которых ИМ случился впервые (индекс Gensini 56 [50; 80] и 40 [30; 61] соответственно; $p = 0,009$). Статистически значимые различия по частоте встречаемости таких «традиционных» факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, ожирение, отягощенная по ишемической болезни сердца наследственность, между группами пациентов установлены не были. Пациенты с повторным ИМ также статистически значимо не отличались по схеме проведенного лечения, а также основным лабораторным характеристикам. Значения фракции выброса левого желудочка в группах также были сопоставимы (табл. 1).

В обеих группах была изучена частота аллелей и генотипов полиморфного варианта T(–786) C гена *eNOS*. 48 больных были носителями генотипа TT (42,1%), 56 больных – генотипа TC (49,12%), 10 больных – CC (8,77%). Распределение частоты генотипов изучаемых полиморфизмов соответствовало популяционному равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,83$; $p = 0,363$). При изучении полиморфизмов гена *eNOS* была установлена ассоциация с повторным ИМ (табл. 2). Определено, что аллель риска C rs 2070744 статистически значимо чаще встречался в группе с повторным ИМ в сравнении с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (46,43

и 29,07% соответственно; ОШ = 2,11; 95% ДИ: 1,14–3,93; $p = 0,02$). Генотипы T/C и C/C статистически значимо чаще встречались в первой группе больных ($p = 0,034$) (рис. 1).

Таким образом, повторный ИМ чаще наблюдался у пациентов – носителей гомозиготной формы полиморфизма T(–786) C по минорному аллелю C (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,30–8,53) и гетерозигот T/C (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,01–5,49) (табл. 2).

Учитывая, что между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия по значениям индекса Gensini, отражающего тяжесть поражения коронарных артерий (КА), мы проанализировали взаимосвязь полиморфизма T(–786) C

Таблица 2
Распределение генотипов и встречаемость аллелей полиморфного маркера T786C (rs 2070744) гена eNOS у больных с повторным ИМ и без него (n = 114)

Ген eNOS, аллели и генотипы	Распределение частот аллелей и генотипов				χ^2	P	ОШ	95% ДИ
	Пациенты с повторным ИМ, n = 28		Пациенты без повторного ИМ, n = 86					
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент				
T	30	53,57	122	70,93	5,73	0,02*	0,47	0,25–0,88
C	26	46,43	50	29,07			2,11	1,14–3,93
T/T	6	21,43	42	48,84	6,79	0,034*	0,29	0,11–0,77
T/C	18	64,29	38	44,19			2,27	1,01–5,49
C/C	4	14,28	6	6,97			2,22	1,30–8,53

Сокращения: eNOS – ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ИМ – инфаркт миокарда, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * – значимость различий.

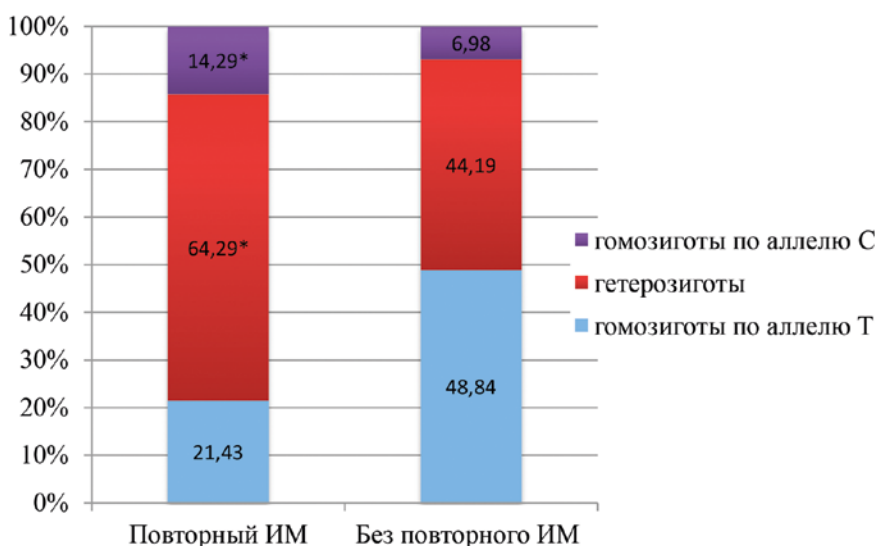


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у больных с повторным и без повторного инфаркта миокарда. Примечание: * – значимость различий.

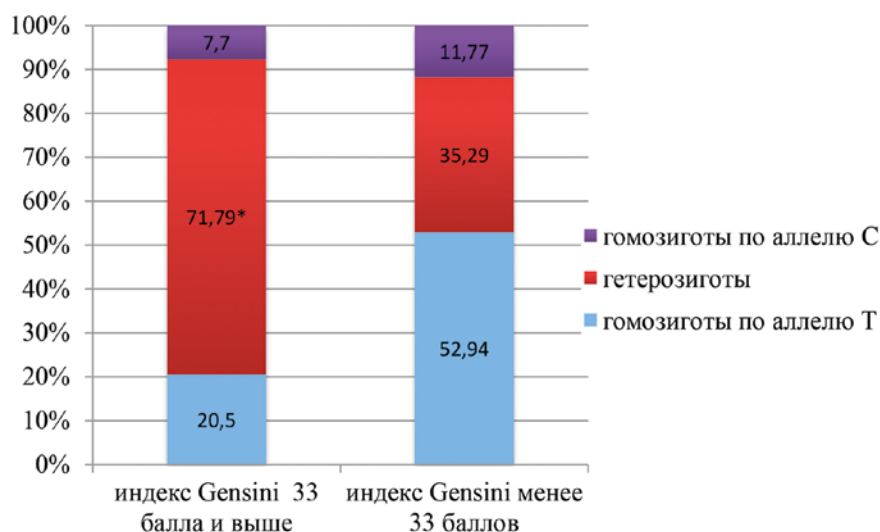


Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у больных в зависимости от значений индекса Gensini. Примечание: * – значимость различий.

с выраженностью коронарного атеросклероза. Согласно полученным результатам, в группе больных с тяжелым поражением КА (индекс Gensini $\geq$

33) достоверно чаще встречались носители генотипа T/C (71,8 против 35,3%; $p = 0,031$; ОШ = 4,67; 95% ДИ: 1,38–15,37) (рис. 2).

Обсуждение

В последние годы продолжается активный поиск молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время в ряде исследований уже показана ассоциация полиморфного варианта T-786C гена eNOS с риском развития ИБС. В исследовании, проведенном турецкими авторами, для генотипов T/C и C/C было продемонстрировано статистически достоверное увеличение частоты в группе больных ИБС по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,1, $p = 0,026$ и ОШ = 2,84, $p = 0,040$ соответственно) [7]. В работе индийских авторов было установлено статистически значимое различие в распределении генотипа и аллеля полиморфизма eNOS T-786C у пациентов с сахарным диабетом второго типа и ИБС в сравнении с группой больных без ИБС ($p = 0,004$). Кроме того, была показана ассоциация носительства минорного аллеля С у пациентов с многососудистым поражением КА ($p = 0,003$) [8].

Принимая во внимание цель настоящего исследования, особенный интерес вызывают работы, посвященные изучению ассоциации генетического полиморфизма T-786C гена eNOS с неблагоприятным течением ИБС. В китайской популяции была показана ассоциация полиморфизма T-786C с двукратным увеличением риска развития рестенозирования после имплантации голометаллических стентов (ОШ = 2,045; 95% ДИ: 1,056–3,958; $p = 0,03$). В этом же исследовании частота встречаемости минорного аллеля С полиморфного маркера T-786C оказалась статистически значимо выше в группе больных с рестенозом (22,2 против 12,7%; $p < 0,01$) [9]. В исследовании отечественных авторов было показано, что носительство генотипа C/C полиморфизма T786C гена eNOS ассоциировалось с высокой агрегацией тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии ($p = 0,048$). Найденную взаимосвязь авторы объясняют возможным снижением антитромботического потенциала эндотелия на фоне уменьшения активности эндотелиальной NO-синтазы [10] и делают предположение о том, что носительство генотипа T-786CC гена eNOS

является предиктором тромботических осложнений после стентирования КА. Интересны результаты работы украинских авторов. В исследовании авторы преследовали цель установить ассоциацию полиморфизма T-786C гена *eNOS* с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после успешной коронарной реваскуляризации. К неблагоприятным исходам относили наступление в течение 6 месяцев наблюдения летального исхода, повторного ИМ и новой сердечной недостаточности. Согласно полученным данным, носительство генотипа C/C гена *eNOS* явилось независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки (ОШ = 4,82; 95 % ДИ: 1,53–15,15; $p = 0,0071$) [11].

Ассоциация полиморфного маркера T-786C гена *eNOS* с развитием неблагоприятных исходов у больных ИБС может быть объяснена опосредованным влиянием этого гена на регуляцию экспрессии фермента эндотелиальной NO-синтазы. В литературе имеются данные о снижении продукции NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия, у носителей аллеля C гена *eNOS* [12]. Нарушение синтеза NO способствует развитию эндотелиальной дисфункции, роль которой в возникновении и неблагоприятном течении ИБС на сегодняшний день убедительно доказана в проведенных ранее исследованиях [2, 3, 13].

В проведенном нами исследовании предпринята попытка выявить ассоциацию полиморфного маркера T-786C гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС у больных трудоспособного возраста, подвергнутых коронарной реваскуляризации по поводу ИМ. Установлено, что носительство минорного аллеля C в два раза чаще встречается в группе больных с повторным ИМ (ОШ = 2,11; 95 % ДИ: 1,14–3,93). Показано, что частота встречаемости генотипов T/C и C/C статистически значимо преобладает в группе больных, уже перенесших коронарное событие ($p = 0,034$). Определено, что носительство генотипа T/C гена *eNOS* преобладает у больных с тяжелым

атеросклеротическим поражением КА (ОШ = 4,67; 95 % ДИ: 1,38–15,37). Представленные результаты согласуются с уже имеющимися в литературе данными и позволяют предположить, что развитие повторного ИМ у больных молодого и среднего возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством аллеля C полиморфного маркера T-786C гена *eNOS*. Возможно, генетический полиморфизм rs 2070744 гена *eNOS* определяет вероятность неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ, вне зависимости от наличия традиционных факторов риска. Одним из патогенетических звеньев, определяющих развитие повторных коронарных событий и коронарного атеросклероза у данной категории больных, может быть развитие эндотелиальной дисфункции. Однако для подтверждения полученных результатов, несомненно, требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Изучение ассоциации генетических полиморфизмов с неблагоприятным течением ИБС способствует развитию персонализированного подхода к ведению больных в постинфарктном периоде. В настоящем исследовании определена ассоциация полиморфизма T-786C гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС и тяжелым атеросклеротическим поражением КА у пациентов трудоспособного возраста. Определение полиморфного маркера T-786C у больных ИМ может быть перспективным для определения индивидуального риска развития повторного ИМ у данной категории больных.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Самородская И. В., Бойцов С. А. Повторный инфаркт миокарда: оценка. Риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017; (6): 139–145. [Samorodskaya I. V., Boytsov S. A. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2017; (6): 139–145 (in Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>

2. Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Апарцын К. А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2014; 19 (10): 64–8 [Kireeva V. V., Koch N. V., Lifshits G. I., Apartsin K. A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacologic aspects. Russ J Cardiol. 2014; 19 (10): 64–8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68>
3. Gimbrone M. A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circulation Research. 2016; 118 (4): 620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
4. Luizon M., Pereira D., Tanus-Santos J. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. Pharmacogenomics. 2018; 19 (18): 14231435. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0098>
5. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72 (18): 22312264. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
6. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983; 51: 606. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80105-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80105-2)
7. Balci S., Yildiz P., Sucu N., Yilmaz D. C., Tamer L. T786C and G894T eNOS Polymorphisms as a Risk Assessment of Coronary Artery Disease. J Cardiol Curr Res. 2017; 8 (4): <https://doi.org/10.15406/jccr.2017.08.00290>
8. Name P., Ponnaluri K. C., Singh S., Siraj M., Ishaq M. Association of the genetic variants of endothelial nitric oxide synthase gene with angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in South Indian patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications. 2013; 27 (3): 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.009>
9. Zeng W. P., Zhang R., Li R., Luo J. F., Hu X. F. Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T786C Polymorphism with In-Stent Restenosis in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease Treated with Drug Eluting Stent. PLoS one. 2017; 12 (1): e0170964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170964>
10. Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Сергиенко Т. Н., Репин А. Н. Генотип –786CC гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017; 10 (150): 29–32. [Muslimova E. F., Rebroya T. Yu., Afanasiev S. A., Sergienko T. N., Repin A. N. Genotype –786CC of the endothelial nitric oxide synthase gene NOS3 as a factor of adverse coronary heart disease course and increased on-treatment platelet aggregation. Russ J Cardiol. 2017; 10 (150): 29–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-29-32>
11. Petyunina O., Kopytsy M., Babichev D., Berezin A. Short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary revascularization: the role of promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. Biomedical Research and Therapy. 2019; 6 (5): 3166–3179. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i5.543>
12. Kiani A., Nazarabad V., Ahmadi K., Anbari K., Ahmadi B. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and hypoxia-inducible factor 1 alpha genes play a role in susceptibility to coronary artery disease. Biomedical Research and Therapy. 2018; 5 (9): 2688–2696. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i9.480>
13. Kandhai-Ragunath J. J., Doggen C. J., Jørstad H. T., Doelman C., de Wagenaar B., IJzerman M. J., Peters R. J., von Birgelen C. Endothelial Dysfunction After ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Long-term Outcome: A Study With Reactive Hyperemia Peripheral Artery Tonometry. Rev Esp Cardiol [Engl Ed]. 2016; 69 (7): 664–671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

Для цитирования: Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Кривцов А. В. Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2020;(28): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-17-21>

For citation: Shishkina E. A., Khlynova O. V., Tudev A. V., Krivtsov A. V. T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middle-aged patients. Medical alphabet. 2020; (28): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-17-21>

Нестероидные противовоспалительные препараты в практике кардиолога: выбор препарата

М. Ю. Омельченко, Н.С.

Научно-исследовательская лаборатория профилактической кардиологии института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Non-steroidal anti-inflammatory drugs in practice of cardiologist: choice of drug

M. Yu. Omelchenko

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представлены данные оригинального исследования оценки эффективности и безопасности декскетопрофена при консервативном лечении болевого синдрома у пациентов. В данной работе приводятся три клинических случая успешного консервативного лечения болевого синдрома у пациентов. Пациенты в зависимости от получаемой терапии были разделены на три группы: пациент С., 50 лет, (болевого синдром в суставах) получал Декскетопрофен-СЗ в дозе 25 мг два раза в день в течение 5 дней; пациентка, 50 лет, (выраженные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника) получала Декскетопрофен-СЗ 25 мг каждые 8 часов (суточная доза не более 75 мг) в течение 5 дней; пациентка, 20 лет, (болезненные обильные месячные) получала Декскетопрофен-СЗ в зависимости от интенсивности боли по 25 мг каждые 8 часов. Выводы. Препарат Декскетопрофен-СЗ в дозировке 25 мг 2–3 раза в день показал высокую эффективность и хорошую переносимость у различных пациентов в практике амбулаторного приема врача-кардиолога.

Ключевые слова: болевой синдром, боль в суставах, менструальные боли, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, декскетопрофен.

Summary

Data from an original study evaluating the efficacy and safety of dexketoprofen in the conservative treatment of pain syndrome in patients are presented. This paper presents three clinical cases of successful conservative treatment of pain in patients. Patients, depending on the therapy they received, were divided into three groups: patient S., 50 years old, (pain in the joints) received Dexketoprofen-SZ at a dose of 25 mg twice a day for 5 days; a patient, 50 years old, (severe pain in the lumbosacral spine) received Dexketoprofen-SZ 25 mg every 8 hours (daily dose not more than 75 mg) for 5 days; the patient, 20 years old, (painful heavy periods) received Dexketoprofen-SZ, depending on the intensity of pain, 25 mg every 8 hours. Conclusions. The drug Dexketoprofen-SZ at a dosage of 25 mg 2–3 times a day has shown high efficacy and good tolerability in various patients in the practice of an outpatient cardiologist.

Key words: pain syndrome, joint pain, menstrual pain, pain in the lumbosacral spine, dexketoprofen.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наиболее широко применяемые в медицине лекарственные средства. Основными показаниями для назначения НПВП являются воспаления различной природы и локализации, боль и лихорадка. Показаниями могут быть острые ревматические заболевания (подагра, обострение остеоартроза и др.), хронические ревматические заболевания (ревматоидный артрит, спондилоартропатии, остеоартроз и др.), острые неревматические заболевания (травма, неспецифическая боль в спине, послеоперационные боли, почечная колика, дисменорея, мигрень), другие заболевания (перикардит, плеврит и др.), поражения суставов при неревматических заболеваниях (сердечно-сосудистые, болезни легких, нервные болезни, онкологические).

На приеме у современного врача-кардиолога все чаще оказывается коморбидный пациент, которому требуется применение обезболивающих

средств. В нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболиванию терапии, когда в качестве препарата первой линии при умеренной боли рекомендуется парацетамол. Для купирования умеренной или сильной боли часто назначают более эффективные НПВП. Применение опиоидных анальгетиков (включая трамадол), которые в большинстве стран мира занимают позицию одного из важнейших классов обезболивающих средств, в России при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за серьезных административных ограничений. НПВП, используемые в полной терапевтической дозе, являясь формально рецептурными средствами, доступны без рецепта. Это создает предпосылки для их бесконтрольного применения пациентами.

При планировании схемы лечения необходимо учитывать современные возможности назначения НПВП и обсуждать выбор с пациентом. Все

НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой неспецифической боли в спине, которая занимает первое место по распространенности среди болевых синдромов в самом трудоспособном возрасте (35–45 лет) [1]. Выбор конкретного НПВП должен быть основан на класс-специфических осложнениях того или иного НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, с учетом сопутствующей патологии и индивидуальной чувствительности к конкретному препарату, выявленной в результате применения того или иного НПВП у пациента в прошлом.

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП. Многолетний опыт применения различных НПВП во всем мире показал, что они оказывают неблагоприятное влияние на артериальное давление (АД), повышают

риск развития тромботических осложнений и фибрилляции предсердий (ФП), прогрессирования сердечной недостаточности. В настоящее время представления о риске кардиоваскулярных осложнений при использовании различных классов НПВП подверглись серьезному пересмотру. Ранее считалось, что риск развития серьезных кардиоваскулярных осложнений в большей степени присущ селективным НПВП (с-НПВП). Однако сейчас стало понятно, что эти осложнения являются класс-специфичными, могут возникать при использовании любых НПВП. Частота возникновения осложнений определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [2].

Много лет существует разработанная ВОЗ лестница обезболивания. В зависимости от выраженности боли назначается препарат одной из трех ступеней лестницы. НПВП относят к первой ее ступени и используют при слабой и умеренной боли. При необходимости терапию можно усилить добавлением коанальгетиков (спазмолитики, антидепрессанты, противосудорожные, кортикостероидные, седативные, бифосфонаты) [3]. Начинать лечение лучше с неселективных НПВП с коротким периодом полувыведения. Это производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак.

Кетопрофен широко использовался с начала 70-х годов прошлого века. Как и все неселективные НПВП, кетопрофен может вызывать серьезные побочные эффекты, прежде всего со стороны ЖКТ. Достижения современной фармакологии позволили существенно повысить его эффективность и безопасность. Выделение биологически активной части кетопрофена позволило создать новый препарат Декскетопрофен-СЗ (декскетопрофена трометамол) производства российской фармацевтической компании «Северная звезда», представляющий собой водорастворимую соль чистого правовращающего стереоизомера [4]. Декскетопрофен-СЗ является сбалансированным ингибитором циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2. Препарат обладает двойным механизмом обезболивающего

действия – периферическим и центральным. Будучи липофильным препаратом, Декскетопрофен-СЗ проникает через гематоэнцефалический барьер и блокирует синтез медиаторов воспаления в коре и глубинных отделах мозга, участвующих в хронизации боли. Декскетопрофен-СЗ обладает существенными фармакологическими достоинствами. Его действующая доза в два раза меньше, чем у кетопрофена, выше биодоступность – максимальная концентрация отмечается через 15–45 минут после перорального приема, что примерно в два раза выше, чем у кетопрофена, и обеспечивает высокое анальгетическое действие препарата. Анальгетический потенциал и скорость наступления эффекта сопоставимы с центральным анальгетиком трамаолом [5]. Декскетопрофен-СЗ используется не только как анальгетик, но и как эффективное противовоспалительное и жаропонижающее средство. Показано достоверное снижение концентрации ряда важнейших провоспалительных медиаторов и цитокинов, в частности интерлейкина-6, на фоне приема ДКП. В PubMed с 2016 по 2019 год опубликовано 36 клинических исследований и обзоров по декскетопрофену, что говорит о большом интересе врачей к препарату [6].

Материалы и методы

В данной работе приводятся три клинических случая успешного консервативного лечения болевого синдрома у пациентов.

Клинический пример 1

Пациент С., мужчина 50 лет. Обратился к кардиологу для коррекции гипотензивной терапии и лечения болевого синдрома в суставах. Давность артериальной гипертензии (АГ) – 10 лет, терапия нерегулярная – гипосарт 16 мг утром. АД максимально 160/100 мм рт. ст. Пять лет беспокоят боли в плюснефаланговых, голеностопных, лучезапястных суставах. Выставлен диагноз «подагрический полиартрит». Курсами получает аллопуринол. Не курит. ИМТ – 31, глюкоза – 6,2 ммоль/л, холестерин общий – 6,0 ммоль/л, ЛПНП – 3,8 ммоль/л, мочевая кислота – 550 мкмоль/л.

ЭКГ – синусовый ритм, частота – 66 уд. в минуту. Гипертрофия левого желудочка.

При оценке по шкале SCORE риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 3 балла, умеренный. ЖКТ-патологии, повышающей риск нежелательных явлений на фоне терапии, у пациента нет. Для лечения болевого синдрома можно выбрать НПВП с невысоким риском кардиологических осложнений. У пациента отмечается метаболический синдром. Имеющееся ожирение тоже можно рассматривать как состояние хронического воспаления. У таких пациентов рекомендуется определять уровень маркеров воспаления – фактора некроза опухоли – альфа, С-реактивного белка и интерлейкина-6. Интерлейкин-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В этой связи ингибирование действия интерлейкина-6 посредством НПВП приводит к обезболивающему эффекту.

Пациенту был рекомендован прием Декскетопрофен-СЗ в дозе 25 мг два раза в день, так как препарат обладает высоким анальгезирующим и противовоспалительным действием. Обычно для купирования острого болевого синдрома назначается прием НПВП в течение 7–14 дней. Согласно международным рекомендациям использование НПВП после купирования острого приступа подагры и начала гипопурикемической терапии возможно пролонгировать до 6 месяцев для предупреждения рецидива артрита [7].

Следует учесть, что прием любых НПВП способен оказывать негативное действие на АД. Различия по риску дестабилизации АГ между коксибами и н-НПВП выявлено не было: ОШ 1,12 (95 % ДИ: 0,93–1,35; $p = 0,23$) (8). По данным метаанализа, прием НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5,4 мм рт. ст. Все НПВП могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков, но в существенно меньшей степени влияют на эффект блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) [9].

Для усиления гипотензивной терапии пациенту был выбран комбинированный препарат, в состав которого входят сартан и антагонист кальция. С учетом дислипидемии (целевой уровень ЛПНП у данного пациента должен быть ниже 3,0 ммоль/л) к терапии добавлен статин – розувастатин 10 мг. К терапии добавлен аллопуринол без прерывания в течение всего приступа подагрической атаки до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) ниже 6 мг/дл (менее 360 ммоль/л). Рекомендовано соблюдение диеты и снижение веса. Через 5 дней при контрольном осмотре – болевой синдром в суставах уменьшился. По дневнику самоконтроля, АД максимум 130/85 мм рт. ст. Доза Декскетопрофена-СЗ 25 мг в сутки на период до 6 месяцев.

Тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением, характерным для НПВП. По данным длительных РКИ, острые кардиоваскулярные и цереброваскулярные нарушения возникают более чем у 1–2 % больных в течение 6–12 месяцев непрерывного приема высоких доз НПВП [10]. Поэтому при необходимости длительного приема доза препарата должна быть снижена.

Через 4 недели от начала терапии выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) – САД днем 120 мм рт. ст., ДАД – 70 мм рт. ст. Это АД является целевым для пациента, переносится хорошо. Липидограмма – ЛПНП – 2,5 ммоль/л, АЛТ – 35 ммоль/л – достижение целевого уровня.

Клинический пример 2

Пациентка N, 50 лет, обратилась в связи с повышением АД и эпизодами выраженных болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника после физической работы на даче. Повышение АД отмечает 4 года. На фоне терапии отмечает подъемы АД до 185/80 мм рт. ст. максимально. Длительность болей в спине – 7 дней. Менопауза с 45 лет, ОНМК/ТИА отрицает. Постоянная терапия: периндоприл 4 мг, индапамид 2,5 мг, кардиомагнил 75 мг. По данным УЗДГ БЦА, стеноз правой ВСА – 40 %, левой – 35 %. По данным Эхо-КГ, систолическая функция левого желудочка сохранена (ФВ – 56 %), диастолическая дисфункция.

Локальных нарушений сократимости нет. Гипертрофия левого желудочка. МЖП – 12 мм. ЭКГ – синусовый ритм 75 уд. в минуту, ГЛЖ, ГЛП. ИМТ – 25. ОХ – 7,2 ммоль/л, АЛТ – 40 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л.

При острой неспецифической боли в спине рационально использовать НПВП в комплексе с миорелаксантами. Нашей пациентке был назначен Декскетопрофен-СЗ 25 мг каждые 8 часов (суточная доза не более 75 мг) и мидокалм 150 мг на 5 дней.

Прием аспирина в малых дозах, назначенного пациентке в связи с цереброваскулярной болезнью, является фактором риска развития НПВП-гастропатии. Сложность комбинированной терапии НПВП и малых доз определяется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой – снижением эффективности кардиопротективного эффекта аспирина. Большинство случаев кровотечений, возникших на фоне приема Декскетопрофен-СЗ, были связаны с применением его в суточной дозе, превышающей 50 мг. У больных, получавших Декскетопрофен-СЗ в дозе менее 50 мг, риск был существенно меньше – ОШ = 2,3 (на фоне приема обычного кетопрофена менее 200 мг в сутки – 4,8 [11]. Для профилактики нежелательных событий на фоне комбинированной терапии аспирином и НПВП рекомендован прием ингибитора протонной помпы (ИПП) или блокатора H₂-гистаминовых рецепторов [12]. Пациентке был рекомендован прием ИПП Рабепрозол-СЗ 20 мг вечером.

Пациентка получает НПВП и имеет АД выше целевого уровня, что требует коррекции гипотензивной терапии. Было назначено: амлодипин 5 мг, индапамид 1,25 мг, периндоприл 4 мг. Также к плановой терапии добавлен статин – розувастатин 10 мг. Межлекарственного взаимодействия статинов и НПВП не отмечается.

Через 5 дней боли в спине значительно уменьшились, пациентка отметила быстрый обезболивающий эффект уже после первой дозы, препарат Декскетопрофен-СЗ был отменен после полного купирования болевого синдрома. С учетом высокого риска сердечно-сосудистых

осложнений на фоне приема НПВП и вероятности повторных обострений рекомендован длительный прием хондропротекторов.

Клинический пример 3

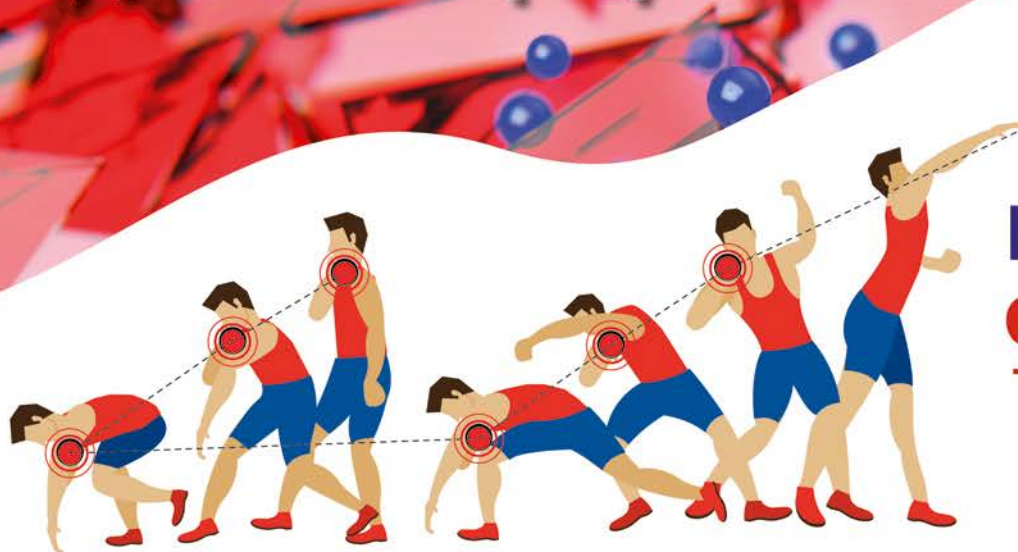
Пациентка N, 20 лет. Обратилась с жалобами на перебои в работе сердца, колющие боли в грудной клетке при волнении, нарушения менструального цикла, болезненные обильные месячные.

Дисменорея является частым симптомом у каждой второй женщины при активном опросе, при этом 10–15 % женщин 1–3 дня в месяц нетрудоспособны, так как боли носят выраженный характер [13]. Наиболее эффективным методом лечения является комбинированная гормональная контрацепция и НПВП.

При обследовании: АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд. в минуту. На ЭКГ – синусовый ритм – 80 уд. в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхо-КГ – размеры сердца в норме, пролапс митрального клапана, МН приклапанная. ФВ – 58 %. Суточное мониторирование ЭКГ – синусовый ритм 66–110 уд. в минуту. Одиночные желудочковые экстрасистолы (25 за сутки без связи с физической нагрузкой). Ишемических изменений нет. Гемоглобин – 110 г/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, ТТГ – 3,0 мкМЕ/мл.

У пациентки риск сердечно-сосудистых и ЖКТ-осложнений низкий, поэтому возможно назначение любых НПВП. Рекомендован прием Панангина форте – одна таблетка два раза в день один месяц, при болезненных месячных – прием Декскетопрофен-СЗ, в зависимости от интенсивности боли по 25 мг каждые 8 часов. Суточная доза не должна превышать 75 мг. Декскетопрофен-СЗ был выбран с учетом его выраженного обезболивающего эффекта. По результатам рандомизированных исследований, декскетопрофен оказывал более быстрое и продолжительное (на 2 часа дольше) анальгезирующее действие, чем трамадол [14]. Рекомендована консультация гинеколога для решения вопроса о дополнительном назначении комбинированной гормональной терапии. При контрольном осмотре

Декскетопрофен-СЗ



**Избавься
ОТ БОЛИ!**



- Обезболивающее
- Противовоспалительное
- Жаропонижающее

25 мг №10

- Симптоматическое лечение, **уменьшение боли и воспаления на момент применения**
- Обезболивающий эффект наступает **через 30 минут**
- Продолжительность терапевтического действия **4 - 6 часов**

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

через месяц отмечался хороший клинический эффект – уменьшение болевого синдрома и жалоб на перебои в работе сердца.

Заключение

Назначение НПВП у пациентов кардиологического профиля должно быть персонифицировано, необходимо учитывать эффективность и безопасность терапии. Использование нового отечественного препарата из группы НПВП Декскетопрофена-СЗ показало его высокую эффективность и хорошую переносимость у различных пациентов в практике амбулаторного приема врача-кардиолога.

Список литературы

1. О. А. Лесная. Боль в практике врача: сложный феномен и непростые пути решения. Трудный пациент. 2019, № 3, т. 17, с. 21–25.
2. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety – translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul; 16 (7): 791–807.
3. Я. И. Ашихмин, О. М. Драпкина. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности. Эффективная фармакотерапия [Ревматология. Травматология. Ортопедия] № 1, 2011.
4. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R. A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4).
5. Moore R. A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008 Oct 31; 8: 11.
6. Hunna M, Moon J. A. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin* 2019 Feb. 35 (2) 189–202.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan; 76 (1): 29–42.
8. Chan C, Reid C, Aw T, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J. Hypertens.* 2009; 27 (12): 2332–41.
9. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, et al. Comparative effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Oct. 24; 12: 93.
10. Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач* 2016; 7, 39.
11. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Saf.* 2004; 27 (6): 411–420.
12. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1); 1–29.
13. Е. А. Межеветина. Контрацепция и здоровье женщины. *Гинекология* 1998, № 2, 29–39.
14. Peat S. 10th World Congress of Pain 2002, San Diego, 945–P215.

Для цитирования: Омельченко М. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике кардиолога: выбор препарата. Медицинский алфавит. 2020; (28): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-22-26>

For citation: Omelchenko M. Yu. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in practice of cardiologist: choice of drug. *Medical alphabet.* 2020; (28): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-22-26>



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-28-26-28

Инсомния у кардиологических пациентов: вариант выбора терапии

М. Ю. Омельченко, Н. С.

Научно-исследовательская лаборатория профилактической кардиологии института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Insomnia in cardiac patients: option of treatment

M. Yu. Omelchenko

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представлены данные оригинального исследования оценки эффективности и безопасности доксиламина в лечении инсомнии у кардиологических пациентов. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 10 пациентов с нарушением сна. Доксиламин-СЗ был назначен 10 пациентам (семи женщинам и трем мужчинам в возрасте от 40 до 60 лет), которые обращались к врачу-кардиологу с нарушением сна от 2 до 7 раз в неделю за последний месяц. Пациенты получали Доксиламин-СЗ в дозе 1/2 таблетки 15 мг за 30 минут до сна. Шесть пациентов отметили нормализацию сна через 2–3 дня приема препарата и прекратили прием, четырем пациентам, у которых был недостаточный клинический эффект, доза препарата была увеличена до целой таблетки 15 мг. Через 5 дней терапии отмечено улучшение качества сна у 80% пациентов. Выводы. Доксиламин-СЗ в дозировке 15 мг за 30 минут до сна можно оценить как безопасное и эффективное снотворное средство у кардиологического пациента.

Ключевые слова: инсомния, снотворное средство, нарушение сна, доксиламин.

Summary

Data from an original study evaluating the efficacy and safety of doxylamine in the treatment of insomnia in cardiac patients are presented. Materials and methods. Ten patients with sleep disorders were under observation. Doxylamine-SZ at a dose of 1/2 tablet 15 mg 30 minutes before bedtime. Six patients noted normalization of sleep after 2–3 days of taking the drug and discontinued the drug, four patients who had insufficient clinical effect, the dose of the drug was increased to a whole 15 mg tablet. After 5 days of therapy, an improvement in the quality of sleep was noted in 80% of patients. Conclusions. Doxylamine-SZ at a dosage of 15 mg 30 minutes before bedtime can be assessed as a safe and effective hypnotic in a cardiac patient.

Key words: insomnia, hypnotic, sleep disturbance, doxylamine.

Нарушения сна являются наиболее распространенной жалобой, связанной со сном, и второй общей жалобой после боли. Об инсомнии говорят при наличии у человека достаточного времени на сон, который тем

не менее оказывается нарушенным. При этом наблюдается так называемая инсомническая триада: трудности начала, продолжения и окончания сна, возникающие не реже трех раз в неделю в течение месяца или более

длительный срок [1]. В общей популяции около 25% населения страдают различными проявлениями инсомнии. Более половины людей старшего возраста страдают хроническими нарушениями сна.

Клинически выделяют хроническую и острую инсомнию. При хронической форме у пациента отмечаются повторяющиеся эпизоды нарушения сна не менее трех раз в неделю продолжительностью не менее трех месяцев. Причиной нарушения сна могут быть долгосрочный стресс, тревожные расстройства; соматические заболевания; отсутствие гигиены сна или плохое окружение для сна. При острой краткосрочной инсомнии симптомы наблюдаются менее месяца. Эти нарушения сна могут быть связаны с разводом, предстоящей госпитализацией или операцией, чрезмерно насыщенным эмоциональным ритмом жизни, межличностными конфликтами (развод), реакцией горя (скорбь после смерти близкого человека), переездом, болевым синдромом, токсикоманией, изменениями во внешнем окружении. Повышенная когнитивная, эмоциональная и физиологическая активация симпатической нервной системы поддерживают нарушения сна [2]. Известна коррелятивная связь между коротким сном и развитием ожирения. Возможно, это связано с возникающими метаболическими нарушениями и стимуляцией чувства голода [3].

Плохой сон увеличивает риск возникновения или обострения сердечно-сосудистых заболеваний. Выделяют два вида нарушений сна у кардиологических больных: бессонница ранних пробуждений и расстройство наступления сна с бессонницей ранних пробуждений. Бессонница проявляется при усилении тревожных опасений по поводу исхода сердечно-сосудистых заболеваний, страха развития ночью инфаркта миокарда или инсульта, смерти во время ночного сна. Сердечно-сосудистые заболевания сами по себе создают условия для нарушения циркадных ритмов сна с ранними утренними и ночными пробуждениями. Наличие ночных приступов стенокардии, эпизодов значимого повышения АД ночью создает порочный круг, поддерживающий инсомнию.

В последние годы инсомния все чаще рассматривается в качестве причины неэффективного лечения АГ. Суточный мониторинг артериального давления (АД) у мужчин показал значимое повышение АД после короткого ночного сна (3–6 часов) в сравнении

с длинным (8 часов). Повышение АД связано с активацией симпатoadrenalовой системы [4]. Нарушение сна приводит к увеличению среднесуточного артериального давления за счет повышения ночного давления. У таких больных удлинняется период бодрствования с более высокими цифрами АД и ростом АД на следующий день, уменьшается степень ночного снижения АД. Короткий сон в 1,45 раза увеличивал риск возникновения ишемии миокарда [3].

У пациентов пожилого возраста часто встречаются две категории нарушений сна: апноэ во сне и периодические движения конечностями во сне (ПДКС). Эти расстройства могут способствовать проявлению цереброваскулярной болезни и могут возникать вследствие цереброваскулярных событий [5].

5–9% трудоспособного населения страдают обструктивным сонным апноэ. По данным литературы [6], у больных, страдающих ИБС, ночное апноэ может спровоцировать нарушение ритма в виде желудочковой тахикардии, возможно развитие атриовентрикулярной блокады II–III степени. Возникающая при этом гипоксемия может спровоцировать ишемию миокарда и, как следствие, возникновение инфаркта и внезапной смерти от ИБС. Поскольку пробуждение способствует разрешению обструктивных апноэ, этой категории пациентов противопоказаны седативные и гипнотические препараты. Кроме того, эти препараты расслабляют мышцы глотки, что также учащает апноэ. Наиболее эффективным методом лечения апноэ во сне является СРАР-(СИПАП-) терапия, обеспечивающая постоянное положительное давление в дыхательных путях. Успешная коррекция сонных апноэ с неинвазивной вентиляцией положительным давлением в дыхательных путях понижает АД [7].

ПДКС или ночной миоклонус – это повторяющиеся односторонние или двусторонние подергивания в ногах, которые будят пациента. ПДКС обычно возникают в первую половину ночи. Вероятность возникновения ПДКС, как проявления сосудистой недостаточности головного мозга, повышается с возрастом. Например, у лиц старше 60 лет частота выявления ПДКС достигает 34–45% [8].

Некоторые гипотензивные препараты оказывают отрицательное влияние на ритм сна и бодрствования. Нарушения сна чаще наблюдаются при приеме липофильных (метопролол, пропранолол) бета-адреноблокаторов, может возникать трудность засыпания, увеличиваться число пробуждений, могут появляться яркие сновидения, которые пугают больных [9].

Существуют специальные методы диагностики инсомнии – полисомнография, актиграфия, использование специальных опросников. Нередко существует диссоциация между жалобами на полное отсутствие сна и объективно регистрируемой продолжительностью сна. Если при индивидуальной неудовлетворенности длительностью сна при полисомнографии зарегистрированы 6 и более часов сна, назначение снотворных препаратов представляется неэффективным и следует применять психотерапию. Тщательный сбор анамнеза, жалоб пациента также может позволить найти причинно-следственные связи инсомнии, подобрать лечебную тактику.

Наиболее частым психическим расстройством при ИБС является депрессия. Ее доля, по обобщенным данным ряда отечественных исследований, составляет 55,7% [10]. Депрессия легкой степени тяжести и большая депрессия являются мощными независимыми предикторами смертности у больных с ИБС. Депрессия часто сопровождается нарушением суточных ритмов сна. 70% больных невротического ряда имеют проблемы с инициацией и поддержанием сна [11].

Подход к лечению инсомнии при различных сердечно-сосудистых заболеваниях должен быть дифференцированным с учетом тяжести соматического заболевания и сопутствующей патологии.

Несмотря на значительное продвижение в понимании нейробиологии сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой – 40% пациентов со хронической инсомнией не достигают стойкой ремиссии симптомов [12]. Начинают лечение с применения методик когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которые включают рекомендации по гигиене сна, ограничения стрессовых и возбуждающих факторов, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные методики.

Спектр препаратов, применяемых в терапии инсомнии, весьма широк. Современные традиционные российские гипнотики в основном представлены препаратами Z-группы (имидазопиридины, циклопирролоны), некоторыми бензодиазепинами, доксиламином, мелатонином. В схему лечения пациентов с депрессией и инсомнией должны входить эффективные снотворные препараты (например, доксиламин) для достижения хорошего сна в первые 2 недели от начала лекарственной терапии, пока не началось действие антидепрессантов, основных препаратов для лечения депрессии [13].

Антигистаминные препараты являются самыми популярными безрецептурными лекарствами, обладающими снотворными эффектами. Доксиламина сукцинат относится к классу этаноламинов из группы блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, оказывает седативное и атропиноподобное действие. Современные антигистаминные снотворные, такие как Доксиламин-СЗ (доксиламина сукцинат) производства российской фармацевтической компании «Северная звезда», не вызывают остаточного седативного эффекта, характерного для препаратов первого поколения. Длительность действия доксиламина составляет 6–8 часов. Применяется в дозе 15 мг по 1/2–1 таблетке за 30 минут до сна, запивается достаточным количеством воды. При приеме доксиламина отмечено увеличение продолжительности сна, сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены). Применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций. Возможные побочные эффекты связаны с холиноблокирующим действием препарата: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочеиспускания. Пациентам старших возрастных групп доза препарата снижается до половинной. Открытое российское наблюдательное исследование эффективности Доксиламина при расстройствах сна у лиц с пограничными состояниями показало, что Доксиламин улучшает качество утреннего пробуждения. В частности, пациенты отмечали, что просыпаются отдохнувшими,

бодрыми, не испытывают сонливости и разбитости, желания полежать в постели [14]. Оптимальная длительность лечения составляет 5 дней. За этот период следует выявить основную причину нарушений сна и попытаться ее скорректировать.

Клинический опыт применения Доксиламин-СЗ

Доксиламин-СЗ был назначен 10 пациентам (7 женщин и 3 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет), которые обращались к врачу-кардиологу на амбулаторном приеме. Все пациенты отмечали нарушения сна от 2 до 7 раз в неделю за последний месяц. Инсомния в 80 % случаев сочеталась с артериальной гипертонией, в 40 % – с атеросклеротическим поражением сосудов мозга, в 50 % – с ишемической болезнью сердца, в 10 % – с паническими атаками. 60 % больных отметили стресс как причину нарушения сна, 40 % – с ухудшением течения основного заболевания, у 10 % отмечался храп. Доксиламин-СЗ назначался в дозе полтаблетки 15 мг за 30 минут до сна.

Шесть пациентов отметили нормализацию сна через 2–3 дня приема препарата и прекратили прием. Через 3 дня четырем пациентам, у которых были недостаточный клинический эффект и опыт применения других снотворных средств в прошлом (препараты бензодиазепинового ряда), доза препарата была увеличена до одной таблетки 15 мг.

Через 5 дней терапии отмечено улучшение качества сна у 80 % пациентов: уменьшилась длительность засыпания, продолжительность сна стала больше, количество ночных пробуждений резко уменьшилось. Трем пациентам с артериальной гипертензией потребовалась одновременная коррекция гипотензивной терапии с положительным клиническим эффектом. Трое больных отметили нормализацию утреннего АД на фоне хорошего сна без изменения базовой терапии.

Прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений не было. Один пациент отметил сонливость и сухость во рту на фоне приема препарата. На фоне терапии Доксиламином-СЗ не было отмечено

ухудшения течения кардиологических и неврологических заболеваний, не усиливался храп, не снижалась эффективность действия гипотензивных, вазоактивных препаратов. У пациентов с ИБС из бета-блокаторов выбирался бисопролол с приемом в утренние часы. Течение ИБС было стабильное, ночных приступов стенокардии не было. Семь пациентов в нашей группе продолжали работать, и для них было важно, что на фоне приема препарата не ухудшались память и скорость реакции. Синдрома отмены после прекращения терапии не отмечалось.

Заключение

Основными особенностями лечения расстройств сна у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются приоритет хорошей переносимости и безопасности над эффективностью и мощностью психотропных препаратов. Доксиламин-СЗ можно оценить как безопасное и эффективное снотворное средство, которое может быть рекомендовано широкому кругу больных с нарушениями сна.

Список литературы

1. Белокрылова Д. А. Лечение инсомнии. *Неврология сегодня*, 2020 № 1, с. 1.
2. Мелехин А. И. Когнитивно-поведенческая психотерапия расстройств сна, 2020, с. 19–22.
3. Якупов Э. Я. Нарушение сна как междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*; 2016; № 11; с. 42–47.
4. Turner RM, Ascher LM. Therapist factor in the treatment of insomnia. *Behav Res Ther*, 1982, 20: 33–40.
5. Mims K.N., Kirsch D. Sleep and Stroke. *Sleep Med Clin*. 2016; 11 (1): 39–51.
6. Becker H., Brandenburg U. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit. Care Med* 1995; 151: 215–218.
7. Fletcher E. C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol*. 2000; 119 (2–3): 189–197.
8. Воробьева О. В. Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции. *Лечащий врач*. 2016. № 10. С. 69–72.
9. Смулевич А. Б., Сыркин А. А. Психокardiология. 2005, с. 777.
10. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л., Ющук Е. В. Депрессия и сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях; 2006; с. 112.
11. Стыгин К. Н., Полуэтов М. Г. Инсомния. *Медицинский совет*. 2017. № 0. С. 52–58.
12. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic Insomnia. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 547–58.
13. Акарачкова Е. С., Котова О. В., Рябконов И. В. Депрессия и инсомния у пациентов с ИБС. *Медицинский совет*; 2014; № 11; с. 50–54.
14. Смулевич А. Б., Павлова Л. К., Железнова М. В. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности // *РМЖ «Неврология»*. 2016; № 13: 1714–1716.



Хватит размышлять - ЛОЖИСЬ И СПАТЬ!

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru



За 15 минут до сна



Доксиламин-СЗ

При нарушениях сна

МНН: Доксиламин
Фармгруппа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов

● 15 мг №30

Сокращает время засыпания*

Повышает длительность и качество сна*

Не изменяет фазы сна*

Не вызывает зависимости и синдрома отмены*

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Доксиламин-СЗ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама

Влияние мелатонина на показатели артериального давления при различной выраженности десинхроноза

М.Г. Мельник, к.м.н., доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Influence of melatonin on blood pressure indicators with different severity of desynchronosis

M. G. Melnik

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель. Изучить динамику показателей артериального давления (АД) под влиянием экзогенно вводимого мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) при различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (артериальной гипертензии – АГ, высоком нормальном АД) для определения схемы их эффективной компенсации. **Материал и методы.** В исследование включен 101 больной с десинхронозом циркадных ритмов АД – 52 пациента с АГ, составившие первую и вторую группы, и 49 лиц с высоким нормальным АД, представившие третью и четвертую группы. Больные второй и четвертой групп получили консервативную терапию, пациенты первой и третьей групп комбинировали ее совместно с мелатонином. Всем пациентам проводились измерение офисного АД, домашнее мониторирование АД (ДМАД), электрокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты и обсуждение.** У больных первой и третьей групп по сравнению с группами традиционного лечения к концу периода наблюдения было установлено достоверно ($p < 0,05$) более сильное снижение офисного систолического АД (САД) / диастолического АД (ДАД): в первой группе по сравнению со второй – в 1,11 / 1,13 раза, в третьей группе по сравнению с четвертой – в 1,43 / 1,58 раза; достоверно более ($p < 0,05$) выраженное снижение САД/ДАД в ходе ДМАД – в 1,08 / 1,17 и 1,58 / 1,62 раза соответственно; достоверно ($p < 0,05$) более значительное снижение среднесуточного, средненежного и средненочного САД/ДАД в ходе СМАД – в 1,13 / 1,20, 1,11 / 1,20, 1,23 / 1,25 и 1,47 / 1,31, 1,42 / 1,19, 1,54 / 1,41 раза соответственно; достоверно ($p < 0,05$) более частую регистрацию типа ритма dipper САД/ДАД – в 1,6 / 1,4 и 1,6 / 1,4 раза соответственно. Кроме того, у пациентов первой и третьей групп в динамике наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение средненежного и средненочной вариабельности САД/ДАД (САД в первой группе на 27,3 и 41,3% соответственно; ДАД в первой группе на 20,1 и 26,3% соответственно; САД в третьей группе на 13,5 и 25,2% соответственно; ДАД в третьей группе на 12,2 и 28,2% соответственно). **Выводы.** При различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (АГ, высоком нормальном АД) назначение мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца на фоне немедикаментозной терапии и антигипертензивных препаратов приводило к достоверно более эффективному снижению АД при его офисном измерении, ДМАД, СМАД с улучшением суточного (циркадного) ритма АД и нормализацией вариабельности АД.

Ключевые слова: десинхроноз, артериальная гипертензия, высокое нормальное артериальное давление, мелатонин.

Summary

Purpose. To study the dynamics of blood pressure (BP) indicators under the influence of exogenously administered melatonin (Melatonin-SZ, Severnaya Zvezda, Russia) with various manifestations of desynchronosis of circadian BP rhythms (arterial hypertension – AH, high normal blood pressure) to determine the scheme of their effective compensation. **Material and methods.** The study included 101 patients with desynchronosis of circadian rhythms of blood pressure – 52 patients with hypertension, constituting the first and second groups, and 49 individuals with high normal blood pressure, representing the third and fourth groups. Patients of the second and fourth groups received conservative therapy, patients of the first and third groups combined it with melatonin. All patients underwent measurements of office blood pressure, home monitoring of blood pressure (ABPM), electrocardiography, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). **Results and discussion.** In patients of the first and third groups, compared with the traditional treatment groups, by the end of the observation period, a significantly ($p < 0,05$) decrease in office systolic blood pressure (SBP) / diastolic blood pressure (DBP) was established: in the first group compared with the second – 1.11 / 1.13 times, in the third group compared to the fourth – 1.43 / 1.58 times; significantly more ($p < 0,05$) pronounced decrease in SBP / DBP during DMAD – by 1.08 / 1.17 and 1.58 / 1.62 times, respectively. Significantly ($p < 0,05$) more pronounced decrease in average daily, average night and average nighttime SBP / DBP during ABPM – by 1.13 / 1.20, 1.11 / 1.20, 1.23 / 1.25 and 1.47 / 1.31, 1.42 / 1.19, 1.54 / 1.41 times, respectively; reliably ($p < 0,05$) more frequent registration of the dipper rhythm type SBP / DBP – 1.6 / 1.4 and 1.6 / 1.4 times, respectively. In addition, the dynamics of patients in the first and third groups showed a significant ($p < 0,05$) decrease in the mean daily and mean nighttime SBP / DBP variability (SBP in the first group by 27.3 and 41.3%, respectively; DBP in the first group by 20.1 and 26.3%, respectively; SBP in the third group by 13.5 and 25.2%, respectively; DBP in the third group by 12.2 and 28.2%, respectively). **Conclusions.** With various manifestations of desynchronosis of circadian rhythms of blood pressure (AH, high normal blood pressure), the prescription of melatonin (Melatonin-SZ, Severnaya Zvezda, Russia) at a dose of 3 mg per day 30–40 minutes before bedtime for a month against the background of non-drug therapy and antihypertensive drugs led to a significantly more effective decrease in blood pressure at its office measurement, DMAD, ABPM with an improvement in the circadian rhythm of blood pressure and normalization of blood pressure variability.

Key words: desynchronosis, arterial hypertension, high normal blood pressure, melatonin.

Десинхроноз представляет собой нарушение работы биологических часов, которые задают ритм с повторяющейся точностью различным системам жизнеобеспечения [1]. На сегодняшний день описано несколько форм десинхроноза. Так, внешний десинхроноз развивается вследствие

патологии синхронности биологического ритма внешнему фактору (освещенность, гелиогеомагнитные излучения, атмосферное электричество, атмосферные фронты, парциальное давление кислорода и пр.), что проявляется смещением максимума активности физиологических

функций по времени относительно акрофаз здоровых людей. Внутренний десинхроноз обусловлен сбоем циркадных ритмов гомеостатических функций между собой, что сопровождается нарушением последовательности физиологических процессов [1]. Острый десинхроноз возникает при

экстренном рассогласовании датчиков времени (свет, температура и т.д.), например при быстром перемещении организма во время трансмеридиальных перелетов. Хронический десинхроноз формируется в результате повторных нарушений синхронизации биоритмов организма с датчиками времени. Примером такого вида десинхроноза может служить развитие патологии органов и систем у человека при сменной работе. Явный десинхроноз проявляется дискомфортом и нарушениями физиологических функций в виде жалоб на плохой сон, раздражительность, снижение аппетита, изменение артериального давления (АД), обострение болей в суставах и др. Со временем явный десинхроноз становится менее выраженным и организм переходит в состояние скрытого десинхроноза. Наконец, выделяют тотальный и частичный десинхроноз. В первом случае констатируют нарушение всей циркадной системы организма человека, во втором – некоторых суточных ритмов, которые в обычном состоянии связаны друг с другом [2].

Доказано, что длительно существующий десинхроноз может быть как предшественником заболеваний, так и результатом действия последних [3], поскольку метеорологические факторы способны приводить к явлениям декомпенсации, если механизмы адаптации несовершенны или подорваны болезнью. В частности, при перепадах атмосферного давления у больных артериальной гипертензией (АГ) часто отмечаются гипертонические кризы, у пациентов со стенокардией напряжения – приступы ангинозной боли; сезонные факторы способны приводить к изменениям в показателях функционального состояния больных с формированием сезонных обострений многих заболеваний (ярким примером являются обострения нервно-психических расстройств, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в весеннее и осеннее время года) [1].

В регуляции циркадных ритмов организма принимает участие гормон мелатонин [4]. Сегодня известны его эффекты по влиянию на многочисленные физиологические процессы,

в том числе цикл «сон – бодрствование», температурные и иммунологические реакции, антиоксидантную и противоопухолевую защиту, колебания АД [5, 6]. Принимая во внимание большую значимость синхронизации биоритмов сердечно-сосудистой системы (ССС) для ее нормального функционирования, следует полагать, что при кардиологической патологии сформирован десинхроноз с качественным и (или) количественным дефицитом мелатонина. В этой связи весьма актуальным представляется проведение исследования по изучению результатов воздействия экзогенно вводимого мелатонина на чувствительные к нему маркеры циркадной системы разных этапов патологического процесса, а именно на показатели АД у больных с различной степенью выраженности гипертензивного состояния – от АГ до высокого нормального АД. Последнее расценивается в действующих российских [7] и европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии [8] как начинающаяся дисфункция контроля за АД, требующая соблюдения мероприятий по модификации образа жизни и даже назначения лекарственной терапии при очень высоком сердечно-сосудистом риске вследствие наличия сердечно-сосудистого заболевания.

Неуклонно возрастающий интерес в последние годы к проблеме десинхроноза с нарушением регуляции АД обусловлен и тем, что многие пациенты вынуждены принимать такие антигипертензивные препараты, как β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов [3], диуретики, снижающие уровень мелатонина [9]. Кроме того, в организме вышеуказанный гормон невозможно депонировать, его концентрация прогрессивно уменьшается по мере старения человека [3], а секреция практически всегда угнетается у лиц с ожирением, избыточной массой тела, курением [10] – известными сердечно-сосудистыми факторами риска АГ [11], распространение которых несколько десятилетий подряд носит характер неинфекционной эпидемии [12, 13]. Таким образом, приведенные данные способствуют

увеличению числа случаев десинхроноза и многообразию его форм в популяции, требующих для своей коррекции экзогенного введения мелатонина.

Цель работы – изучить динамику показателей АД под влиянием экзогенно вводимого мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) при различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (АГ, высоким нормальным АД) для определения схемы их эффективной компенсации.

Материал и методы

В исследование был включен 101 больной – 52 пациента с АГ (53,8% мужчин; средний возраст – $62,5 \pm 0,8$ года) и 49 лиц с высоким нормальным АД (69,4% мужчин; средний возраст – $45,8 \pm 0,3$ года), проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В. К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края в 2019–2020 годах.

У 5 (9,6%) пациентов с АГ была диагностирована АГ I степени, у 20 (38,5%) – АГ II степени, у 25 (48,1%) – АГ III степени, у 2 (3,8%) – изолированная систолическая АГ, для коррекции которых были использованы антигипертензивные препараты основных и (или) дополнительных классов на немедикаментозном фоне [7, 8].

У 38 (77,6%) пациентов с высоким нормальным АД был выявлен очень высокий сердечно-сосудистый риск, в связи с чем, согласно рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) [7] и рабочей группы по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейского общества по АГ (ЕОАГ) [8], они нуждались в назначении антигипертензивных препаратов совместно с мероприятиями, направленными на модификацию образа жизни. Оставшимся пациентам с высоким нормальным АД была предложена немедикаментозная антигипертензивная тактика.

30 (29,7%) больных на первичном опросе сообщили, что для лечения кардиологической патологии они ранее принимали β -адреноблокаторы, 35 (34,7%) – блокаторы

Таблица 1
Сопутствующие заболевания и состояния у обследованных больных

Заболевание, состояние	Количество случаев
Избыточная масса тела	50
Ожирение	34
Сахарный диабет	32
Стабильная стенокардия напряжения	30
Хроническая сердечная недостаточность	30
Атеросклероз периферических артерий	29
Хронический обструктивный бронхит	28
Транзиторная ишемическая атака	27
Хроническая обструктивная болезнь легких	25
Прочие	139
Всего	424

медленных кальциевых каналов, 49 (48,5%) – диуретики, использование которых сопряжено с низким уровнем мелатонина.

АГ и высокое нормальное АД у всех наблюдаемых пациентов были диагностированы на фоне сопутствующих заболеваний и состояний (табл. 1) – в среднем $4,2 \pm 0,2$ на одного больного. При этом в структуре сопутствующей патологии 1/5 случаев приходилась на долю избыточной массы тела и ожирения, сопровождающихся, как известно, низким уровнем мелатонина.

Анализ исходного статуса включенных в исследование лиц показал, что 34 (33,7%) из них являются заядлыми курильщиками с индексом курящего человека более 200 [14] и индексом «пачко-лет» – более 20 [15]. Наличие пагубной привычки – курения у обследуемых больных дополнительно способствовало формированию у них дефицита мелатонина.

Перед включением в исследование пациентам были выполнены:

- измерение офисного АД согласно обновленным российским [7] и европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [8] на каждой руке по три раза с интервалами 1–2 минуты (если первые два измерения отличались более чем на 10 мм рт. ст., проводилось дополнительное измерение). За АД пациента было принято среднее значение из двух последних измерений. Высокое нормальное АД диагностировалось при офи-

сном значении систолического артериального давления (САД) 130–139 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) 85–89 мм рт. ст., АГ I степени – САД 140–159 мм рт. ст. и (или) ДАД 90–99 мм рт. ст., АГ II степени – САД 160–179 мм рт. ст. и (или) ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ III степени – САД ≥ 180 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 110 мм рт. ст., изолированная систолическая АГ – САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. [7, 8];

- самостоятельное измерение АД пациентами в домашних условиях в течение 3–7 дней – домашнее мониторирование АД (ДМАД). Об АГ при выполнении ДМАД, по рекомендациям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8], свидетельствовало среднее САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.;
- измерение АД через 1 и 3 минуты после принятия пациентами вертикального положения для исключения ортостатической гипотензии, проявляющейся снижением САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. при вышеуказанном изменении положения тела [7, 8];
- электрокардиография на аппарате Shiller Cardiovit СН-6340 (Швейцария) с регистрацией стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [16];
- суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата МДП-НС-02с «Восход» (Россия) по традиционной методике с анализом уровня и харак-

тера колебания АД в дневные и ночные часы [17]. В качестве диагностических критериев АГ, по данным СМАД, были приняты: среднесуточное САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., средненочное САД ≥ 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД ≥ 70 мм рт. ст., среднесуточное САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 80 мм рт. ст. [7, 8]. Тип суточного (циркадного) ритма АД был определен с помощью степени ночного снижения (СНС) АД или суточного индекса: dipper – нормальная СНС АД (снижение АД на 10–20%), non-dipper – недостаточная СНС АД (снижение АД на 0–10%), over-dipper – повышенная СНС АД (снижение АД более 20%), night-peaker – повышение ночного АД. Вариабельность АД была рассчитана как стандартное отклонение от среднего значения АД в дневной и ночной периоды (нормальными значениями для САД приняты 15 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью). При превышении хотя бы одного из четырех критических значений у пациента была диагностирована повышенная вариабельность АД [18].

Критерии исключения из исследования:

- аллергические, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия, индивидуальная непереносимость мелатонина;
- ортостатическая гипотензия;
- фибрилляция предсердий;
- сложные нарушения ритма сердца;
- заболевания, поражающие крупные сосуды в области верхних конечностей;
- травмы рук;
- тяжелые дерматозы;
- серьезные заболевания крови (геморрагическая пурпура, тромбоцитопения и пр.);
- прием мелатонина в течение полугода до включения пациента в исследование;

- психологическая неустойчивость, связанная с проявлением повышенной агрессии или неспособностью самостоятельного обслуживания.

Методом конвертов больные с АГ были рандомизированы на первую и вторую группы, лица с высоким нормальным АД – на третью и четвертую группы; пациенты каждой пары групп были сопоставимы по демографическим, клиническим показателям, мероприятиям, направленным на модификацию образа жизни, характеру принимаемых антигипертензивных препаратов.

- Первая группа ($n = 27$) – больные с АГ – получали стандартную медикаментозную и немедикаментозную антигипертензивную терапию в сочетании с адаптогеном мелатонином (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца.
- Вторая группа ($n = 25$) – больные с АГ – получали стандартную медикаментозную и немедикаментозную антигипертензивную терапию.
- Третья группа ($n = 25$) – лица с высоким нормальным АД – получали стандартную немедикаментозную антигипертензивную терапию и принимали адаптоген мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца (при необходимости им были назначены стандартные антигипертензивные препараты).
- Четвертая группа ($n = 24$) – лица с высоким нормальным АД – получали стандартную немедикаментозную антигипертензивную терапию (при необходимости им были назначены стандартные антигипертензивные препараты).

Еженедельно проводилась комплексная оценка состояния здоровья пациентов с регистрацией стандартной ЭКГ. Через месяц наблюдения больным повторно было выполнено СМАД.

Пациенты вели дневники, в которых регистрировали результаты

ДМАД, включая измерения АД для исключения ортостатической гипотензии, и частоту пульса.

Больные были осведомлены, что при ухудшении самочувствия, развитии нежелательных эффектов они могут получить консультацию по телефону или явиться для осмотра ранее назначенного срока.

Критериями эффективности проводимого лечения служили:

- достижение целевого уровня офисного АД в соответствии с критериями РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8] – при условии хорошей переносимости лечения для пациентов в возрасте 64 лет и моложе при наличии изолированной АГ, АГ в комбинации с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца, или инсультом в анамнезе: снижение САД до 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст., снижение ДАД до 70–79 мм рт. ст. (при наличии у пациентов 64 лет и моложе АГ в комбинации с хронической болезнью почек, а также у больных 65 лет и старше – до 130–139 / 70–79 мм рт. ст. соответственно);
- отсутствие АГ при ДМАД, что, по рекомендациям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8], отвечает среднему САД в течение 3–7 дней менее 135 мм рт. ст. и (или) среднему ДАД – менее 85 мм рт. ст.;
- нормализация уровня АД в ходе СМАД согласно требованиям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8]: среднесуточное САД менее 135 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД менее 85 мм рт. ст., средненочное САД менее 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД менее 70 мм рт. ст., среднесуточное САД менее 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД менее 80 мм рт. ст.;
- улучшение суточного (циркадного) ритма АД;
- нормализация вариабельности АД.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Все

изучаемые показатели имели правильное распределение. Количественные показатели представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении различий двух средних количественных величин, рассчитанных для несвязанных между собой вариационных рядов, применялся t -критерий Стьюдента, для сравнения связанных количественных совокупностей – парный t -критерий Стьюдента. Качественные показатели приведены в абсолютных числах с указанием процентов. Оценка значимости различий при изучении качественных показателей рассчитывалась с помощью t -критерия Стьюдента для относительных величин. Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех группах лечения АГ и высокого нормального АД через месяц наблюдения было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня офисного САД/ДАД (табл. 2): в первой группе – на 29,8% / 31,2%, во второй – на 26,8% / 27,6%, в третьей – на 7,6% / 16,8%, в четвертой – на 5,3% / 10,6%. Однако в группах комбинированного применения стандартной антигипертензивной терапии с мелатонином было установлено достоверно ($p < 0,05$) более сильное снижение офисного САД/ДАД к концу периода наблюдения по сравнению с группами традиционного лечения: в первой группе по сравнению со второй – в 1,11 / 1,13 раза, в третьей группе по сравнению с четвертой – в 1,43 / 1,58 раза.

Вышеуказанная динамика снижения АД прослеживается в результатах ДМАД (табл. 3) и СМАД (табл. 4, 5). Как видно из табл. 3, у пациентов всех групп на фоне лечения было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД/ДАД в ходе ДМАД (первая группа – на 28,4% / 30,3%, вторая – на 26,2% / 25,8%, третья – на 10,3% / 18,3%, четвертая – на 6,5% / 11,3%) с достижением критерия эффективности проводимой терапии. В то же время у больных первой и третьей групп, использовавших мелатонин, этот эффект был выражен достоверно ($p < 0,05$) сильнее в сопоставлении с группами сравнения в 1,08 / 1,17 и 1,58 / 1,62 раза соответственно.

Таблица 2
Динамика офисного САД/ДАД (М ± SD)

Показатель	Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	Р между 1 и 2
	1	2	
АГ			
Первая группа (n = 27)	178,2 ± 3,4 / 106,5 ± 1,7	125,1 ± 0,5 / 73,3 ± 0,5*	p < 0,05 / p < 0,05
Вторая группа (n = 25)	175,6 ± 3,1 / 104,1 ± 1,5	128,5 ± 0,7 / 75,4 ± 0,6	p < 0,05 / p < 0,05
Высокое нормальное АД			
Третья группа (n = 25)	138,1 ± 0,6 / 88,1 ± 0,3	127,6 ± 0,4 / 73,3 ± 0,3*	p < 0,05 / p < 0,05
Четвертая группа (n = 24)	136,8 ± 0,5 / 87,4 ± 0,2	129,6 ± 0,3 / 78,1 ± 0,1	p < 0,05 / p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 между группами сравнения.

Таблица 3
Динамика домашнего мониторинга САД/ДАД (М ± SD)

Показатель	Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	Р между 1 и 2
	1	2	
АГ			
Первая группа (n = 27)	176,1 ± 2,8/104,2 ± 1,6	126,1 ± 0,772,6 ± 0,6*	p < 0,05/p < 0,05
Вторая группа (n = 25)	173,2 ± 2,9/103,3 ± 1,4	127,9 ± 0,5/76,6 ± 0,5	p < 0,05/p < 0,05
Высокое нормальное АД			
Третья группа (n = 25)	137,8 ± 0,5/87,1 ± 0,4	123,6 ± 0,6/71,2 ± 0,4*	p < 0,05/p < 0,05
Четвертая группа (n = 24)	136,7 ± 0,3/87,0 ± 0,4	127,8 ± 0,5/77,2 ± 0,2	p < 0,05/p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 между группами сравнения.

Как следует из табл. 4, у больных АГ в ходе СМАД показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД через заявленный контрольный интервал достоверно (p < 0,05) снижались как в первой (на 29,3 % / 31,7 %, 27,8 % / 30,5 %, 28,3 / 32,5 % соответственно), так и во второй (на 26,0 % / 26,5 %, 25,0 % / 25,4 %, 23,1 % / 26,1 % соответственно) группах. При этом достоверно (p < 0,05) более значительное снижение приведенных показателей было зарегистрировано у больных первой группы, в комплексную терапию которых был включен адаптоген мелатонин, по сравнению с группой

контроля – в 1,13 / 1,20, 1,11 / 1,20 и 1,23 / 1,25 раза соответственно.

У лиц с высоким нормальным АД показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД в ходе СМАД спустя месяц наблюдения (табл. 5) достоверно (p < 0,05) снижались в третьей группе на 8,7 % / 18,5 %, 5,1 % / 13,6 %, 19,4 % / 25,8 % соответственно; в четвертой – на 5,9 % / 14,1 %, 3,6 % / 11,4 %, 12,6 % / 18,3 % соответственно. Последние данные отражают достоверно (p < 0,05) меньшее снижение уровня АД (в 1,47 / 1,31, 1,42 / 1,19 и 1,54 / 1,41 раза соответственно) у больных, придерживающихся

консервативного лечения, по сравнению с пациентами, сочетающими современные антигипертензивные методики и адаптоген мелатонин.

Полученные результаты более выраженного снижения уровня АД у больных АГ и лиц с высоким нормальным АД, использовавших мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия), как представляется, обусловлены следующими причинами. Прежде всего, это наличие характерной особенности у данного гормона к прямому релаксирующему действию на гладкую мускулатуру аорты [19] и его участие в регуляции сосудистого тонуса в виде снижения симпатической

Таблица 4
Динамика показателей АД у больных АГ по данным СМАД (М ± SD)

Показатель	Первая группа (n = 27)	Вторая группа (n = 25)	Р между 1 и 2
	1	2	
Исходно			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	177,3 ± 2,7/104,3 ± 1,2	174,1 ± 2,9/103,7 ± 1,1	p > 0,05/p > 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	180,5 ± 2,3/108,1 ± 0,8	178,6 ± 2,5/105,7 ± 0,9	p > 0,05/p > 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	151,4 ± 0,9/93,5 ± 0,7	152,5 ± 1,0/93,1 ± 0,8	p > 0,05/p > 0,05
Через 1 месяц			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	125,3 ± 0,8/71,2 ± 0,6*	128,8 ± 0,9/76,2 ± 0,5*	p < 0,05/p < 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,3 ± 0,9/75,1 ± 0,7*	133,9 ± 0,8/78,8 ± 0,6*	p < 0,05/p < 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	108,5 ± 0,8/63,1 ± 0,5*	117,3 ± 0,7/68,8 ± 0,6*	p < 0,05/p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 5
Динамика показателей АД у больных с высоким нормальным АД, по данным СМАД ($M \pm SD$)

Показатель	Третья группа (n = 25)	Четвертая группа (n = 24)	Р между 1 и 2
	1	2	3
Исходно			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	137,4 $\pm$ 1,0/88,6 $\pm$ 1,1	136,4 $\pm$ 1,1/86,8 $\pm$ 0,9	$p > 0,05/p > 0,05$
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	138,0 $\pm$ 0,9/88,1 $\pm$ 0,8	138,0 $\pm$ 0,7/88,3 $\pm$ 0,6	$p > 0,05/p > 0,05$
Средноночное САД/ДАД, мм рт. ст.	136,9 $\pm$ 0,7/86,2 $\pm$ 0,6	134,8 $\pm$ 0,8/84,3 $\pm$ 0,8	$p > 0,05/p > 0,05$
Через 1 месяц			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	125,5 $\pm$ 0,972,2 $\pm$ 0,5*	128,4 $\pm$ 1,0/74,6 $\pm$ 0,4*	$p < 0,05/p < 0,05$
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,9 $\pm$ 0,776,1 $\pm$ 0,3*	133,1 $\pm$ 0,6/78,2 $\pm$ 0,6*	$p < 0,05/p < 0,05$
Средноночное САД/ДАД, мм рт. ст.	110,3 $\pm$ 0,564,0 $\pm$ 0,4*	117,8 $\pm$ 0,6/68,9 $\pm$ 0,3*	$p < 0,05/p < 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

вазоконстрикции с уменьшением плазменной концентрации норадреналина, понижения чувствительности постсинаптических α -адренорецепторов [20–22]. Кроме того, мелатонин способен усиливать антигипертензивную терапию благодаря самостоятельному увеличению синтеза сосудорасширяющих веществ (оксида азота, простациклина) и уменьшению – вазопрессорных соединений (вазопрессина, тромбоксана, серотонина). Наконец, адаптоген мелатонин, проявляя противотревожную и антиневротическую активность [23], вносит свой вклад

в центральный механизм снижения АД. В дополнение к вышеуказанному также следует отметить, что у мелатонина описана способность к снижению в крови уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности с торможением их перекисного окисления [23, 5, 6], что в конечном итоге улучшает структуру сосудистой стенки, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и тем самым АД. Сегодня в соответствии с рекомендациями экспертов РМОАГ [7] и ЕОК/ЕОАГ [8] нормализация липидного профиля у больных АГ расценивается

как первичная профилактика сердечно-сосудистого риска. Таким образом, следует полагать, что назначение мелатонина, помимо влияния на АД, способно выполнять еще и эту задачу, что существенно расширяет возможности использования препарата в кардиологической практике.

В ходе анализа динамики АД, по данным СМАД (табл. 4–5), также было установлено, что как у пациентов с АГ, так и у лиц с высоким нормальным АД, присоединение к антигипертензивной терапии адаптогена мелатонина высокоэффективно снижало АД

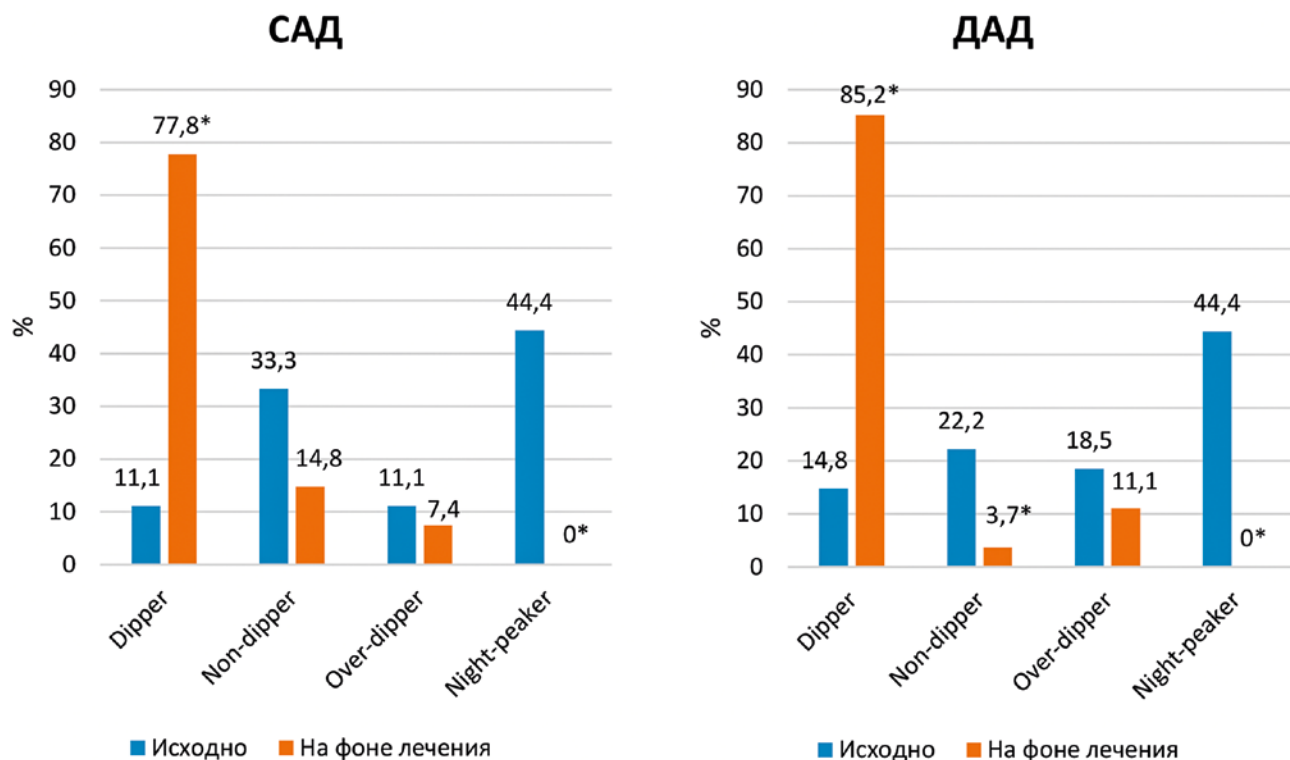


Рисунок 1. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных первой группы, n = 27.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

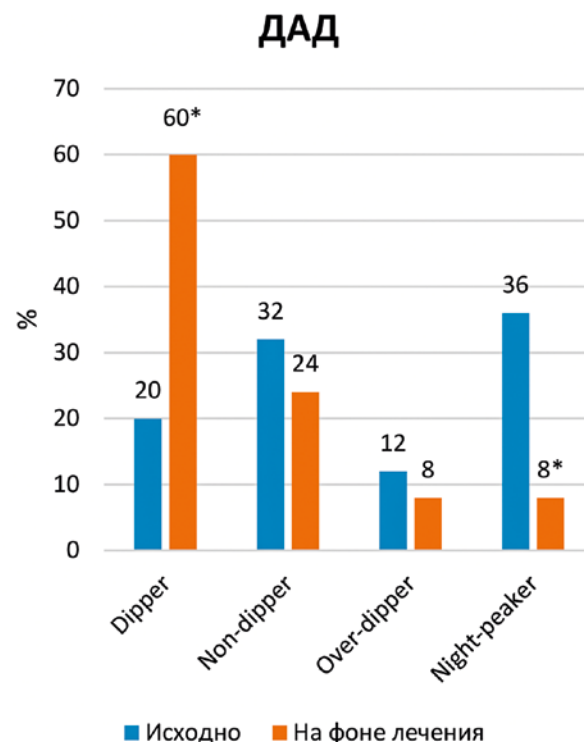
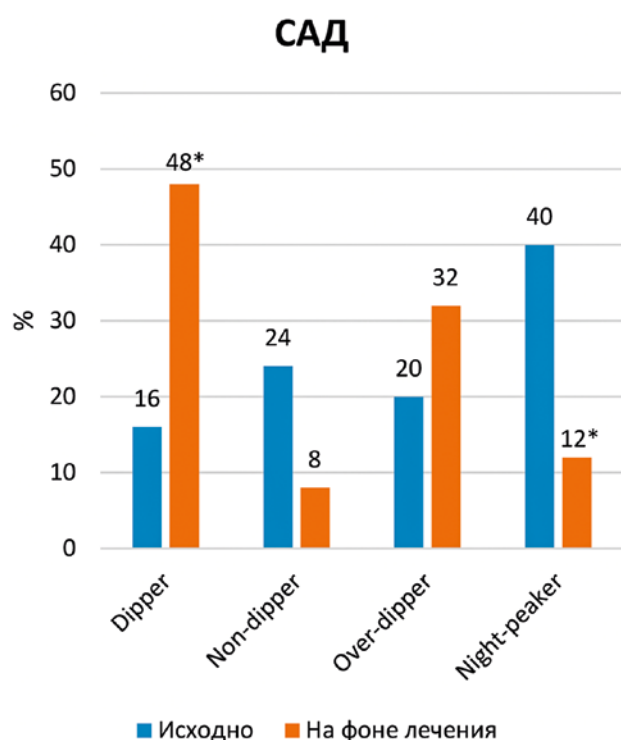


Рисунок 2. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных второй группы, $n = 25$.
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

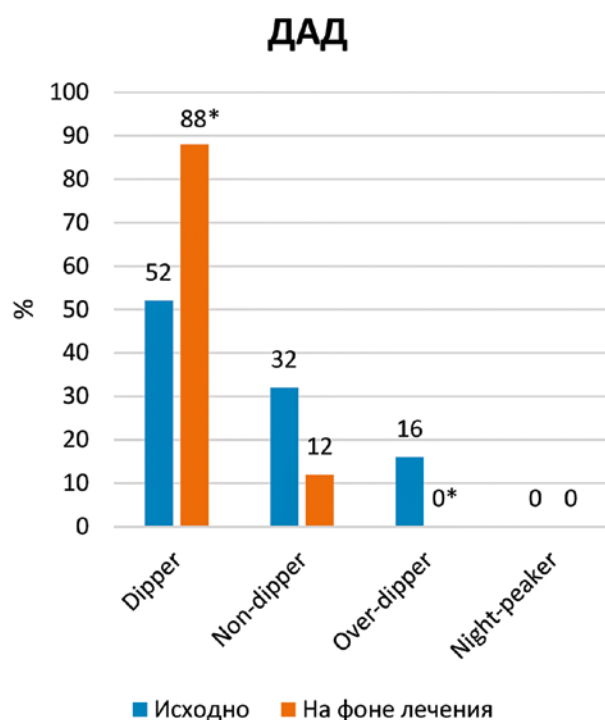
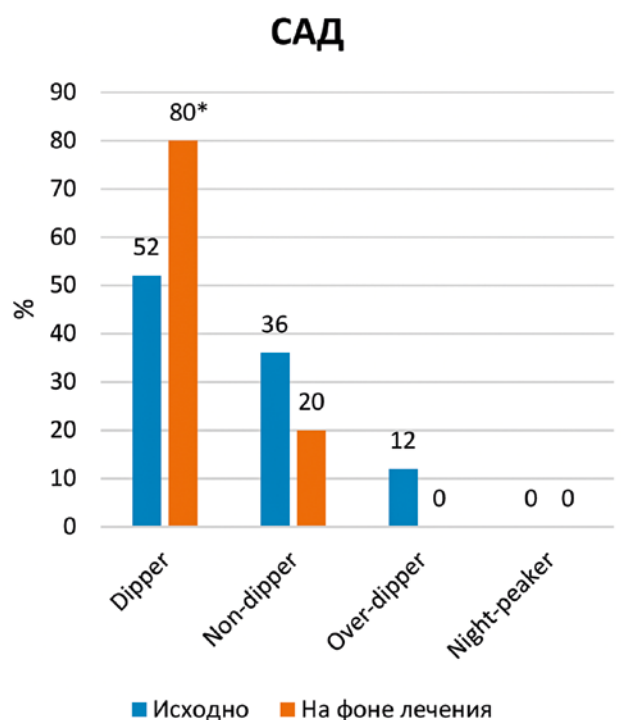


Рисунок 3. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных третьей группы, $n = 25$.
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

в ночное время, что можно объяснить максимальной секрецией гормона в данное время суток: в 2 часа ночи его концентрация в крови составляет 42–75 пг/мл, днем – 1–3 пг/мл [5].

В действующих клинических рекомендациях по АГ Минздрава России

отдельно акцентировано внимание на необходимость тщательного контроля за показателями АД в ночные часы, поскольку доказано, что ночная гипертензия ассоциируется с высоким риском инфаркта и инсульта [11]. В этой связи назначение мелатонина,

обладающего не только прекрасной способностью к снижению ночного АД, но и коррекции характера суточного индекса в целом (рис. 1–4), представляется весьма привлекательным.

Как видно из рис. 1, у больных первой группы, которым был

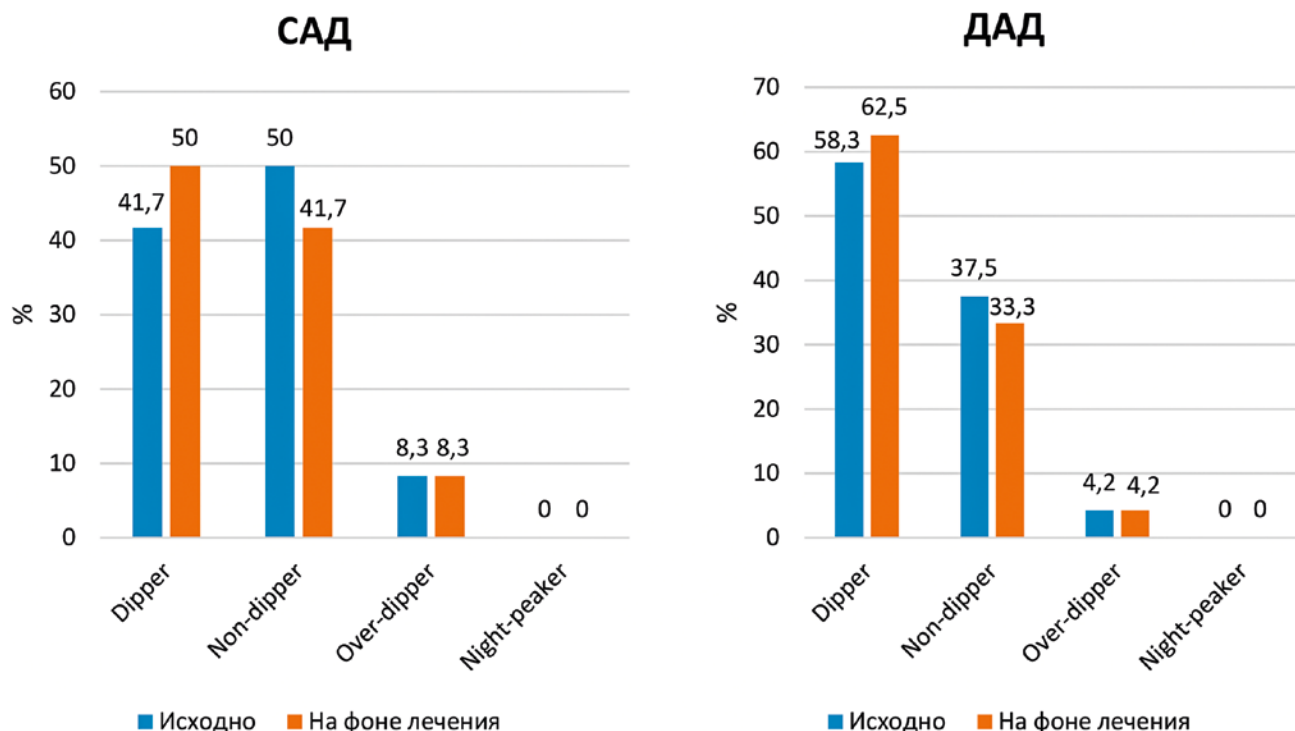


Рисунок 4. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных четвертой группы, $n = 24$.

назначен мелатонин, в динамике достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировался тип ритма dipper САД в 7,0 раза и ДАД в 5,8 раза, не было зафиксировано случаев типа ритма night-peaker САД и ДАД, достоверно уменьшилось число пациентов с типом ритма non-dipper ДАД в 6,0 раза по сравнению с исходными данными. У больных второй группы (рис. 2), ведение которых осуществлялось традиционным методом, к концу периода наблюдения также достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечался тип ритма dipper САД в 3,0 раза и ДАД в 3,0 раза; достоверно ($p < 0,05$) реже – тип ритма night-peaker САД в 3,3 раза и ДАД в 4,5 раза. При этом позитивные изменения суточного (циркадного) ритма АД у больных АГ, регулярно употреблявших мелатонин, были выявлены достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем у пациентов, в схему которых мелатонин не был включен, по отношению к типу ритма dipper САД в 1,6 раза, ритму типа dipper ДАД – в 1,4 раза; достоверно ($p < 0,05$) реже по отношению к типу ритма over-dipper САД в 4,3 раза и типу ритма non-dipper ДАД в 6,5 раза.

Как следует из рис. 3, у лиц третьей группы с высоким нормальным АД, принимавших мелатонин, исходно

суточный индекс САД и ДАД был представлен такими типами ритма, как dipper, non-dipper и over-dipper. В динамике их достоверные ($p < 0,05$) изменения были выражены увеличением числа типа ритма dipper САД в 1,5 раза и ДАД в 1,7 раза, отсутствием регистрации типа ритма over-dipper ДАД. У пациентов четвертой группы (рис. 4), ведение которых проводилось без назначения мелатонина, профиль исходного суточного индекса АД был аналогичен больным третьей группы, однако его достоверных колебаний на фоне лечения отмечено не было. Кроме того, требуется отметить, что у больных четвертой группы, по сравнению с пациентами третьей, в динамике достоверно ($p < 0,05$) реже наблюдалась нормальная СНС АД (тип ритма dipper) – САД 1,6 раза, ДАД – 1,4 раза.

Полученные результаты улучшения суточного (циркадного) ритма АД у пациентов, использовавших мелатонин, можно объяснить тем, что гормон благодаря центральной ритморганизующей активности [23] обеспечивает восстановление, синхронизацию биологических ритмов разной частоты и формирует более четкий суточный периодизм, а значит, и более эффективную компенсацию

имеющейся патологии, поскольку стабилизация ритмических процессов служит одной из причин устойчивости организма к различным патогенным воздействиям [24].

В табл. 6 представлены данные о динамике вариабельности АД у исследуемых пациентов, по данным СМАД. Исходно у всех больных с АГ и высоким нормальным АД была отмечена повышенная вариабельность АД, которая нормализовывалась через месяц наблюдения в первой, третьей и четвертой группах. При этом в первой и третьей группах, пациенты которых принимали мелатонин, средненежная и средненочная вариабельность САД/ДАД достоверно ($p < 0,05$) уменьшались по сравнению с исходными данными (САД в первой группе на 27,3 и 41,3 % соответственно; ДАД в первой группе на 20,1 и 26,3 % соответственно; САД в третьей группе на 13,5 и 25,2 % соответственно; ДАД в третьей группе на 12,2 и 28,2 % соответственно), чего не наблюдалось у лиц четвертой группы, не использовавших мелатонин. Как и у пациентов второй группы с АГ, не принимавших мелатонин и достигших на фоне лечения лишь уменьшения вариабельности АД без ее нормализации, у больных

Таблица 6
Динамика вариабельности АД у исследуемых пациентов по данным СМАД (М ± SD)

Показатель	1 группа (n = 27)	2 группа (n = 25)	3 группа (n = 25)	4 группа (n = 24)
Исходно				
Среднедневная вариабельность САД, мм рт. ст.	18,7 ± 2,1	17,5 ± 1,8	15,5 ± 0,7	15,1 ± 0,5
Среднедневная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	15,9 ± 1,2	15,2 ± 1,0	13,9 ± 0,6	13,6 ± 0,5
Средноночная вариабельность САД, мм рт. ст.	19,6 ± 2,3	19,1 ± 2,5	15,9 ± 0,9	15,4 ± 0,8
Средноночная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	14,5 ± 1,6	14,9 ± 1,9	13,1 ± 1,6	12,8 ± 1,5
Через 1 месяц				
Среднедневная вариабельность САД, мм рт. ст.	13,6 ± 1,1*	15,5 ± 1,4	13,4 ± 0,6*	13,6 ± 0,6
Среднедневная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,7 ± 0,9*	13,3 ± 1,2	12,2 ± 0,4*	12,9 ± 0,3
Средноночная вариабельность САД, мм рт. ст.	11,5 ± 1,4*	13,3 ± 1,7	11,9 ± 1,1*	13,1 ± 1,0
Средноночная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	10,7 ± 0,6*	11,6 ± 0,5	9,4 ± 0,4*	9,9 ± 0,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

четвертой группы с высоким нормальным АД, схема ведения которых не включала мелатонин, и продемонстрировавших в динамике отсутствие достоверного уменьшения вариабельности АД, можно предполагать формирование нестойкого антигипертензивного эффекта проводимой у них терапии без стабильного контроля за АД, дополнительного органопротективного действия, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [25].

В течение всего исследования контроль за частотой сердечных сокращений не выявил ее значимых сдвигов при назначении мелатонина, а следовательно, снижение АД на фоне мелатонина не обусловлено брадикардическим эффектом гормона [23], что весьма привлекательно для пациентов с брадикардией и риском его развития. В группах применения мелатонина не было зафиксировано и явлений ортостатической гипотензии.

Мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) хорошо комбинировался с различными лекарственными средствами и проявил себя как безопасный фармакологический препарат без токсических эффектов.

Выводы

При различных проявлениях десинхронизации циркадных ритмов АД (АГ, высоком нормальном АД) назначение адаптогена мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца

на фоне немедикаментозной терапии и антигипертензивных препаратов привело, по сравнению с консервативной тактикой ведения данных пациентов, к достоверно более эффективному снижению АД при его офисном измерении, ДМАД, СМАД с улучшением суточного (циркадного) ритма АД благодаря оптимальному гипотензивному действию препарата в ночное время, а также нормализации вариабельности АД, обеспечивающих стабильный контроль за АД, формирование дополнительного органопротективного эффекта у препарата со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Как при развернутой клинической картине заболевания, так и на его начальном этапе формирования мелатонин обеспечивал компенсацию десинхронизации благодаря присущему гормону многогранному влиянию на состояние ССС. Наличие у препарата плеотропных гипохолестеринемического действия и органопротекции позволяет обсудить вопрос о включении мелатонина в программу первичной профилактики сердечно-сосудистого риска при АГ и высоком нормальном АД с расширением показаний к применению препарата в кардиологической практике.

Список литературы

- Oransky I.E., Tsariftis P.G. Biorhythmology and chronotherapy [chronobiology and chronobalaeophysiotherapy]. M.: Higher school, 1989; 159 p. [Russian: Оранский И.Е., Царфис П.Г. Биоритмология и хронотерапия (хронобиология и хронобалансифизиотерапия). – М.: Высшая школа, 1989; 159 с.]
- Alyakirsky B.S. Biological rhythms and organization of human life in space. – M.: The science, 1983; Vol. 46: 248 p. [Series: Problems of Space Biology]. [Russian: Алякирский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. – М.: Наука, 1983; Т. 46: 248 с. (Серия: Проблемы космической биологии)]
- Nesterova M. V. Melatonin is an adaptogen with multimodal action. Meditsinskiy sovet. 2015; 18: 50–53. [Russian: Нестерова М.В. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. Медицинский совет. 2015; 18: 50–53]. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-18-50-53>.
- Naumov A. V., Konyukh E. A. Melatonin: biomedical functions. Health and environmental issues. 2011; 3 (29): 132–136. [Russian: Наумов А.В., Кониух Е.А. Мелатонин: медико-биологические функции. Проблемы здоровья и экологии. 2011; 3(29): 132–136]
- Vasendin D. V. Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of study. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2016; 3 (55): 171–178. [Russian: Васендин Д.В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 3 (55): 171–178]
- Pyatin V.F., Romanchuk N.P., Volobuev A.N. Circadian control of the brain-microbiota neural network. Bulletin of science and practice. 2018; 4 (11): 69–90. [Russian: Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Волобуев А.Н. Циркадианное управление нейросетью «мозг-микробиота». Биометель науки и практики. 2018; 4 (11): 69–90]. DOI: 10.5281/zenodo.1488108.
- Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. [Russian: 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.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Borisenko O. A., Bushma K. M. The biological role of melatonin and the clinically important effects of its combination with xenobiotics. Medical news. 2011; 1: 26–30. [Russian: Борисенко О.А., Бушма К.М. Биологическая роль мелатонина и клинически важные эффекты его комбинации с ксенобиотиками. Медицинские новости. 2011; 1: 26–30]
- Schernhammer E. S., Kroenke C. H., Dowsett M., Folkard E., Hankinson S.E. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. Journal of Pineal

Северная
ЗВЕЗДА



бессонница

Здоровый сон -



**бодрость
днем!**

метеочувствительность

десинхроноз (резкая смена часовых поясов)



Отпускают
без рецепта!

Мелатонин-СЗ

www.melatonin-sz.ru

Для облегчения засыпания, повышения качества сна,
восстановления нарушенных биоритмов*



Способствует нормализации ночного сна*



Помогает адаптироваться к перемене часовых поясов*



1 раз в день за 30 минут до сна*

*Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мелатонин-СЗ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- Research. 2006; 40 (2): 116–124. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00285.x>.
11. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020; 162 p. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>. [Russian: Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020; 162 с. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>]
 12. Tobacco dependence syndrome, adult tobacco withdrawal syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018; 53 p. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/907>. [Russian: Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018; 53 с. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/907>]
 13. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A. et al. Morbid obesity treatment in adults. Obesity and metabolism. 2018; 15 (1): 53–70. [Russian: Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (1): 53–70]. DOI: 10.14341/OMET2018153–70.
 14. Antonov V. N. Etiological and clinical aspects of manifestation the various variants of chronic obstructive pulmonary disease course. Siberian Medical Review. 2017; 5: 35–40. [Russian: Антонов В. Н. Этиологические и клинические аспекты манифестации различных вариантов течения хронической обструктивной болезни легких. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 5: 35–40]. DOI: 10.20333/2500136–2017–5–35–40.
 15. Gassan D. A., Naumov D. E., Kotova O. O., Prihodko A. G., Kolosov V. P. TRPM8 gene polymorphism and smoking as the factors of severe bronchial obstruction in patients with asthma. Bulletin physiology and pathology of respiration. 2017; 1 (65): 24–30. [Russian: Гассан Д. А., Наумов Д. Е., Котова О. О., Приходько А. Г., Колосов В. П. Полиморфизм гена TRPM8 и курение как факторы формирования тяжелой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017; 1 (65): 24–30]. DOI: 10.12737/article_59aca9e9dad902.64338769.
 16. Doshchitsin V. L. Guide to practical electrocardiography. – M.: MEDpress-Inform, 2015; 416 p. [Russian: Дошицин В. Л. Руководство по практической электрокардиографии. – М.: МЕДпресс-Информ, 2015; 416 с]. ISBN 978–5–00030–238–5.
 17. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilgic G. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Hypertension. 2014; 32 (7): 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
 18. Vodop'yanova O. A., Moiseeva I. Ya., Rodina O. P., Kustikova I. N., Antropova N. V. The influence of cytoflavin and cardioxipin on the parameters of 24-hour arterial pressure monitoring in patients with chronic cerebral circulation insufficiency, arterial hypertension and hypercholesterolemia. Clinical medicine. 2015; 93 (2): 67–71. [Russian: Водопьянова О. А., Моисеева И. Я., Родина О. П., Кустикова И. Н., Антропова Н. В. Влияние цитофлавина и кардиоксипина на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертонии и гиперхолестеринемии. Клиническая медицина. 2015; 93 (2): 67–71]
 19. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. Neuroendocrinology Letters. 2002; 23 (Suppl. 1): 79–83
 20. Kawashima K., Miwa Y., Fujimoto K., Oohata H., Nishino H., Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. Clinical and Experimental Hypertension. 1987; 9 (7): 1121–1131. DOI: 10.3109/10641968709160037.
 21. K-Lafamme A., Wu L., Foucart S., de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. American Journal of Hypertension. 1998; 11 (2): 219–229. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00401-9.
 22. Girouard H., Chulak Ch., LeJossec M., Lamontagne D., de Champlain J. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and beta-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. Journal of Hypertension. 2003; 21 (1): 179–188. DOI: 10.1097/00004872-200301000-00028.
 23. Arushanyan E. B., Mastayagina O. A. The value of melatonin for the activity of the cardiovascular system and its pharmacological regulation. Experimental and Clinical Pharmacology. 2008; 71 (3): 65–71. [Russian: Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71 (3): 65–71]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2008-71-3-65-71>.
 24. Arushanyan E. B. The universal therapeutic potential of melatonin. Clinical medicine. 2013; 2: 4–8. [Russian: Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013; 2: 4–8]
 25. Kislyak O. A., Postnikova S. L., Kopelev A. A. Assessment of blood pressure variability and its decrease at nighttime in the program ORIGINAL. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 29–32. [Russian: Кисляк О. А., Постникова С. Л., Копелев А. А. Результаты оценки вариабельности артериального давления и степени его снижения в ночные часы в программе ОРИГИНАЛ. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 29–32]

Для цитирования: Мельник М. Г. Влияние мелатонина на показатели артериального давления при различной выраженности десинхроноза. Медицинский алфавит. 2020; (28): 30–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-30-40>

For citation: Melnik M. G. Influence of melatonin on blood pressure indicators with different severity of desynchronization. Medical alphabet. 2020; (28): 30–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-30-40>



IV Всероссийская научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

30-31 октября 2020 | Москва — Уфа |  **ONLINE**

fdiagnostic.confreg.org

Функциональные изменения кровообращения в почке у больных с гнойным пиелонефритом до и после применения собственной хирургической методики

В. А. Ананьев, к.м.н., зав. урологическим отделением № 2¹

А. В. Антонов, д.м.н. проф.², зав. отделением урологии³

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городская больница святого великомученика Георгия», г. Санкт-Петербург

Circulatory condition in kidney patients with purulent pyelonephritis

V. A. Ananiev, A. V. Antonov

Regional Clinical Hospital, Barnaul; First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; City Hospital of the Holy Great Martyr George, Saint Petersburg; Russia

Резюме

Актуальность темы. Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям, встречающимся в практике врачей различных специальностей как на амбулаторном, так и госпитальном этапах. В последние годы отмечается рост заболеваемости острым пиелонефритом. Ведение больных с острым осложненным пиелонефритом требует дальнейшего изучения, направленного на оптимизацию диагностического алгоритма и методов лечения. Цель работы. Изучение состояния кровообращения в почке у больных с гнойным пиелонефритом и улучшение качества лечения данных больных путем внедрения собственной разработанной методики. Материалы и методы. В краевой клинической больнице г. Барнаула в условиях урологического отделения обследованы и прооперированы лично автором 30 больных с гнойным пиелонефритом по собственной методике с установленным диагнозом гнойного пиелонефрита. Всем больным в первые сутки предпринята ретроперитонеоскопическая декапсуляция почки на стороне поражения в сочетании с регионарной артериальной инфузией алпростадил в течение 3 суток. Всем больным перед операцией и после проводились общеклиническое обследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек с болюсным контрастированием, дуплексное сканирование сосудов почек, морфологическое исследование материала. Результаты. Во всех случаях послеоперационный период протекал благоприятно с сокращением сроков лечения. В первые сутки после операции больные отмечали снижение интенсивности болевого синдрома в области пораженной почки. При сравнении данных МСКТ почек с болюсным контрастированием, полученных у больных до лечения, определяется исчезновение очагов деструкции в почке и выраженное восстановление утраченного ранее кровотока почки на стороне поражения в ранние сроки. Ни в одном наблюдении не проведена нефрэктомия. Заключение. Каждый из этапов предложенного способа лечения острого гнойного пиелонефрита является неотъемлемой частью методики в целом, каждый этап необходим для воздействия на свой уровень сосудистого русла и паренхимы в области ее микроабсцессов и зон инфицирования. Метод позволяет добиться восстановления кровообращения в почке с открытием доступа антибиотиков в паренхиму органа.

Ключевые слова: гнойный пиелонефрит, гиперкоагуляционный синдром, ишемия, алпростадил, реологическая терапия.

Summary

Relevance. Urinary tract infections are among the most common infectious diseases encountered in the practice of doctors of various specialties, both at the outpatient and hospital stages. In recent years, there has been an increase in the incidence of acute pyelonephritis. The management of patients with acute complicated pyelonephritis requires further study aimed at optimizing the diagnostic algorithm and treatment methods. Objective. Studying the state of blood circulation in the kidney in patients with purulent pyelonephritis and improving the quality of treatment of these patients by introducing our own developed methodology. Materials and methods. In the Regional clinical hospital (Barnaul city, Russia), in the conditions of the urological department, the author personally examined and operated on 30 patients with purulent pyelonephritis according to his own method with an established diagnosis of purulent pyelonephritis. On the first day, all patients underwent retroperitoneoscopic decapsulation of the kidney on the affected side in combination with regional arterial infusion of alprostadil for 3 days. All patients underwent general clinical examination, multispiral computed tomography (MSCT) of the kidneys with bolus contrast enhancement, duplex scanning of renal vessels, and morphological examination of the material before and after the operation. Results. In all cases, the postoperative period proceeded favorably with a shorter treatment time. On the first day after surgery, patients noted a decrease in the intensity of pain in the area of the affected kidney. When comparing the data of MSCT of the kidneys with bolus contrast, obtained in patients before treatment, the disappearance of foci of destruction in the kidney and a pronounced restoration of the previously lost blood flow of the kidney on the side of the lesion in the early stages are determined. Nephrectomy was not performed in any case. Conclusion. Each of the stages of the proposed method for the treatment of acute purulent pyelonephritis is an integral part of the technique as a whole; each stage is necessary to influence its level of the vascular bed and parenchyma in the area of its microabscesses and zones of infection. The method allows to achieve restoration of blood circulation in the kidney with the opening of antibiotics access to the organ parenchyma.

Key words: purulent pyelonephritis, hypercoagulable syndrome, ischemia, alprostadil, rheological therapy.

Введение

Почки являются интенсивно васкуляризированным органом с высокой интенсивностью кровотока, подверженным существенным изменениям при различных патологических состояниях [1, 9, 10]. Известно, что более 1 % людей на Земле ежегодно заболевают пиелонефритом, это составляет примерно 65 млн челове [4]. Частота

возникновения острого пиелонефрита в России составляет 0,9–1,3 млн случаев ежегодно, или 100 больных на 100 тыс. человек [2]. Острый пиелонефрит у 17,6 % больных является первичным, а у 82,4 % он вторичен [3]. Течение пиелонефрита усугубляется его осложнениями: в 42,1 % – нарушением функциональной способности почек, а в 10,3 % случаев развивается сепсис.

В зависимости от вида возбудителя, клинической формы и сопротивляемости инфекциям смертность при остром гнойном пиелонефрите, осложнившимся сепсисом, колеблется от 42 до 80 % [6].

Большое количество диагностических ошибок, отсутствие эффекта от консервативной терапии могут приводить к высокому проценту удаления почек и летальных исходов

Таблица 1
Причины развития гнойного пиелонефрита

Причина развития гнойного пиелонефрита	Количество больных, (n = 23)
Обтурация мочевых путей на фоне МКБ	15 (65,2%)
Гематогенный путь инфицирования	8 (34,8%)

Таблица 2
Степень деструкции почки

Степень деструкции почки	Количество больных (n = 23)
Апостематоз	12 (52,2%)
Карбункулы	8 (34,8%)
Абсцесс	3 (13,0%)

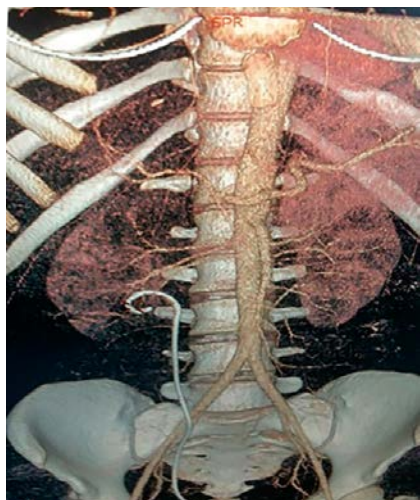


Рисунок 1. Очаги деструкции в правой почке (больной № 1 до операции).

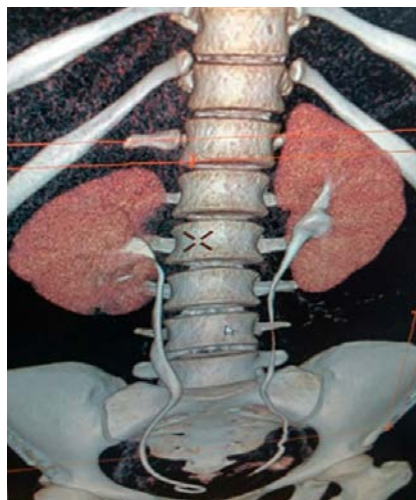


Рисунок 2. Восстановление кровотока в зонах деструкции (больной № 1 после операции).

и являются причиной обсуждения этой проблемы в отечественной и зарубежной литературе [7].

Цель исследования: изучить состояние кровообращения в почке у больных с гнойным пиелонефритом и разработать методы медикаментозно-хирургической коррекции.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 23 больных с гнойным пиелонефритом до и после проведения операции.

Описание методики: проводится ретроперитонеоскопическая декапсуляция почки, далее сразу производится чрескожная катетеризация бедренной артерии, вводится сосудистый катетер и присоединяется инфузомат. В течение 3 суток проводится внутриартериальная инфузия алпростатида.

На метод получен патент № 2620756 от 29.05.2017. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России, протокол № 6 от 03.05.2016.

Оценку кровотока в почках проводили методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с определением значения линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса резистентности (RI) отдельно для собственно почечной артерии, сегментарных и междольковых артерий. Исследование выполняли с помощью стационарного ультразвукового компьютерного доплерографа Vivit 7 GE Medical Systems (США).

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) почек с болюсным контрастированием в артериальную фазу оценивали зоны ишемии с отсутствием накопления контрастного вещества, соответствующие очагам деструкции почечной ткани. Исследования проводили с помощью мультиспирального 64-срезового компьютерного томографа General Electric (США).

Результаты и их обсуждение

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 23 больных с гнойным пиелонефритом,

проведенного в урологическом отделении краевой клинической больницы г. Барнаула. Из них 18 женщин и 5 мужчин в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст: $40,76 \pm 1,5$ года). Перед включением в группу исследования всем пациентам проводили комплексное урологическое обследование для исключения какой-либо другой патологии, которая могла влиять на функцию почек. Критериями включения в исследование был гнойный пиелонефрит с типичной клинической картиной.

Всем больным при поступлении был выставлен диагноз гнойного пиелонефрита (с различной степенью деструкции почки от апостематоза до абсцесса почки) и уросепсиса на основании клинической картины, показателей клинических исследований.

Основной причиной развития гнойного пиелонефрита были осложнения, связанные с обтурацией мочевых путей камнем (как правило, с острым нарушением функции на стороне поражения), и лишь треть от общего числа заболевших составили пациенты с истинным гематогенным путем развития данного заболевания.

Как видно из табл. 2, апостематозный тип гнойного пиелонефрита диагностирован в 12 случаях. В 8 случаях были сливные карбункулы различного размера. В 3 случаях был абсцесс почки.

Деструктивные формы гнойного пиелонефрита определялись почти в половине случаев. Скорее всего это связано с поздней госпитализацией в отделение и не всегда эффективным этапом лечения в ЦРБ. Длительность заболевания до госпитализации варьировала от 7 суток до 2 недель (средний период: $7,85 \pm 1,3$ суток).

При сравнении данных МСКТ почек с болюсным контрастированием, полученных у больных до (рис. 1 и 3) и после (рис. 2 и 4) лечения, определяется исчезновение очагов деструкции в почке и выраженное восстановление утраченного ранее кровотока почки.

Каждому больному после проведения первого этапа хирургической методики в объеме ретроперитонеоскопической декапсуляции почки и постановки катетера в почечную артерию на стороне поражения проводились ангиографические исследования сразу

после постановки катетера (рис. 5) и перед удалением спустя 3 суток после завершения инфузии (рис. 6).

По данным ангиограммы, до инфузии определяется зона ишемии практически во всех отделах почки. Спустя 3 суток на ангиограмме определяется выраженная положительная динамика кровообращения как в магистральных артериях, так и в периферическом сегменте почки.

При исследовании гемодинамики с помощью дуплексного сканирования артерий почек установлено нарушение кровотока на всех уровнях кровоснабжения почки у больных с апостематозным гнойным пиелонефритом в основном в виде неспецифического ускорения кровотока в основной почечной артерии и повышение периферического сосудистого сопротивления на уровне ворот почки и устьев сегментарных артерий.

При сравнении аналогичных показателей почечного кровотока на 10-й день послеоперационного периода и после применения локальной реологической терапии алпростадиллом установлено улучшение показателей почечного кровотока.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии гнойного пиелонефрита наряду с инфекцией и нарушением оттока мочи имеют значение факторы, связанные с ишемией почечной ткани.

Список литературы

1. Глазун А.О. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. А.О. Глазун, Е.В. Полушина. М.: Видар. М, 2014. 296 с.
2. Михин И.В., Бубликов А.Е. Пиелонефрит: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоград. 2012. с. 5-6.
3. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение); Дисс. докт. мед. наук. М., 2002., 12 с.
4. Руководство по урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998.
5. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on Urinary and male genital tract infections. 2001; 37-42.
6. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000.
7. Быковский В.А., 1996; Гориловский И.М. и соавт., 1996; Лопаткин Н.А., 2000; Синякова Л.А., 2002; Belegga A., 1996; Naber K., 1998 и др. Диагностика и лечение острого гнойного пиелонефрита. Автореф. СПб. 2004.
8. Гончарова Ю.М., Кузьменко В.В., Кузьменко А.В. Перспективные направления в лечении острого пиелонефрита. // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 291-295.
9. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической почечной недостаточностью; дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Резник Елена Владимировна. М., 2007. 176 с.
10. Determinants of renal function in patients with renal artery stenosis. / H. Yu, D. Zhang, S. Haller et al. // Vasc. Med. Vol. 16, N.S. P. 331-338.

Для цитирования: Ананьев В.А., Антонов А.В. Функциональные изменения кровообращения в почке у больных с гнойным пиелонефритом до и после применения собственной хирургической методики. Медицинский алфавит. 2020; (28): 41-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-41-43>

For citation: Ananiev V.A., Antonov A.V. Circulatory condition in kidney patients with purulent pyelonephritis. Medical alphabet. 2020; (28): 41-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-41-43>



Рисунок 3. Очаги деструкции в правой почке (больной № 2 до операции).

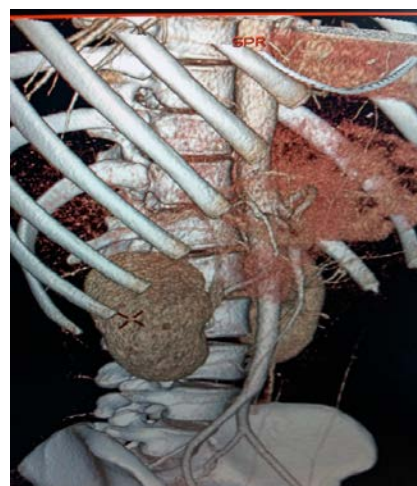


Рисунок 4. Отсутствие данных очагов (больной № 2 после операции).

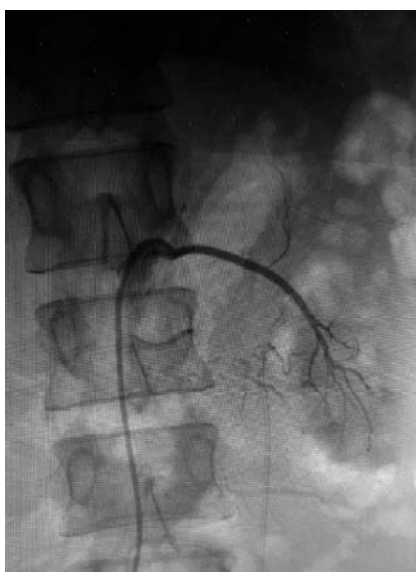


Рисунок 5. Ангиография левой почки до проведения инфузии.



Рисунок 6. Ангиография левой почки после проведения инфузии.

Таблица

Показатели почечного кровотока у больных гнойным пиелонефритом до операции (n = 23)

Зона осмотра	ЛСК до операции, см/с	RI до операции	P
Почечная артерия	139,0 ± 5,2	0,86	< 0,001
Ворота почки	119,0 ± 6,1	0,85	< 0,001
Сегментарные артерии	104,0 ± 7,0	0,85	< 0,001
Междолевые артерии	45,0 ± 4,3	0,79	< 0,001

Таблица 4

Показатели почечного кровотока у больных гнойным пиелонефритом после операции (n = 23)

Зона осмотра	ЛСК до операции, см/с	RI до операции	P
Почечная артерия	100,0 ± 1,5	0,67 ± 0,08	< 0,001
Ворота почки	80,0 ± 6,1	0,56 ± 0,05	< 0,001
Сегментарные артерии	60,0 ± 5,7	0,57 ± 0,03	< 0,001
Междолевые артерии	34,0 ± 1,9	0,60 ± 0,05	< 0,001

Клиническая апробация дистанционного мониторинга при лечении больных в стационаре и домашнем патронаже маломобильных пациентов

А. А. Еременко¹, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, рук. ОРИТ-2 (кардиореанимации), научный рук. разработки

Н. В. Ростунова², к.м.н., врач физиотерапевтического отделения, рук. медицинской части проекта

С. А. Будагян³, управляющий, руководитель разработки

Л. С. Сорокина¹, к.м.н., врач отделения кардиореанимации и интенсивной терапии, руководитель программы испытаний

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», г. Москва

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

³ООО «УТК», г. Москва

Clinical approbation of remote monitoring in treatment of patients in hospital and home care for patients with limited mobility

A. A. Eryomenko, N. V. Rostunova, S. A. Budagyan, L. S. Sorokina

Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky, State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, UTC Co.; Moscow, Russia

Резюме

Описывается опыт клинической апробации персональной телемедицинской системы (ПТС) «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов с последствиями тяжелых состояний в ведущих российских клиниках. Показано, что при переводе из ОРИТ в обычную палату с ограниченным врачебным контролем и отсутствием приборного наблюдения такие пациенты подвергаются высокому риску осложнений. Применение дистанционного мониторинга с помощью персональной телемедицинской системы «Оберег» позволяет решить эту проблему. Приведены результаты использования ПТС «Оберег» для организации мониторинга при домашнем патронаже маломобильных пациентов. Указывается на необходимость использования таких устройств в условиях чрезвычайной ситуации, аналогичной пандемии коронавируса для мониторинга больных, находящихся в инфекционных боксах и на домашнем излечении.

Ключевые слова: телемедицина, дистанционный мониторинг, носимый монитор пациента, клиническая апробация, реабилитация пациентов, домашний патронаж, мониторинг при коронавирусе.

Summary

The article describes the experience of clinical testing of the personal telemedicine system (PTS) 'Obereg' for remote monitoring of patients with the consequences of severe conditions in leading Russian clinics. It is shown that such patients are at high risk of complications when transferred from the ICU to a normal ward with limited medical supervision and lack of instrumentation. The use of remote monitoring using the personal telemedicine system 'Obereg' allows to solve this problem. The results of the use of PTS 'Obereg' for the organization of monitoring in the home patronage of patients with limited mobility are presented. It is indicated that such devices should be used in an emergency situation similar to a coronavirus pandemic to monitor patients who are in infectious boxes and on home treatment.

Key words: telemedicine, remote monitoring, wearable patient monitor, clinical approbation, patient rehabilitation, home care, coronavirus monitoring.

Телемедицина, до сих пор ограниченная в основном дистанционными консультациями, в ближайшее время получит новый класс медицинской техники – индивидуальные электронные устройства с передачей объективной информации о состоянии организма пациентов по каналам компьютерной связи. Одно из первых таких устройств – персональная телемедицинская система (ПТС) «Оберег», проходящая в настоящее время различные виды испытаний в ведущих российских клиниках.

Презентации, демонстрации и обсуждения ПТС «Оберег» проведены в ЦКБ РАН, НМИЦ кардиологии Минздрава России, НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. М. Бакулева Минздрава России, ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Академии гражданской защиты МЧС России, головном офисе компании «Швабе».

Проведена успешная клиническая апробация в отделениях реабилитации и интенсивной терапии (ОРИТ) РНЦХ им. Б. В. Петровского и ГВКГ им. Н. Н. Бурденко Минобороны России [1].

В дальнейшем испытания дистанционного мониторинга продолжились в обычных палатах, куда пациенты переводятся непосредственно после ОРИТ. Проведены также сеансы мониторинга в отношении маломобильных пациентов в условиях домашнего патронажа.

Палаты отделения сосудистой хирургии РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского

После нахождения в палате интенсивной терапии, где за состоянием пациента круглосуточно следят сложные приборы и высококвалифицированные медицинские работники, больной переводится в обычную палату с ограниченным медицинским контролем и не оборудованную никакими средствами слежения.

Независимо от тяжести состояния в первый период нахождения в ОРИТ, попадая в общее отделение, пациент подвергается опасности осложнений и даже наступления критических состояний. Причиной этого является высокая стоимость оснащения всех палат стационарной аппаратурой мониторинга и невозможность укомплектовать их персоналом по штатам отделения ОРИТ. Однако, используя в первый самый опасный после палаты ОРИТ период пребывания в обычной палате персональную телемедицинскую систему «Оберег», больница может существенно снизить риски для пациента, не увеличивая численность персонала и не неся существенных затрат.

В условиях отделения сосудистой хирургии проводили мониторинг состояния пациентов в послеоперационном периоде для контроля сердечно-сосудистой системы при активизации больных.

Целью исследований являлись отслеживание динамики состояния пациентов, удобства использования ПТС «Оберег» пациентами, проверка устойчивости регистрации, трансляции и приема данных в условиях возросшей физической активности пациентов.

Пример 1

Пациентка, выведенная за время пребывания в ОРИТ из крайне тяжелого состояния [1] и переведенная в обычную палату отделения сосудистой хирургии.

Пациентка Д., 25 лет. Наблюдалась в палате ОРИТ после операции протезирования аорты, аортокоронарного шунтирования.

Основной диагноз: синдром Элерса-Данло. Аортальная недостаточность III степени. Аннулоаортальная эктазия. Расширение корня и восходящего отдела аорты. Кардиомегалия. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. НК IIA. ХСН II функционального класса по NYHA.

Оперативное вмешательство 13.12.18.

Протезирование корня и восходящего отдела аорты по методике David протезом Vascutek Gelweave 26 мм, пластика левой коронарной створки в условиях искусственного кровообращения. Аутовенозное протезо-коронарное шунтирование ствола правой коронарной артерии, маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии левой внутренней грудной артерией на работающем сердце. Пластика правой половины грудины по Robichek в четвертом межреберье. Перевязка правого сафено-фemorального соустья. Общая длительность операции – 9 час. 14 мин. Искусственное кровообращение – 216 + 65 мин., время пережатия аорты – 155 мин.

Ближайший послеоперационный период осложнился выраженной сердечной недостаточностью, гипертермией. Проводились искусственная вентиляция легких, внутриаортальная баллонная контрпульсация, ультрагемодиализ с целью сгущения крови и проведения управляемой гипотермии, инфузионная и лекарственная

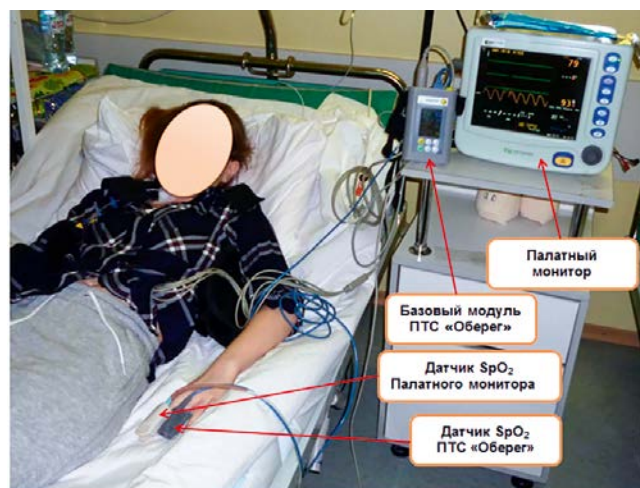


Рисунок 1. Пациентка Д. в палате отделения сосудистой хирургии с палатным монитором и ПТС «Оберег».

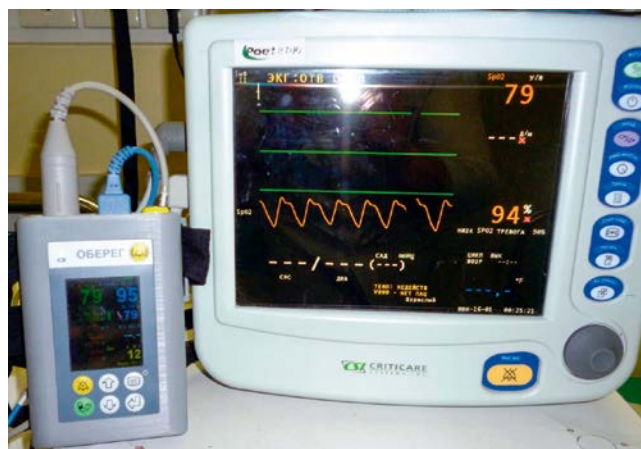


Рисунок 2. Показания SpO₂ и пульса, измеренные переносным палатным монитором и ПТС «Оберег», совпадают.



Рисунок 3. Пациентку сопровождают. Стационарный монитор пациента отключен.



Рисунок 4. Установлен базовый модуль ПТС «Оберег». Пациентка передвигается самостоятельно.

терапия осуществлялась внутривенно с помощью автоматических инфузоров. Наблюдалась в палате ОРИТ с параллельным мониторингом штатным палатным монитором и ПТС «Оберег».

На 8-е сутки пациентка переведена в отделение. Она садится на кровати, ходит в пределах палаты. Ввиду тяжести состояния пациентке продолжили неинвазивный мониторинг (только при нахождении ее в кровати) с использованием стандартного прикроватного монитора. Поскольку данные с прикроватного монитора никуда не передавались, то в палате был установлен стационарный пост медсестры. Проводился параллельный мониторинг комплексом «Оберег».



Рисунок 5. Пациент В. в обычной палате с ПТС «Оберег» (крепление на пояс).

Для реализации целей исследования одновременно с использованием стационарной системы пациентке была установлена ПТС «Оберег» (рис. 1).

При проведении параллельного мониторинга данные, регистрируемые обеими системами совпадали, как показано на рис. 2.

Данные принимались настольным компьютером врача в ординаторской и планшетом. Осуществлялся третий уровень мониторинга [1] – постоянный контроль важнейших параметров.

Однако как только двигательная активность пациентки возросла, сказались преимущества ПТС «Оберег». На рис. 3 показано, что, когда пациентке требовалось встать, ее приходилось отключать от контроля прикроватным монитором и сопровождать. С установленным базовым модулем ПТС «Оберег» пациентка передвигалась самостоятельно, см. рис. 4.

Влияние нагрузки на состояние пациента важно отслеживать не только после операций на сердце, но и при менее агрессивных вмешательствах, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями при высокой вероятности развития осложнений.

Пример 2

Пациент В., 66 лет.

Диагноз: атеросклероз. Синдром Лериша. Стеноз левой ОПА (общей подвздошной артерии) – 70 %, правой НПА (наружной подвздошной артерии) – 80 %. Оклюзия обеих ПБА (поверхностных бедренных артерий). Хроническая ишемия нижних конечностей – 2Б по Фонтейн–Покровскому. Постоянная форма мерцательной аритмии. Состояние после имплантации ЭКС в 2014 году. Гипертоническая болезнь III стадии, I степени. Химиотерапия лимфомы желудка в 2013 году.

Состояние после оперативного вмешательства 13.12.18.

Бифуркационное аорто-глубокобедренное шунтирование протезом Polythese IC 16 × 8 мм. При послеоперационном обследовании выявлена гематома в районе дистального анастомоза. Также отмечается нарушение ритма сердца (неполное навязывание ритма).

Наличие нарушения ритма сердца являлось показанием к проведению мониторинга после перевода пациента из реанимации в отделение, также отслеживалась реакция пациента на расширение двигательного режима – выход в коридор, прохождение самостоятельно 100–150 м. Мониторинг пятого уровня [1].

В условиях палаты регистрировались данные в неполном объеме. Для создания более комфортного пребывания пациента в кровати АД регистрировалось несколько раз в сутки через 3–4 часа. ЭКГ, ЧСС, ЧД, SpO₂ регистрировались постоянно. При нагрузке АД регистрировалось до и после нагрузки. Остальные показатели – постоянно. Температура не измерялась.

Контроль состояния пациента В., 66 лет. Проведение ЛФК. Особенности ЭКГ: неполное навязывание ритма.

Гемодинамика у пациента стабильная как в покое, так и при нагрузке. Двигательная активность ограничивалась неврологическими причинами – болями в ногах, слабостью в левой ноге (невропатия бедренного нерва).

Изображение пациента с установленной ПТС «Оберег» приведено на *рис. 5*.

В период нахождения в отделении пациент передвигался по больнице с установленным на нем базовым модулем ПТС «Оберег», что позволяло персоналу отделения контролировать его состояние (*рис. 6*).

Отмечалась устойчивость регистрации данных при движении пациента. Передача данных с мобильного роутера, как устанавливаемого в палате пациента, так и переносимого в кармане одежды при выходе из палаты, происходила также без сбоев.

То обстоятельство, что в обычной палате, не оборудованной никакими средствами контроля состояния пациента, имеется тем не менее возможность без значительных организационных усилий и материальных затрат наладить полноценный мониторинг, имеет большое значение. Это дает и врачу, и пациенту уверенность, что в случае развития осложнений можно будет принять своевременные меры.

Вывести на экран компьютера сестринского поста и (или) в ординаторскую данные мониторинга всех больных, которым установлена ПТС «Оберег», не составляет никакого труда. При этом непосредственное наблюдение за информацией о состоянии пациентов, непрерывно меняющейся на дисплее, не требуется: если сигналы тревоги молчат, значит контрольные параметры находятся в пределах установленных значений, поэтому сестра или врач могут спокойно заниматься исполнением своих обычных обязанностей, см. *рис. 7*.

Примечательно, что, даже находясь вне отделения, врач может контролировать ситуацию со своего планшета или смартфона, поскольку доступ в персональную телемедицинскую систему «Оберег» открывается одинаково для любого компьютера, находящегося в сети.

Дистанционный мониторинг при домашнем патронаже маломобильных пациентов

ПТС «Оберег» использовалась для дистанционного мониторинга в домашних условиях у пациентов с ограниченной двигательной активностью и отягощенным анамнезом (имеющим целый набор тяжелых фоновых заболеваний), см. *рис. 8*.

В качестве примера такого дистанционного патронажа приведен протокол дистанционного мониторинга пациентки, первоначально наблюдавшейся на дому с применением ПТС «Оберег», а в дальнейшем, в связи с ухудшением состояния, зафиксированного при мониторинге, госпитализированной.

Пример 3

Пациентка Р., 91 год. Даты наблюдения: 15 апреля – 04 мая 2018 года.

Диагноз: ХОБЛ, обострение. Ателектаз средней доли левого легкого. ДН II. ИБС. Стенокардия II функционального класса. Стенозирующий коронаросклероз, стентирование ПНА 06.2013 (один стент). Кальциноз аорты, створок аортального и митрального клапанов. Сенильный порок сердца: аортальный порок – стеноз незначительный +



Рисунок 6. Пациент В. с установленным базовым модулем ПТС идет по коридору.



Рисунок 7. Центральная станция мониторинга (справа), установленная персоналом хирургического отделения в ординаторской.



Рисунок 8. Длительно иммобилизованная пациентка с ПТС «Оберег».

Таблица
Протокол наблюдения

Дата 15.04						Примечания
Время, показатели	08:00	12:00	16:00	20:00	00:00	
ЧСС, уд./мин.	60	72	76	80	64	Отмечается выраженная слабость, нехватка воздуха, кашель Проводится кислородотерапия Ингаляции по назначению врача 3 раза в день Дополнительное питание – белковые смеси Нутридринк 200 мл Контроль питьевого режима
АДС, мм. рт. ст.	110	133	134	143	135	
АДА, мм. рт. ст.	60	66	68	70	62	
SpO ₂ , %	91	94	94	95	95	
ЧД 1/в мин.	26	32	30	28	24	
T, °C	35,6	36,0	37,0	37,5	37,5	
Дата 16.04	08:00	12:00	16:00	20:00	00:00	
ЧСС, уд./мин.	76	88	80	74	68	Сохраняются слабость, изнуряющий кашель Кислородотерапия 5 л/мин. постоянно Ингаляции 3 раза в день (пульмикорт, беродуал) Дополнительное питание – белковые смеси Нутридринк 200 мл Контроль питьевого режима
АДС, мм. рт. ст.	145	124	147	132	100	
АДА, мм. рт. ст.	74	67	79	75	60	
SpO ₂ , %	94	96	96	97	95	
ЧД, 1/мин.	22	24	21	27	22	
T, °C	36,0	36,1	36,4	37,0	37,1	

аортальная недостаточность. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. СССУ. Постоянная форма фибрилляции предсердий. ПЭКС от 2009 года, переустановка 30.03.2015. НК ст ПА. Функциональный класс III (NYHA). Дисциркуляторная энцефалопатия II смешанного генеза, вестибулоатактический синдром. ХБП 3 степени на фоне нефропатии смешанного генеза. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Кисты почек. Нарушенная толерантность к глюкозе. Многоузловой зоб, эутиреоз. ЖКБ: Холецистэктомия в 1978 году.

Пациентка наблюдалась на дому (рис. 8). Проводился непрерывный контроль ЭКГ, насыщения крови кислородом, ЧД и ЧСС. Периодически измерялись АД и температура. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью, падением уровня насыщения крови кислородом, резкой слабостью, снижением давления 05.05.18 пациентка госпитализирована, наблюдение прервано.

Фрагмент протоколов наблюдения представлен в табл.

В настоящее время такие протоколы заполняются вручную. В перспективе разрабатывается вариант автоматизированной фиксации данных с усреднением за требуемый период, а также возможность графического представления данных.

В ходе наблюдений определялась возможность длительного непрерывного использования аппарата в условиях бытовых помех. При проведении мониторинга в течение 20 суток не отмечалось отключения аппарата мониторинга, а также сбоев в его работе. Прибор демонстрировал устойчивость регистрируемых сигналов к механическим помехам – движениям пациента. Программа фильтрации сигналов позволяла исключать регистрируемые артефакты из массива обрабатываемых данных. Зафиксировано 12 эпизодов отсутствия тех или иных сигналов, все они были

связаны с отсоединением датчиков. Все нарушения в работе системы контролировались срабатыванием сигнала тревоги аппарата. Отмечаются также два кратковременных эпизода невозможности передачи данных на удаленные регистраторы.

Такой дистанционный патронаж можно осуществлять после выписки из стационара на долечивание у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения с развитием параличей и парезов, онкологических больных и т.п.

При испытаниях выявились интересные факты, приведшие к изменению протокола мониторингования и дальнейшему усовершенствованию системы. Важным оказалось наличие регулировки громкости сигналов монитора. При работе в палате ОРИТ громкие сигналы мешали персоналу, вызвали раздражение (в связи с чем их громкость понижалась до минимума). При мониторинге пациентов в отделении звук монитора успокаивал их, на звук монитора, синхронный с ЧСС, они ориентировались при выполнении нагрузочных упражнений. При домашнем применении системы постоянное размеренное «пиканье» монитора успокаивающе действует на родственников пациентов, беспокоящихся о состоянии родного человека.

Первый опыт дистанционного мониторинга при домашнем патронаже следует признать успешным и весьма перспективным, так как количество маломобильных пациентов очень велико, значительная часть из них являются инвалидами и посещение поликлиник для таких больных связано с большими трудностями. С другой стороны, эти пациенты серьезно загружают систему здравоохранения, поскольку, не получая своевременной амбулаторной помощи, они чаще обычных больных попадают в больницы, где их пребывание зачастую носит длительный характер.

Перспективы использования ПТС «Оберег» для дистанционного мониторинга при организации лечебного процесса во время чрезвычайных ситуаций, подобных пандемии коронавируса

Опыт борьбы с пандемией коронавируса показал, что к реальным, а не гипотетическим чрезвычайным ситуациям, подготовиться очень трудно. И если коечный фонд можно нарастить весьма быстро, то медицинский персонал и сложное оборудование всегда будут в дефиците, особенно в наиболее проблемных местностях.

После того как значительное количество больных были помещены в инфекционные боксы, выяснилось, что тяжелых пациентов необходимо тщательно контролировать, так как часто ухудшение состояния развивается внезапно и очень быстро. Для контроля состояния таких пациентов, особенно в большом объеме, необходимо достаточное число систем мониторинга, которых просто нет. А без информации палатных мониторов, которая отображается на дисплеях реаниматологов, контролировать состояние больных врачам приходится лично. К сожалению, этим они подвергают уже свое здоровье дополнительному риску.

Используя ПТС «Оберег», излишних контактов с инфицированными пациентами можно избежать, так как контроль за состоянием пациентов может вестись удаленно даже при существенном дефиците кадров, из другой местности, где в силу меньшего напряжения чрезвычайной ситуации нет нехватки врачей-реаниматологов. Как вариант, этот контроль можно поручить местным врачам-реаниматологам, допуск которых в инфекционную больницу запрещен в связи с входжением их в группу риска. При этом существует много каналов связи для своевременного уведомления лечащих врачей об опасных состояниях их пациентов.

Если заразившиеся, которые помещены в больницу, получают помощь от врачей, то пациенты, оставленные на лечение в домашних условиях, вообще лишены объективного контроля за их текущим состоянием. Едва ли можно признать достаточным периодические звонки к ним из поликлиники.

Использование ПТС «Оберег» для дистанционного мониторинга состояния больных, находящихся на домашнем излечении, является, пожалуй, единственным разумным выходом из этой ситуации. Надо еще иметь в виду, что многие пациенты страдают и от фоновых хронических заболеваний. Поскольку в период чрезвычайной ситуации, особенно при массовой самоизоляции, родственники разобщены, имеются значительные проблемы в своевременном реагировании на ухудшение состояния пациентов из групп риска. При неизбежных ограничениях на обычную медицинскую помощь в этот период смертность данного контингента возрастает. В таких обстоятельствах дистанционный мониторинг может сыграть положительную роль.

Для цитирования: Еременко А. А., Ростунова Н. В., Будагян С. А., Сорокина Л. С. Клиническая апробация дистанционного мониторинга при лечении больных в стационаре и домашнем патронаже маломобильных пациентов. Медицинский алфавит. 2020; (28): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-44-49>

Выводы

1. Персональная телемедицинская система представляет собой низкобюджетный рациональный, эргономичный комплекс аппаратуры для мониторинга пациентов в условиях стационара, а также вне лечебных учреждений. Система ведет непрерывный мониторинг пациентов, позволяющий при угрозе критических состояний принять экстренные меры спасения. Она также может применяться при транспортировке пациентов, для контроля их состояния как в палате, так и при расширении двигательного режима.
2. Компактный легкий автономный аппарат позволяет больным постоянно носить его на себе, обеспечивая врачебный контроль за состоянием жизненно важных параметров жизнедеятельности пациентов в обычных палатах, не оборудованных системами мониторинга.
3. При применении ПТС «Оберег» врачи имеют возможность контролировать состояние пациентов дистанционно и круглосуточно, независимо от места своего нахождения и местонахождения пациента.
4. ПТС может являться основным элементом при создании системы дистанционного патронажа в амбулаторном звене, обеспечивая контроль пациентов групп риска. Для организации дистанционного мониторинга дальность связи и количество пациентов не имеют значения.
5. Применение ПТС «Оберег» для мониторинга, использование беспроводных каналов связи для передачи данных, возможность трансляции показателей в режиме онлайн на удаленные стационарные и мобильные компьютеры повышают качество лечения пациента, позволяют не только осуществлять перманентный контроль, но и привлекать для оценки состояния неограниченное количество консультантов-специалистов.
6. ПТС может использоваться в качестве системы мониторинга в условиях чрезвычайной ситуации, позволяя дистанционно контролировать состояние пациентов, опасных для окружающих.
7. В условиях нехватки медицинского персонала и (или) дефицита мест в стационаре ПТС позволяет организовать удаленный контроль состояния больных и пострадавших амбулаторно.

Проект выполнен при финансовой помощи ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) и ООО «Красный Яр». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Еременко А. А., Ростунова Н. В., Будагян С. А., Стец В. В. Опыт клинической апробации персональной телемедицинской системы «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов в отделениях интенсивной терапии. / Медицинский алфавит. Кардиология и неотложная медицина (2) № 13/2020. Том 7. – С. 52–58.

For citation: Eryomenko A. A., Rostunova N. V., Budagyan S. A., Sorokina L. S. Clinical approbation of remote monitoring in treatment of patients in hospital and home care for patients with limited mobility. Medical alphabet. 2020; (28): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-44-49>



Витамины и микроэлементы как важнейшие компоненты парентерального питания

А. В. Дмитриев^{1,2}, А. Е. Шестопалов^{1,3}

¹Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, г. Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Vitamins and trace elements as essential components of parenteral nutrition

A. V. Dmitriev, A. E. Shestopalov

National Association for Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow; North-Western Association for Parenteral and Enteral Nutrition, Saint Petersburg; Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow; Russia

Резюме

В определенных клинических ситуациях обычный прием пищи бывает невозможен, недостаточен или противопоказан, что становится причиной питательной недостаточности с дефицитом всех макро- и микронутриентов, ухудшаются прогноз и результаты лечения. Для восполнения дефицита нутриентов в таких случаях используют парентеральное питание (ПП). Комплексное парентеральное питание, наряду с макроэлементами (растворы аминокислот, жировые эмульсии и углеводы), включает растворы витаминов (мультивитаминные, МВК) и микроэлементов (микроэлементные комплексы, МЭК). Целью работы являлся обзор результатов исследований последних 30 лет клинического применения МВК и МЭК для инъекций в рамках международных рекомендаций ASPEN и ESPEN с целью профилактики и лечения ряда заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся дефицитом витаминов и микроэлементов, включая проведение полного или частичного ПП. В соответствии с международными рекомендациями, основанными на результатах большинства рандомизированных клинических исследований, применение МВК и МЭК позволяет предупредить и ликвидировать дефицит витаминов и микроэлементов в процессе длительного полного и (или) частичного ПП, ускорить процесс восстановления пациентов в критических состояниях, снизить время пребывания в ОРИТ и в клинике в целом, уменьшить количество осложнений и летальность.

Ключевые слова: дефицит витаминов и микроэлементов, парентеральное питание, мультивитаминные и микроэлементные комплексы для внутривенного введения, ОРИТ.

Summary

In certain clinical situations, the usual food intake is impossible, insufficient or contraindicated, which causes nutritional deficiency with a deficiency of all macro- and micronutrients, and worsens the prognosis and treatment results. In such cases, parenteral nutrition (PN) is used to compensate for the deficiency of nutrients. Complex parenteral nutrition, along with macronutrients (amino acid solutions, fat emulsions and carbohydrates), includes solutions of vitamins (multivitamins, MVC) and trace elements (trace elements complexes, TEC). The aim of this work was to review the results of studies over the past 30 years on the clinical use of MVC and TEC for injections within the framework of the international ASPEN and ESPEN recommendations for the prevention and treatment of a number of diseases and pathological conditions accompanied by vitamin and trace elements deficiency, including full or partial PN. In accordance with international recommendations based on the results of most randomized clinical trials, the use of MVC and TEC allows preventing and eliminating vitamin and trace elements deficiency during long-term complete and/or partial PN, accelerating the recovery process of patients in critical conditions, and reducing the time spent in the ICU and in the clinic as a whole, to reduce the number of complications and mortality.

Key words: deficiency of vitamins and trace elements, parenteral nutrition, multivitamin and microelement complexes for intravenous administration, ICU.

Введение

Витамины и микроэлементы (МЭ) являются незаменимыми компонентами питания. В обычных условиях поступление адекватного количества витаминов и микроэлементов обеспечивается сбалансированным суточным рационом, включающим макро- и микроэлементы. В определенных клинических условиях недостаток микроэлементов покрывается дополнительным пероральным приемом поливитаминов и лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы.

Иная ситуация складывается, когда регулярный рацион питания и дополнительный пероральный прием

витаминов недостаточны или неэффективны. В этих ситуациях применяются мультивитаминные (МВК) и микроэлементные (МЭК) комплексы для парентерального введения [1]. К таким случаям относятся: проведение полного парентерального питания пациентов, поскольку прием пищи внутрь невозможен по тем или иным причинам (абдоминальные фистулы, тяжелые ожоги, тяжелые случаи болезни Крона и язвенного колита и др.); замедленный или усложненный энтеральный прием пищи (стенозы пищевода и желудочно-кишечного тракта, коматозные состояния, продолжительные рвоты); недостаточный энтеральный

прием пищи (односторонняя диета, кахексия при онкологических заболеваниях); нейропатии различного генеза (диабетическая, алкогольная и другие); макроцитоз и пернициозная анемия; онкогематологические заболевания; инфекционные заболевания; замедленная регенерация тканей после травм и операций; недостаточность восполнения витаминного дефицита за счет энтерального приема препаратов при повышенной потребности в витаминах (относительный дефицит).

Парентеральное введение МВК и МЭК имеет следующие преимущества: высокая биодоступность, что обеспечивает максимально возможное

усвоение микронутриентов тканями органов и быстрое включение в биохимические процессы; возможность более точного дозирования; исключение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с воздействием на слизистую оболочку.

Материалы и методы

Выполнен аналитический обзор результатов исследований последних 30 лет клинического применения МВК и МЭК для инъекций в рамках международных рекомендаций ASPEN и ESPEN с целью профилактики и лечения ряда заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся дефицитом витаминов и МЭ, включая проведение полного или частичного парентерального питания (ПП).

Результаты

Согласно консенсусу ASPEN [2], несмотря на понимание врачами важности микронутриентов в метаболических процессах в организме, добавление витаминов и МЭ не является рутинным действием. Многие полагают, что пероральный прием витаминов и МЭ, даже в условиях парентерального питания (ПП), может обеспечить достаточное поступление в организм микронутриентов. Это может быть справедливо только при условии сохранения функциональной активности проксимального отдела тонкого кишечника. Кроме того, должны быть доступными стандартизированные лабораторные методы измерения уровней микронутриентов в плазме крови, что в реальных больничных условиях далеко не всегда возможно. Потребности в витаминах и микроэлементах могут различаться в зависимости от длительности ПП, например при краткосрочном (менее 3–4 недель) и долгосрочном (более 4 недель) ПП [3].

Клинические исследования подтвердили, что при определении количественного и качественного составов МВК и МЭК ориентация исключительно на потребности организма здоровых людей (особенно взрослых пациентов) не соответствует тем патологическим процессам, которые развиваются в клинической практике. Это побудило регуляторные органы разных

Таблица 1
Рекомендованное ежедневное поступление витаминов при внутривенном введении в составе МВК [(*National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for PN (ASPEN))] [4]

Витамин	FDA/AMA/NAG* Рекомендованное количество, в день
Тиамин (В ₁)	6 мг
Рибофлавин (В ₂)	3,6 мг
Пиридоксин (В ₆)	6 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	5 мкг
Ниацин	40 мг
Фолиевая кислота	600 мкг
Пантотеновая кислота	15 мг
Биотин	60 мкг
Аскорбиновая кислота (С)	200 мг
Витамин А	1000 мкг (3300 ME)
Витамин D	5 мкг (200 ME)
Витамин E	10 мг (10 ME)
Витамин K	150 мкг



Рисунок. Места абсорбции микронутриентов в желудочно-кишечном тракте человека [2].

стран, в частности Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), пересмотреть требования к составу и дозировкам МВК в сторону увеличения дозировок отдельных витаминов и обязательного включения витамина К [4] (табл. 1). Кроме того, следует учитывать особенности абсорбции отдельных витаминов и МЭ в ЖКТ (см. рис.), которая может меняться в зависимости от патологических процессов в отдельных сегментах ЖКТ.

В 2019 году был сформулирован международный консенсус [2] с целью помочь клиническим нутрициологам и лечащим врачам перевести в практическую плоскость теоретические знания о роли витаминов и МЭ в обменных процессах в организме различных групп пациентов,

нуждающихся в ПП, а также работать рекомендации по проведению ПП на основе принципов доказательной медицины и ресурсосберегающих технологий. Основной задачей такого подхода является определение уровней адекватного обеспечения витаминами и МЭ в конкретной клинической ситуации. Анализ баз данных MEDLINE по всему миру за период до 2019 года затрагивал такие микронутриенты для ПП, как жирорастворимые (А, D, E, К) и водорастворимые витамины (В и С), микроэлементы медь (Cu), йод (I), железо (Fe), селен (Se), цинк (Zn), хром (Cr), марганец (Mn), молибден (Mo) и, в ряде исследований, фтор (F).

Анализ позволил сделать ряд очень важных выводов, с точки зрения практического использования ПП.

Таблица 2
Основные функции микроэлементов в метаболических процессах организма [15]

Микроэлемент	Функции
Медь	Металлоферменты, образование эритроцитов, соединительной ткани
Фтор	Фторопатит зубной эмали
Йод	Тиреоидные гормоны
Железо	Белки гема, флавопротеины и другие ферменты
Марганец	Металлоферменты, образование костной ткани
Селен	Селенопротеины, тиреоидные гормоны, окислительно-восстановительные реакции
Цинк	Рост и развитие тканей, экспрессия генов

ПП, проводимое без адекватного дополнения витаминами и МЭ, ведет к выраженному дефициту ряда ферментов, метаболической дисфункции и, в некоторых случаях, к смерти [5]. ПП, как метод нутритивной поддержки пациентов, в частности, в условиях ОРИТ, начал интенсивно развиваться в конце 50-х годов прошлого века и включал три основных компонента: раствор кристаллических аминокислот (АК), раствор глюкозы и жировую эмульсию (с 1961 года), без добавления микронутриентов. При этом клиницистами отмечено, что длительное

ПП сопровождалось дефицитом витаминов и МЭ с соответствующими клиническими проявлениями. В частности, в 1976 году R. Kay и соавт. [6] опубликовали статью о серии случаев дефицита цинка у пациентов после 3-недельного проведения ПП, который проявлялся диареей, депрессией, дерматитами лица и алопецией. Эти симптомы купировались приемом препаратов цинка. В работе K. N. Jeejeebhoy и соавт. [7] на фоне длительного ПП показан дефицит хрома, который носил обратимый характер и купировался приемом препаратов хрома. Примерно в это же

время S. Jacobson и P. Wester [8] высказали предположение, что дополнение ПП микронутриентами улучшает клинические показатели. В конечном итоге в 1979 году Американская медицинская ассоциация опубликовала первые рекомендации относительно обязательного использования витаминов и МЭ при проведении ПП [9]. В частности, подчеркивалось, что отсутствие в ПП добавок витаминов (девяти водорастворимых и четырех жирорастворимых) после 4 недель ПП ведет к дефициту этих микроэлементов у пациентов с сердечной недостаточностью и лактатным ацидозом [10]. Дефицит витаминов и связанные с этим клинические проявления выявлены в США и Европе при проведении ПП и в других более поздних исследованиях у 40–80 % пациентов [11, 12, 13, 14].

Суммарные данные о роли МЭ в метаболических процессах и клинических проявлениях дефицита МЭ приведены в табл. 2, 3 и 4 [15].

В целом метаболический стресс приводит к существенному изменению

Таблица 3
Биомаркеры для оценки микронутриентного статуса пациентов [15]

Микроэлемент и маркеры	Диапазон нормальных значений	Оценка полезности биомаркеры
Медь		
Уровень в сыворотке крови	11,0–22,0 мкмол/л (0,7–1,4 мг/л), мужчины; 12,6–24,4 мкмол/л (0,8–1,9 мг/л), женщины 250–550 мг/л, мужчины; 200–450 мг/л, женщины	Изменения отмечаются при патологических состояниях Увеличивается при воспалительных состояниях
Церулоплазмин сыворотки/плазмы крови		
Йод		
Уровень йода в моче (взрослые и дети) Тиреоглобулин сыворотки крови (дети и подростки)	100–300 мкг/л 1,4–78,0 нг/мл	Точно соответствует поступлению с пищей Полезный маркер адекватности у детей и взрослых
Железо		
Гемоглобин Ферритин плазмы или сыворотки	140–175 г/л, мужчины; 123–153 г/л, женщины 16–328 мкг/л, мужчины; 5–170 мкг/л женщины	Низкие специфичность и чувствительность Точная оценка запасов железа, но повышение при воспалении и инфекции Хороший ранний индикатор дефицита железа
Растворимый рецептор трансферрина	2,2–5,0 мг/л, мужчины; 1,9–4,4 мг/л, женщины	
Селен		
Селенат натрия в плазме	46–143 мкг/л	Основной регистрируемый показатель концентрации в волосах
Цинк		
Уровень цинка в плазме крови Концентрация цинка в волосах	10,7–22,9 мкмол/л (0,7–1,5 мг/л) 138–231 мкг/г, мужчины; 154–277 мкг/г, женщины	Недостаточная чувствительность данных тестов
Фтор		
Концентрация фтора в плазме крови	0,0–4,0 мкг/л	Трудноопределяемый показатель
Марганец		
Концентрация марганца в плазме и сыворотке крови	0,6–4,3 мкг/л (4,7–18,3 нг/мл)	Очень вариабельный тест

Таблица 4
Проявления дефицита микроэлементов в организме [15]

Микроэлемент	Проявления дефицита
Медь	Анемия, нейтропения, хрупкость костной ткани, болезнь Менкеса, эластозис (обвисшая кожа, повреждение соединительной ткани)
Йод	Проявления дефицита йода (развитие зоба, кретинизм), синдром Пендреда (аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием патологии внутреннего уха и щитовидной железы)
Железо	Железодефицитная анемия (усталость, изменчивость настроения, снижение работоспособности, утомляемость)
Селен	Болезнь Кешана (застойная кардиомиопатия, вызванная сочетанием диетического дефицита селена и наличием мутантного штамма Коксака) и эндемичный тип остеохондропатии (болезнь кости)
Цинк	Потеря волос, аппетита, вкусовых ощущений, энтеропатический акродерматит
Фтор	Карнес, ухудшение осанки, боль в суставах и их деформация
Марганец	Усталость, повышение нервной возбудимости, бронхоспазм, артроз и остеопороз (у людей преклонного возраста), увеличение жировой массы тела

Таблица 5
Влияние метаболического стресса на микронутриентный статус пациентов [2]

Микронутриент	Изменения в острой фазе ответа
Медь	- Увеличение концентрации меди в сыворотке крови. Провоспалительные цитокины стимулируют острую фазу ответа. Для увеличения синтеза церулоплазмينا требуется больше меди, что необходимо для транспорта железа - Уровни меди в сыворотке крови должны интерпретироваться в контексте уровней маркеров воспаления (например, С-реактивного белка)
Железо	- Снижение уровней железа в сыворотке крови, чтобы обеспечить уменьшение железа в циркулирующей крови и его доступность для размножения бактерий, а также смягчения окислительных повреждений клеток - Увеличение уровней ферритина (запасов) - Уровни железа в сыворотке крови должны интерпретироваться в контексте уровней маркеров воспаления (например, С-реактивного белка)
Селен	- Снижение уровней селена в сыворотке крови пропорционально величине воспалительного ответа, а также увеличение его потерь с мочой и калом) - Уровни селена в сыворотке крови должны интерпретироваться в контексте уровней маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) - Оценка концентраций селена должна интерпретироваться с осторожностью при наличии воспаления средней и высокой интенсивности. В случае интенсивного воспаления и при отсутствии определения фермента глутатионпероксидазы, только очень низкие значения уровней селена (ниже 80% референтных величин) следует рассценивать как проявления дефицита
Цинк	- Начальное увеличение концентрации цинка в сыворотке крови из-за повреждения тканей, которое сопровождается высвобождением цинка - Последующее снижение концентрации цинка в сыворотке крови связано с его потерями организмом (через кожу, с мочой и калом). Альбумин может связывать цинк, делая его менее доступным - Перераспределение цинка также сопровождается его накоплением в печени, где он выполняет роль кофактора в процессе синтеза протеина острой фазы (APP) - Уровни цинка в сыворотке крови должны интерпретироваться в контексте уровней маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) - Надежная трактовка наличия дефицита цинка может быть сделана только при условии уровня С-реактивного белка сыворотки (CRP) ниже 20 мг/л. Очень низкие уровни (менее 50% от нижней границы референтных значений) всегда следует рассматривать как вероятный дефицит
Витамины в целом	- Уровень витаминов в сыворотке крови снижается из-за возросших потребностей организма (увеличение метаболизма в острой фазе, в частности нарастание катаболических процессов, уменьшение всасывания в кишечнике, потери с мочой и др.) - Возможно возвращение к нормальным значениям после окончания инфекционных явлений даже без лечения. В частности, витамин А соединяется с ретинол-связывающим протеином (retinol-binding protein, RBP), выполняющим транспортную функцию, а его уровень восстанавливается после окончания инфекции
Витамин А	В острой фазе уровень витамина А снижается
Тиамин	- Потребности в витамине В₁ увеличиваются при метаболическом стрессе и возрастании обеспечения организма углеводами - Уровни витамина В₁ в сыворотке крови не изменяются в процессе воспаления
Рибофлавин	Уровни витамина В₂ в сыворотке крови не изменяются в процессе воспаления
В ₆	Снижение уровня витамина В₆ отмечается только при небольшом увеличении С-реактивного белка (5–10 мг/л)
В ₁₂	Уровни витамина В₁₂ в сыворотке крови не изменяются в процессе воспаления
Витамин С	- Снижение уровней аскорбиновой кислоты отмечается только при небольшом увеличении С-реактивного белка (5–10 мг/л) - Снижение концентрации витамина С в сыворотке крови отмечается в течение первых 24 часов после повреждения
Витамин D	Снижение в сыворотке крови метаболита 25(ОН) витамина D отмечается только при небольшом возрастании С-реактивного белка (5–10 мг/л), поэтому результаты должны быть интерпретированы с осторожностью
Витамин Е	Концентрации витамина Е в кровяном русле незначительно снижаются в ходе воспаления, что не может быть расценено как дефицит

концентраций ряда витаминов и МЭ в сыворотке крови и потребностей в них организма (табл. 5).

Что касается роли витаминов в проведении ПП, то описаны случаи сердечной недостаточности в сочетании с лактатным ацидозом после 4 недель ПП без добавления витаминов [10], а также энцефалопатии Вернике [12]. В условиях длительного

ПП пониженный уровень витаминов группы В, С, А и D наблюдался у 40–80% пациентов [13].

В 2009 году Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) сформулировано положение о необходимости добавления витаминов и МЭ в каждую суточную дозу ПП [5], которое подтверждено в 2012 году Американским обществом

клинического питания и метаболизма (ASPEN) [16]. Рекомендации включали пониженное содержание марганца и хрома и добавление холина с отдельным приемом витамина D. Далее данные рекомендации были усовершенствованы Австралийским обществом парентерального и энтерального питания [17, 18], которые постулировали обязательное использование витаминов

Таблица 6

Состояния, при которых показано внутривенное введение микронутриентов, в отсутствие необходимости проведения ПП [2]

	Заболевания и состояния	Комментарии
Специфические потери	Диализ и продолжительная почечная заместительная терапия (CRRT)	Эти варианты лечения приводят к потерям МЭ. Длительная почечная заместительная терапия имеет особенно негативное влияние на состояние обмена меди (выраженный дефицит)
	Выраженная кишечная фистула, большое отделение через стому или выраженная диарея	Потери цинка до 12 мг/л при небольших отделениях через фистулу и 17 мг/л с калом
	Большая площадь ожоговых поверхностей	Потерю МЭ с экссудатом следует тщательно мониторировать и компенсировать в течение первых 2–3 недель
	Хирургия ЖКТ или заболевания с вовлечением больших абсорбционных поверхностей	Имеется вероятность дефицита МЭ при резекции различных сегментов тонкого кишечника
Увеличение оксидативного стресса	Сепсис и септический шок	Наблюдается снижение концентрации селена в сыворотке крови пропорционально выраженности патологического состояния. Гипотетически очень высокие дозы селена (до 100 раз больше рекомендованных суточных значений) могут улучшать антиоксидантную функцию организма при критических состояниях, однако это не подтверждается клиническими наблюдениями
		Высокодозная терапия внутривенным введением аскорбиновой кислоты (200 мг/кг в течение 24 часов) при септическом шоке в III фазе клинических исследований показала положительные результаты
	Обширные ожоги в острой фазе	Высокодозная терапия аскорбиновой кислотой (66 мг/кг в течение первых 24 часов) способствует снижению потребностей в заместительном применении растворов для стабилизации состояния пациентов
Недостаточность энтерального поступления у пациентов с воспалением	У пациентов в ОРИТ применение ЭП с добавлением микронутриентов с первых дней улучшает клинические показатели, поскольку позволяет покрывать потребности в витаминах и МЭ	Для большинства продуктов ЭП суточная потребности в микронутриентах покрывается только при использовании объема 1,0–1,5 л (1500 ккал)

Таблица 7

Состав поливитаминных препаратов для инъекций, зарегистрированных в России

Витамин	Церневит	Солувит Н + Виталипид Н взрослый	Солувит Н + Виталипид Н детский
A (ретинол)	1050 мкг (3500 МЕ)	990 мкг	690 мкг
D (эргокальциферол)	5,5 мкг (220 МЕ)	5 мкг	10 мкг
E (α-токоферол)	10,2 мг (10,2 МЕ)	9,1 мг	6,4 мг
K₁ (фитоменадион)	Отсутствует	150 мкг	200 мкг
C (аскорбиновая кислота)	125 мг	100 мг	100 мг
B ₁ (тиамин)	3,51 мг	3,2 мг	3,2 мг
B ₂ (рибофлавин)	4,14 мг	4,6 мг	4,6 мг
B ₆ (пиридоксин)	4,53 мг	4,9 мг	4,9 мг
B ₃ (ниацинамид)	46 мг	40 мг	40 мг
B ₅ (декспантенол)	17,25 мг	16,5 мг	16,5 мг
Биотин	60 мкг	60 мкг	60 мкг
Фолиевая кислота	414 мкг	400 мкг	400 мкг
B ₁₂ (цианокобаламин)	6 мкг	5 мкг	5 мкг

и МЭ при проведении частичного или полного ПП. Последнее подтверждение этого положение приведено в рекомендациях ESPEN в 2019 году [5].

В условиях ОРИТ недостаточность микронутриентов возникает в большинстве случаев при таких заболеваниях и состояниях, как обширные ожоги [19], потери с экссудатом при хирургических вмешательствах и травмах [20], фистулы ЖКТ [20], почечная заместительная терапия [5, 19, 21]. Дефицит микронутриентов может приводить к различным

нежелательным последствиям, таким как замедленное заживление ран, мышечная слабость, неадекватный иммунный ответ и органная дисфункция [22, 23].

Парентеральное введение витаминов и МЭ может применяться не только в составе ПП, но и при ряде других клинических состояний (табл. 6).

С точки зрения ASPEN [2], в абдоминальной хирургии (резекция отдельных сегментов ЖКТ) дефицит микронутриентов потенциально может иметь место в следующих

случаях:

- резекция желудка (дефицит витаминов D, K, железа и B₁₂);
- шунтирование желудка (дефицит витамина K и меди);
- резекция желчного пузыря (дефицит витаминов A, D, E и K);
- еюноилеальный анастомоз (дефицит витаминов A, D, E, K и кальция);
- панкреатодуоденэктомия (дефицит витаминов A, D, E, K, B₁₂ и железа);
- хирургия проксимального отдела тощей кишки (дефицит цинка и меди);
- хирургия терминального отдела подвздошной кишки (дефицит B₁₂);
- синдром короткой кишки (дефицит витаминов B₁₂, A, E, K, фолиевой кислоты, хрома, цинка и железа).

В составе MBK особая роль придается витамину K. Витамин K – незаменимый жирорастворимый витамин, который играет жизненно важную роль в продукции белков свертывания крови и содержится в овощах, соевом и оливковом маслах, а также синтезируется бактериями кишечной флоры. Отсутствие витамина K₁ в составе MBK при проведении средне- и долгосрочного полного ПП (в частности,

домашнего парентерального питания) является критичным. Развивающийся в такой ситуации дефицит витамина K_1 (проявляется уже через неделю) может приводить, в зависимости от возраста, характера заболевания, сопутствующих осложнений и срока ПП, к мозговым кровоизлияниям (пожилые пациенты), подкожным кровоизлияниям и кровоизлияниям в слизистые оболочки, желудочно-кишечным кровотечениям, меноррагии, гематурии, кровоточивости десен [24]. Дефицит витамина K_1 при проведении долгосрочного полного ПП проявляется в ухудшении минерализации костной ткани, развитии остеопороза, остеомалации и переломов, что обусловлено снижением синтеза остеокальцина [25]. В этом плане витамин К является синергистом витамина D и в составе МВК обеспечивает профилактику этих осложнений.

В табл. 7 приведены составы МВК для инъекций, зарегистрированные в России. Церневит содержит все водо- и жирорастворимые витамины, исключая витамин К. Солувит Н содержит все водорастворимые витамины, Виталипид Н содержит все жирорастворимые витамины, включая витамин K_1 . Виталипид Н является единственным источником витамина K_1 для парентерального введения.

Что касается лекарственных препаратов, обеспечивающих суточную потребность в микроэлементах, то в настоящее время единственным зарегистрированным в России комплексом микроэлементов для парентерального введения является препарат Аддамель Н, который в одном флаконе (10 мл) содержит: цинк 100,0 мкмоль; селен 0,4 мкмоль; медь 20 мкмоль; марганец 5,0 мкмоль; хром 0,2 мкмоль; железо 20,0 мкмоль; иод 1,0 мкмоль; молибден 0,2 мкмоль; фтор 50,0 мкмоль, что соответствует средней суточной потребности взрослого человека.

Выводы

1. Мультивитаминные и микроэлементные комплексы для инъекций являются неотъемлемой составной частью полного,

а в отдельных случаях частичного парентерального питания (ПП), обеспечивающего потребность организма пациентов, которые неспособны получать энтеральное питание.

- Отсутствие витамина K_1 в составе МВК при проведении средне- и долгосрочного ПП (в частности, домашнего полного парентерального питания) является критичным. Развивающийся в такой ситуации дефицит витамина K_1 может приводить, в зависимости от возраста, характера заболевания, сопутствующих осложнений и срока ПП, к мозговым кровоизлияниям (пожилые пациенты), подкожным кровоизлияниям и кровоизлияниям в слизистые оболочки, желудочно-кишечным кровотечениям, меноррагии, гематурии, кровоточивости десен.
- Дефицит витамина K_1 при проведении долгосрочного полного ПП проявляется в ухудшении минерализации костной ткани, развитии остеопороза, остеомалации и переломов, что обусловлено снижением синтеза остеокальцина. В этом плане витамин К является синергистом витамина D и в составе МВК обеспечивает профилактику этих осложнений.
- МВК и МЭК могут применяться отдельно, то есть вне рамок ПП, при таких заболеваниях и патологических состояниях, как диализ и продолжительная почечная заместительная терапия (CRRT), выраженная кишечная фистула, большое отделение через стому или выраженная диарея, большая площадь ожоговых поверхностей, хирургия ЖКТ или заболевания с вовлечением больших абсорбционных поверхностей, сепсис и септический шок, недостаточность поступления нутриентов энтеральным путем.

Список литературы

- Zaloga G.P., Bortenschlager L. Vitamins. In: Zaloga G.P., ed. *Nutrition in Critical Care*. St. Louis, Mo: Mosby, 1993, 217–242.

- Blaauw R., Osland E., Sriram K. et al. Parenteral Provision of Micronutrients to Adult Patients: An Expert Consensus Paper. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 2019, 43 (suppl. 1): S5–S23. DOI: 10.1002/jpen.1525.
- Allan P., Lal S. Intestinal failure: a review. *F1000 Res.* 2018, 7: 1–9.
- Helphingstine C.J., Bistran B.R. New food and drug administration requirements for inclusion of vitamin K in adult parenteral multivitamins. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 2003, 27: 220–224.
- Singer P., Reintam Blaser A., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.*, 2019, 38: 48–79.
- Kay R., Tasman-Jones C., Pybus J. et al. A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. *Ann. Surg.*, 1976, 183 (4): 331–340.
- Jeejeebhoy K.N., Chu R., Marliss E. et al. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30 (4): 531–538.
- Jacobson S., Wester P. Balance study of twenty trace elements during total parenteral nutrition in man. *Br. J. Nutr.*, 1977, 37: 107–126.
- American Medical Association (AMA). Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. *JAMA*, *J. Am. Med. Assoc.*, 1979, 241 (19): 2051–2054.
- La Selve P., Demolin P., Holzapfel L. et al. Shoshin beriberi: an unusual complication of prolonged parenteral nutrition. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 1986, 10 (1): 102–103.
- Shenkin A. Vitamin and essential trace element recommendations during intravenous nutrition: theory and practice. *Proc. Nutr. Soc.*, 1986, 45: 383–390.
- Mattioli S., Miglioli M., Montagna P. et al. Wernicke's encephalopathy during total parenteral nutrition: observation in one case. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 1988, 12 (6): 626–627.
- Labadarios D., O'Keefe S., Dicker J. et al. Plasma vitamin levels in patients on prolonged total parenteral nutrition. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 1988, 12 (2): 205–211.
- Buchman A., Howard L., Guenter P. et al. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology*, 2009, 137 (5): S1–S6.
- Bier D. et al. (eds): *Nutrition for the Primary Care Provider*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2015, vol. 111, pp. 45–52.
- Vanek V.W., Borum P., Buchman A. et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr. Clin. Pr.*, 2012, 27: 440–491.
- Osland E.J., Ali A., Nguyen T. et al. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (AuSPEN) adult vitamin guidelines for parenteral nutrition. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2016, 25: 636–650.
- Osland E.J., Ali A., Isenring E. et al. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2014, 23: 545–554.
- Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C. et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin. Nutr.*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.009>.
- Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 2009, 137: S7–S12.
- Ben-Hamouda N., Charriere M., Virol P., Berger M.M. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*, 2017, 34: 71–75.
- Sriram K., Lonchyna V.A. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 2009, 33 (5): 548–562.
- Ozmen M.M. Micronutrients in critically ill surgical patients. *Eur. J. Surg. Sci.*, 2010, 1 (3): 86–89.
- Kikui S. et al. Cerebral hemorrhage caused by vitamin K deficiency due to long-term total parenteral nutrition. *Neurological Medicine*, 2005, 63 (4): 378–392.
- Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam. Horm.*, 2008, 78: 393–416.

Для цитирования: Дмитриев А.В., Шестопалов А.Е. Витамины и микроэлементы как важнейшие компоненты парентерального питания. Медицинский алфавит. 2020; (28): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-50-55>

For citation: Dmitriev A.V., Shestopalov A.E. Vitamins and trace elements as essential components of parenteral nutrition. Medical alphabet 2020; (28): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-50-55>

Исследование плазменных и клеточных компонентов гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой в раннем периоде ожоговой болезни

В. С. Борисов, К.М.Н., С.Н.С.

М. С. Макаров, К.Б.Н., С.Н.С.

Е. В. Клычникова, К.М.Н., зав. клинико-биохимической лабораторией

Н. В. Боровкова, Д.М.Н., зав. отделением биотехнологий и трансфузиологии

Е. В. Тазина, К.М.Н., С.Н.С.

М. Ю. Каплунова, врач-хирург ожогового отделения стационара

М. В. Сторожева, Н.С.

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

Plasmatic and cell components of hemostasis in patients with serious burned wounds: studying at early period of disease

V. S. Borisov, M. S. Makarov, E. V. Klychnikova, N. V. Borovkova, E. V. Tazyna, M. Yu. Kaplunova, M. V. Storozheva
Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

Проведено комплексное исследование параметров гемокоагуляции у тяжелообожженных в раннем периоде ожоговой болезни (1–10 суток), которое включало оценку плазменного и клеточного звена гемостаза. У всех пациентов имелись ожоги кожи II–III степени по МКБ-10 площадью от 22 до 75 % поверхности тела (медиана 40 % [35; 60]). Пациенты были разделены на две группы: с благоприятным (35 пациентов, первая группа) и неблагоприятным (19 человек, вторая группа) исходом. В период ожогового шока (1–2-е сутки) в первой группе параметры АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена в крови, активность протеина С имели нормальные значения, тогда как во второй группе эти параметры достоверно не соответствовали норме. В обеих группах на 1–2-е сутки отмечалось заметное снижение активности антитромбина III и повышение уровня D-димера на фоне очень низкого качества тромбоцитов в циркулирующей крови. Выявлена корреляция морфофункционального статуса тромбоцитов с активностью протромбина и МНО. Через 3 суток в крови пациентов обеих групп достоверно увеличивалась концентрация фибриногена, остальные параметры плазменного и клеточного звена гемостаза не претерпевали изменений. На 10-е сутки в группе с благоприятным исходом отмечено восстановление активности антитромбина III, а также некоторое повышение морфофункционального статуса тромбоцитов. В группе с неблагоприятным исходом подобная динамика отсутствовала. Значения D-димера, активности антитромбина III и протеина С достоверно отличались между группами в течение всего срока наблюдения. Критически важным является снижение активности антитромбина III и протеина С в первые сутки после ожога. Снижение активности антитромбина III менее 75 % является предиктором неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: тяжелая ожоговая травма, гемостаз, плазменные факторы, морфофункциональный статус тромбоцитов.

Summary

We studied coagulation parameters of severely burned patients at early period of disease (1–10 days). All patients had II–III degree burned wound, varied from 22 to 75 % total body surface area (median 40 % [35; 60]). Patients were divided into two groups: survival (35 patients, 1st group) and lethal (19 patients, 2nd group) outcomes. During burned shock (1st–2nd day) 1st group had normal activated partial thromboplastin time, fibrinogen concentration, protein C activity, whereas in 2nd group these parameters were reliably abnormal. In both groups we noticed significant decay of antithrombin III activity and increase of D-dimer, followed by very low integrity of platelets. We found correlation between morphofunctional platelet rate and blood clotting activity. At 3rd day all patients showed significant increase of fibrinogen concentration without change of other parameters. At 10th day patients with survival outcome normalized antithrombin III activity and had particular recover of platelet integrity, patients with lethal outcomes did not have such effects. Values of D-dimer, antithrombin III and protein C activity reliably differed between the groups throughout the observation period. The decrease of antithrombin III and protein C activity in the first day after the burn is critical. Reducing the activity of antithrombin III less than 75 % is a predictor of adverse outcome.

Key words: severe burn, hemostasis, plasmatic factors, morphofunctional platelet rate.

Актуальность

Ожоги представляют глобальную проблему в области здравоохранения: по оценкам, в мире ежегодно происходит 180 тыс. случаев смерти от ожогов, у многих десятков тысяч ожоги становятся причиной глубокой инвалидности. По данным Федеральной службы по статистике (Росстат), в России в 2005–2015 годах ежегодно регистрировалось $315,8 \pm 8,5$ тыс. термических и химических ожогов или $220,6 \pm 6,5$ ожогов на 100 тыс. человек населения

страны. Эти травмы составляют 2,4 % структуры всех травм в России [1]. Отмечается тенденция к относительному увеличению тяжелых поражений [2]. Тяжелая ожоговая травма характеризуется активацией медиаторов воспаления и прокоагулянтов, что приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, микрососудистому тромбозу, гипоперфузии и в конечном итоге полиорганной недостаточности [3]. Дисфункция

в системе гемостаза характеризуется активацией прокоагулянтного звена, повышенной фибринолитической активностью и ослаблением эндогенной антикоагулянтной активности. Установлена взаимосвязь между показателями системы гемостаза и объемом ожогового повреждения [4, 5]. Однако выраженность нарушений свертывания крови и их связь с исходом ожоговой болезни продолжают обсуждаться в литературе.

В последнее время получены убедительные данные о том, что плазменное звено коагуляции в функциональном плане тесно связано с тромбоцитами. На основе этих знаний разработана клеточная модель свертывания крови (cell-based model of coagulation), призванная описать процессы гемокоагуляции *in vivo*. Эта теория была предложена Н. Hoffman в 2001 году [6]. Широко известно, что адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов заметно увеличивается при контакте с фибрином – конечным продуктом активации плазменного гемостаза [7–9]. С другой стороны, роль тромбоцитов в гемостазе не ограничивается только формированием агрегатов. Тромбоциты принципиально важны для работы плазменного звена гемостаза (факторы V и X), некоторые из активированных тромбоцитов (так называемые прокоагулянтные тромбоциты) способны адсорбировать факторы свертывания на своей поверхности [10]. Кроме того, тромбоциты содержат большое количество биологически активных веществ, влияющих на микроциркуляцию, гемостаз, pH крови и др. [9, 11]. Эти вещества могут попадать в кровь как в результате активации тромбоцитов, так и в результате их разрушения. Таким образом, изменения структуры и функций тромбоцитов могут оказывать влияние на коагуляционную активность в целом. Нарушение баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови в конечном итоге приводит к развитию угрожающих жизни осложнений [7, 8], особенно в раннем периоде ожоговой болезни – периоде шока и острой ожоговой токсемии (1–10-е сутки). Согласно данным многих авторов и по нашим наблюдениям, большинство осложнений, связанных с дисфункцией системы гемостаза на фоне термической травмы, происходит именно в этот период, а в дальнейшие сроки патология системы гемостаза в большей степени зависит от осложнений ожоговой болезни (пневмония, сепсис, и т.д.). Поэтому при лечении тяжелообожженных пациентов важной

задачей является мониторинг систем свертывания в ранний период ожоговой болезни, который должен включать оценку как плазменного, так и клеточного звена гемостаза. Это позволит провести своевременную коррекцию лечения и не допустить декомпенсации системы гемостаза в дальнейшем.

Целью настоящей работы явились комплексное исследование изменений гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой в раннем периоде ожоговой болезни и оценка их влияния на исход болезни.

Материалы и методы

Проспективное исследование было выполнено у 54 пациентов, которые находились на лечении в ожоговом центре НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с января 2017 по сентябрь 2018 года. У всех пациентов имелись ожоги кожи II–III степени по МКБ-10, площадью от 22 до 75 % поверхности тела (медиана 40 % [35; 60]). Пациенты были разделены на две группы: пациенты с благоприятным (35 пациентов, первая группа) и неблагоприятным (19 человек, вторая группа) исходом. Возраст пациентов в первой группе составил $43,0 \pm 15,6$ (22; 79), во второй – $64,0 \pm 7,3$ (29; 88) года. Для оценки тяжести термической травмы мы применяли индекс Франка – это интегральная составляющая площадей поверхностного и глубокого ожога. Он выражается в условных единицах, при этом каждый процент поверхностного ожога соответствует одной единице индекса, а глубокий – тремя единицами (Ед.). Поражение дыхательных путей соответствует ожогу 10–15 % поверхности тела, в зависимости от тяжести, и может колебаться в пределах 15–45 Ед. Прогноз считается благоприятным при ИФ до 60 Ед., сомнительным – при 60–90 Ед., неблагоприятным – выше 90 Ед. Индекс Франка в первой группе составил $54,5 \pm 24,4$ (30; 119) Ед., во второй – $101,0 \pm 34,2$ (34; 145) Ед. Кроме того, тяжесть травмы

оценивалась по сокращенному индексу тяжести термической травмы (ABSI), применяемому в англоязычной литературе. При $ABSI > 6$ смертность составляла 50 %. В первой группе ABSI составил $7,0 \pm 5,7$ (5; 11), во второй – $8,0 \pm 1,95$ (6; 14) балла соответственно. По возрасту и по тяжести термического поражения обе группы достоверно отличались друг от друга ($p < 0,05$). Принципы лечения в обеих группах носили идентичный характер, проводились в соответствии с существующими клиническими рекомендациями 2017 года и не имели принципиальных отличий. У 9 (25,7 %) пациентов в первой группе и у 2 (10,5 %) пациентов второй в период обследования выполнялись оперативные вмешательства (некрэктомии). Обследование пациентов проводили на 1-е, 3-и и 10-е сутки с момента получения травмы.

В процессе анализа плазменного звена гемостаза определяли следующие параметры: активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ (норма = 27,1 [26,5–28,2] с); международное нормализованное отношение, МНО (норма = 1,05 [1,00–1,10]); уровень протромбина по Квику; уровень D-димера (норма = 0,17 [0,10–0,23] мг/л); уровень фибриногена по Клауссу (норма = 2,36 [2,09–2,88] г/л); активность протеина С (норма = 106,8 [95,7–117,0] %); активность антитромбина III (норма = 104,8 [98,1–107,7] %). Исследования состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре CA 1500 (Sysmex, Япония) с использованием реагентов фирмы Siemens. В качестве нормы обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 33 ± 9 лет, соотношение мужчин и женщин – 17 : 8.

Анализ качества тромбоцитов проводили с помощью оригинального метода, основанного на витальном окрашивании клеток с последующим анализом во флуоресцентном микроскопе [9]. Витальное окрашивание позволяет проанализировать внутренний состав цитоплазмы тромбоцитов, в том числе оценить общую структурную целостность тромбоцитарных

мембран. При заметных нарушениях мембран яркость цитоплазмы окрашенных клеток резко снижается. Структурно полноценными являются только тромбоциты с гранулами, имеющие нормальную яркость цитоплазмы. В процессе работы оценивали следующие параметры – концентрацию тромбоцитов в циркулирующей крови (тыс./мкл); содержание тромбоцитов с гранулами, в процентах (норма: 35–75%); содержание тромбоцитов с поврежденными мембранами, в процентах (норма: 2–3%); адгезивную активность тромбоцитов, ААТ, в баллах (норма: 30–75 баллов). Кроме того, в крови пациентов оценивали наличие и размер тромбоцитарных агрегатов.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 10.0. Сравнение исследуемых групп выполняли с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Для исследования взаимосвязи признаков использовали метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

Анализ плазменного звена гемостаза

На 1-е сутки исследования медианные значения АЧТВ и МНО у пациентов первой группы регистрировались в основном в пределах нормальных значений. Напротив, у пациентов второй группы отмечались удлинение АЧТВ и тенденция к увеличению значений МНО по сравнению с нормой. По отношению к первой группе АЧТВ и МНО во второй группе достоверно отличались ($p < 0,05$ и $p = 0,03$ соответственно). Необходимо отметить, что почти у 50% пациентов в группе с неблагоприятным исходом в первые сутки были выявлены критерии острой ожоговой коагулопатии (МНО $> 1,2$). Полученные данные наглядно показали, что существует прямая связь между площадью поражения, а значит, и тяжестью термической травмы, и частотой развития ожоговой коагулопатии, причем у пациентов с более тяжелой травмой коагулопатия развивалась в более ранние сроки, чем у ожоговых больных с меньшей площадью поражения.

Протромбин по Квику в 1-е сутки после ожога, напротив, имел тенденцию к снижению у пациентов первой группы и был достоверно ниже нормы у умерших пациентов, при этом различия среди пациентов первой и второй групп были незначимы. Концентрация фибриногена была близкой к норме как в первой, так и во второй группе. Уровень D-димера в первые сутки после ожога у всех пациентов обеих групп был увеличен, при этом у умерших этот параметр был достоверно выше, чем у выживших ($p < 0,05$). Кроме того отличия между группами отмечены при оценке факторов противосвертывающей системы. Так, если у пациентов первой группы в 1-е сутки ожоговой болезни активность протеина С в большинстве случаев регистрировалась в пределах нижних границ нормы, то во второй группе отмечалось достоверное снижение этого показателя как по сравнению с нормой, так и по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0,05$). В отличие от протеина С активность антитромбина III была снижена в обеих группах, однако у пациентов с неблагоприятным исходом этот показатель был достоверно ниже, чем у выживших ($p < 0,05$). Отметим, что среди пациентов с активностью антитромбина III в 1-е сутки после ожога ниже 75% летальный исход зарегистрирован в 63% случаев. В то же время у пациентов, у которых в 1-е сутки ожоговой болезни активность антитромбина III составила более 75%, неблагоприятный исход наступил только в 18% случаев. Отмеченные различия достоверны ($p < 0,05$; точный критерий Фишера). Оценка влияния активности антитромбина III на исход ожоговой болезни выполнялась путем построения регрессионной модели Кокса. Выявлено, что низкие значения этого показателя в 1-е сутки после ожога являются достоверным предиктором неблагоприятного исхода (уровень значимости $p = 0,001$).

На 3-и сутки после ожога существенного изменения в показателях АЧТВ и МНО у пациентов как первой, так второй групп не выявлено. Однако нами было отмечено, что у 2

из 4 погибших в период ожогового шока уровень МНО при поступлении был самым высоким в группе с неблагоприятным исходом (1,68 и 1,62). Уровень D-димера у пациентов варьировал от 0,38 до 12,9 в первой группе и от 0,96 до 18,1 во второй и зависел, прежде всего, от состоявшихся тромботических осложнений. Концентрация фибриногена на 3-и сутки заметно возросла по сравнению с 1–2-ми сутками: в 1,8 раза у пациентов первой группы и в 1,6 раза у пациентов второй ($p < 0,05$). Показатели противосвертывающей системы значимо не менялись по сравнению с 1-ми сутками наблюдения.

К 10-м суткам у пациентов первой и второй групп отмечено некоторое увеличение МНО, что могло быть обусловлено целым рядом причин: присутствием ингибиторов свертывания (гепарина), наличием приобретенного дефицита факторов свертывания вследствие токсического поражения печени с нарушением ее функции, дефицитом витамина К при дисбактериозе, массивной антибактериальной терапией. Сохранялись высокие показатели D-димера, особенно у пациентов второй группы (табл. 1). У пациентов с благоприятным исходом наблюдалось восстановление показателей противосвертывающей системы, тогда как во второй группе активность протеина С и антитромбина III оставалась на низком уровне.

Проведенное исследование показало, что у пациентов с неблагоприятным исходом нарушение противосвертывающей системы было выражено гораздо сильнее, чем нарушение свертывающей. Так, у пациентов второй группы на фоне незначительного изменения АЧТВ и МНО активность антитромбина III была ниже 75% на 1-е и 3-и сутки в 75%, а на 10-е сутки – в 64% случаев. Одновременно у таких пациентов наблюдался очень высокий уровень D-димера. Можно заключить, что определение активности антитромбина III может иметь прогностическую значимость для оценки рисков развития летального исхода в остром периоде ожоговой болезни.

Таблица 1
Показатели системы гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

	1–2-е сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)		3-и сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)		10-е сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)	
	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 19	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 14	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 6
АЧТВ	26,9 (24,7; 28,9)	31,7* (27,8; 35,9)	29,2 (27,4; 31,6)	31,2 (29,3; 34,0)	27,7 (26,1; 30,0)	29,0 (28,1; 30,0)
МНО	1,06 (1,02; 1,13)	1,2* (1,1; 1,4)	1,10 (1,1; 1,2)	1,20 (1,1; 1,3)	1,20 (1,1; 1,3)	1,30*** (1,2; 1,3)
Протромбин	88,5 (76,3; 96,2)	65,4 (53,8; 81,7)	81,7 (67,3; 91,0)	71,4 (57,4; 82,1)	71,4 (64,1; 80,0)	63,9 (59,3; 65,2)
Д-димер	1,2 (0,7; 2,3)	2,4* (1,7; 5,9)	1,10 (0,8; 1,5)	1,7** (1,1; 4,0)	2,1 (1,3; 2,8)	3,8*** (2,8; 7,8)
Фибриноген	2,9 (2,6; 3,9)	3,6 (2,9; 3,9)	5,3* (4,7; 6,4) *	5,3** (4,0; 6,5)	5,6* (4,8; 6,5)	5,2 (4,9; 5,6)
Активность протеина С	102,1 (77,5; 117,7)	70,8* (60,5; 101,2)	98,9 (90,2; 113,5)	77,2** (67,3; 96,0)	105,4* (92,5; 131,8)	79,3*** (64,2; 91,3)
Активность антитромбина III	76,6 (72,0; 86,9)	60,0* (39,0; 65,1)	79,7 (61,3; 87,4)	60,6** (46,7; 64,7)	96,4* (82,3; 102,8)	66,8*** (57,0; 78,6)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно пациентов первой группы на 1–2-е сутки; ** – $p < 0,05$ относительно пациентов первой группы на 3-и сутки; *** – $p < 0,05$ относительно пациентов первой группы на 10-е сутки.

Таблица 2
Анализ морфофункционального статуса тромбоцитов у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

	1–2-е сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)		3-и сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)		10-е сутки, медиана (1-й; 3-й квартиль)	
	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 19	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 14	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 6
Концентрация тромбоцитов в крови, тыс./мкл	253 (200; 308)	247 (204; 318)	164 (144; 229)	140 (119; 199)*	333 (252; 461)	334 (280; 364)
Содержание тромбоцитов с гранулами в крови, %	3 (1,5; 10)	5 (2,5; 7)	5 (3; 10)	7 (3; 8)	8 (6; 13)	5 (5; 5)*
Содержание тромбоцитов с поврежденными мембранами, %	32 (30; 35)	34 (31; 35)	30 (20; 32)	32 (30; 33)	20 (17; 27)	36 (34; 36)*
Концентрация тромбоцитов с гранулами в крови, тыс./мкл	8 (4; 17)	12 (4; 14)	8 (4; 14)	6 (4; 13)	24 (18; 43)	18 (11; 19)*
ААТ, баллов	1 (1; 7)	2 (1; 4)	3 (2; 6)	3 (1,5; 6)	5 (2; 9)	4 (2; 5)
МФСТ, баллов	28 (24; 33)	24 (22; 29)	30 (26; 34)	29 (24; 33)	30 (28; 39)	29 (28; 33)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно пациентов первой группы.

Анализ тромбоцитарного звена гемостаза

У обследованных пациентов общая концентрация тромбоцитов в крови на 1-е сутки соответствовала норме. В то же время в обеих группах в остром периоде болезни тромбоциты имели очень низкий морфофункциональный статус (табл. 2). При этом в 1-е сутки после ожога выявлена достоверная, хотя и невысокая, корреляционная зависимость между МФСТ и уровнем протромбина ($r = 0,314$; $p = 0,041$), а также обратная взаимосвязь МФСТ и МНО ($r = -0,314$; $p = 0,040$). Содержание тромбоцитов с гранулами в крови на 1-е сутки после ожога составляло в среднем 3 % (2; 8), тогда как

доля тромбоцитов с поврежденными мембранами была увеличена более чем в 10 раз, составляя 32 % (30; 35). Вместе с тем в обеих группах на 1-е сутки отмечены случаи, когда уровень тромбоцитов с гранулами в крови был резко повышен и составлял 82–90 %, однако доля таких пациентов была небольшой. Так, в первой группе из 35 обследованных пациентов повышенное содержание в крови тромбоцитов с гранулами отмечено в 5 случаях, и у 1 из 19 – во второй.

На 3-и сутки в обеих группах отмечено достоверное снижение общего числа тромбоцитов крови, причем в 40 % случаев этот показатель составил менее $150 \times 10^9/\text{л}$,

однако выраженная тромбоцитопения (менее 70 тыс./мкл) наблюдалась лишь у одного пациента. Значимого изменения морфофункционального статуса тромбоцитов не наблюдалось. В целом на 3-и сутки после ожога морфофункциональные параметры тромбоцитов значимо не отличались между группами.

На 10-е сутки концентрация тромбоцитов в крови обследованных пациентов увеличивалась в обеих группах до нормальных значений, при этом в первой группе в 34 % случаев отмечено развитие тромбоцитоза. У пациентов с благоприятным исходом отмечено достоверное увеличение числа тромбоцитов

с гранулами и снижение уровня тромбоцитов с поврежденными мембранами, то есть через 10 суток в первой группе наблюдалась положительная динамика качества тромбоцитов. Во второй группе такой динамики не наблюдалось (табл. 2).

В обеих группах значительная часть тромбоцитов с гранулами не проявляла адгезивной активности, что может быть обусловлено действием препаратов-антиагрегантов. Кроме того, у всех пациентов значительную часть тромбоцитарной популяции составляли клетки с выраженными нарушениями мембран, которые лишены функциональной активности и заметно снижают общий морфофункциональный статус тромбоцитов. В циркулирующей крови также выявлено большое количество тромбоцитов без гранул округлой или дисковидной формы, которые при витальном окрашивании имели нормальную яркость цитоплазмы, то есть мембраны таких клеток не повреждены. Ранее нами было показано, что дисковидные тромбоциты без гранул не способны активно агрегировать, однако инкорпорируются в состав тромбоцитарных агрегатов при активации тромбоцитов *in vitro* [11], то есть агрегация тромбоцитов *in vivo* возможна даже при общем низком качестве тромбоцитарной популяции. В циркулирующей крови у 25 % пациентов обеих групп на 1–2-е сутки выявлялись выраженные тромбоцитарные агрегаты, диаметр таких агрегатов составлял до 20 мкм, в их состав часто входили нейтрофилы и лимфоциты. Через 10 суток в крови пациентов с благоприятным исходом тромбоцитарные агрегаты не выявлялись, у пациентов с летальным исходом в 50 % случаев можно было наблюдать мелкие (до 10 мкм) агрегаты, а также лейкоцитарно-тромбоцитарные конгломераты. Наличие агрегатов в крови указывает на спонтанную активацию тромбоцитов, при том что их общий морфофункциональный статус резко снижен.

Можно предположить, что массовое разрушение тромбоцитов высвобождает большое количество факторов, негативно влияющих как на форменные элементы крови, так и плазменные компоненты гемостаза. В частности, известно, что гранулы тромбоцитов содержат системы, генерирующие активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, способные активно разрушать белки плазмы. Кроме того, патофизиологическая роль тромбоцитов значительно усиливается у пациентов с развитием ДВС-синдрома. Считается, что при венозных тромбозах клеточное звено гемостаза не играет иницирующей роли [7], с другой стороны, в присутствии высоких концентраций фибриногена и фибрина тромбоциты с гранулами способны формировать агрегаты даже при очень невысоком их содержании в крови [12]. Проведенное нами исследование показало, что заметное увеличение фибриногена в крови пациентов на 3–10-е сутки в сочетании с низкой активностью противосвертывающей системы может создавать риск развития тромбозов даже на фоне низкого качества тромбоцитов. Таким образом, критически важным в лечении пациентов с ожоговой болезнью является одновременно восстановление факторов противосвертывающей системы и восстановление нормальной популяции тромбоцитов в циркулирующей крови.

Выводы

1. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой с 1-х суток после травмы отмечаются выраженные нарушения как плазменного, так и клеточного звена гемостаза.
2. Критически важным является снижение активности антитромбина III и протеина С в 1-е сутки после ожога. При этом снижение активности антитромбина III менее 75 % является предиктором неблагоприятного исхода.
3. В большинстве случаев уже в 1-е сутки после ожога у пациентов

отмечается резкое снижение морфофункционального статуса тромбоцитов, которое коррелирует с активностью протромбина и МНО.

4. Нормализация показателей противосвертывающей системы отмечается у пациентов с благоприятным исходом к 10-м суткам после ожога, в этот же период начинается восстановление морфофункционального статуса тромбоцитов.

Список литературы

1. Евдокимов В. И., Коуров А. С. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005–2017 гг.). // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 4. С. 108–120.
2. Алексеев А. А., Лавров В. А. Актуальные вопросы организации и состояния медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации. // Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России (г. Москва, 2–5 июня 2008 г.). 2008. С. 3–5.
3. Lavrentieva A., Kontakiotis T., Bitzani M., Papaioannou-Gaki G., Parlapani A., Thomareis O., Tsotsolis N., Giala M. A. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. // Intensive Care Med. 2008. Vol. 34, N4. P. 700–706.
4. Wells S., Sissons M., Hasleton P. S. Quantitation of pulmonary megakaryocytes and fibrin thrombi in patients dying from burns. // Histopathology. 1984. Vol. 8. P. 517–527.
5. Клычникова Е. В., Тазина Е. В., Смирнов С. В., Спиридонова Т. Г., Жиркова Е. А., Борисов В. С., Годков М. А. Взаимосвязь уровня эндогенных факторов сосудистой регуляции и показателей гемостаза у больных с ожоговой травмой. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. Т. 60, № 4. С. 59–66.
6. Hoffman M. A., Munroe D. M. Cell-based model of hemostasis. // Thromb Haemost. 2001. N85. P. 958–965.
7. Glas G. J., Levi M., Schultz M. J. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. // J. Thromb. Haemost. 2016. Vol. 14, № 5. P. 865–874.
8. Борисов В. С. Венозные тромбозомболические осложнения при термической травме (обзор литературы). // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016. № 4. С. 37–41.
9. Макаров М. С. Особенности морфофункционального статуса тромбоцитов человека в норме и патологии. // Дис. ... канд. биол. наук: 14.01.21. Гематология и переливание крови / НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. М. 2014. 124 с.
10. Podoplelova N. A., Sveshnikova A. N., Kotova Y. N., Eckly A., Receveur N., Nechipurenko D. Y., Obyednyy S. I., Kireev I. I., Gachet C., Afallahkhanov F. I., Mangin P. H., Panteleev M. A. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting. // Blood. 2016. Vol. 128, N13. P. 1745–1755.
11. Макаров М. С. Неканонические способы активации тромбоцитов человека. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2015. Т. 3, № 11. С. 30–35.
12. В. С. Борисов, М. С. Макаров, Н. В. Боровкова, М. Ю. Каплунова, М. В. Сторожева. Нарушение функциональной активности тромбоцитов у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. // Российский кардиологический журнал. 2019. Доп. выпуск (март): [4-й междунар. форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТ plus 2019) 21–23 марта 2019 г.: сб. тез. докл.]. С. 13 (тез. 025).

Обоснование необходимости использования дистанционных методов контроля ЭКГ при борьбе с коронавирусной инфекцией

Ю. Б. Попов, к.т.н., с.н.с., лауреат премии Совета Министров СССР, ген. директор
ООО «НПП Монитор», г. Ростов-на-Дону

Rationale for need to use remote methods of ECG control during COVID-19 pandemic

Yu. Popov

Monitor Co., Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Диагностика ЭКГ в условиях распространения коронавирусной инфекции крайне затруднительна без использования дистанционных методов передачи. В статье предлагаются дистанционные методы передачи информации при снятии ЭКГ на дому, в «заразной зоне», при дистанционном консультировании, при оказании скорой помощи и для пациентов группы риска с использованием электрокардиографов и кардиорегистраторов, выпускаемых ООО НПП «Монитор».

Ключевые слова: телемедицина, ЭКГ, кардиография, коронавирус, COVID-19, электрокардиограф.

Summary

ECG diagnostics during coronavirus infection (COVID-19) pandemic is extremely difficult without the use of remote transmission methods. The article proposes remote methods of transmitting information when taking an ECG at home, in the 'infectious zone', during remote consultation, when providing an ambulance and for patients at risk using ECG machines and ECG recorders manufactured by Monitor Ltd. (Russia).

Key words: telemedicine, ECG, cardiography, coronavirus, COVID-19, electrocardiograph.

Диагностика ЭКГ в условиях распространения инфекции сталкивается с проблемой: при подозрении или наличии коронавирусной инфекции крайне нежелателен контакт пациента со специалистами по функциональной диагностике и кардиологами. Коронавирусная инфекция влияет не только на легкие, но и на сердечно-сосудистую систему, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. В связи с этим предлагается...

...ЭКГ на дому

Согласно «Временному порядку организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19», утвержденному приказом Минздрава России 19 марта 2020 года № 198н, «оказание медицинской помощи пациентам с ОРВИ должно проводиться в амбулаторных условиях, преимущественно на дому». Врач обязан проинформировать пациента, что в случае необходимости посещения поликлиники, в том числе при появлении симптомов ОРВИ или других заболеваний, пациент вызывает врача на дом. Рекомендуется использовать дистанционное консультирование для пациентов и лиц с подозрением на COVID-19. Врачи, посещающие пациентов на дому, не являются кардиологами, а посещение пациентом поликлиники крайне нежелательно по причине возможного заражения пациента коронавирусной инфекцией.

Можно обеспечить возможность съема ЭКГ на дому в условиях самоизоляции пациента с помощью встроенного в ЭКГ кабель-кардиорегистратора портативного КРП-01 с отправкой через смартфон в ЛПУ снятой ЭКГ и основных результатов анамнеза, а также других инструментальных обследований – пульсоксиметрии с измерением SpO₂; артериального давления, частоты дыхательных движений. Электрокардиограмму на дому может снять любой терапевт и даже фельдшер, а диагностика может проводиться как в прикрепленном ЛПУ, так и в любом другом месте.

Для съема ЭКГ можно использовать как обычные электроды («груши» и «лопатки»), так и одноразовые ЭКГ-электроды, исключающие перенос вируса.

Крайне необходимо осуществлять дистанционный мониторинг на дому лиц, перенесших болезнь в тяжелой форме для проведения успешной реабилитации.

ЭКГ в «заразной» зоне

Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», разработанным Минздравом России, «перед назначением противовирусных препаратов и во время приема этих препаратов следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности величине QT. Противовирусные препараты обладают кардиотоксичностью, и их прием может сопровождаться развитием, например, синдрома удлиненного QT. Вопросы о назначении этих препаратов в случае измененной ЭКГ и о дальнейшей терапии в случае возникших на лечении изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологами.

Для контроля кардиотоксичности противовирусных препаратов необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском: 1) мужчины старше 55 лет; 2) женщины старше 65 лет; 3) лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. Этим группам пациентов необходимы контроль ЭКГ раз в 5 дней и консультации врача-кардиолога.

Можно обеспечить возможность съема ЭКГ в «заразной зоне» с помощью встроенного в ЭКГ кабель-кардиорегистратора портативного КРП-01 с отправкой через смартфон в «чистую зону» снятой ЭКГ. Если в ЛПУ есть компьютерная сеть, работающая по протоколу HL7, то электрокардиографы ЭК12Т-01-«Р-Д»/260 и ЭК3Т-01-«Р-Д» исполнений 1 и 2 могут быть подключены к этой сети через интерфейсы

LAN или Wi-Fi. Кроме того, в этих электрокардиографах и в электрокардиографе ЭК12Т-01-«Р-Д»/141 есть возможность передачи ЭКГ на удаленный пульт по каналам GSM. Такой подход позволяет исключить посещение специалистом по функциональной диагностике и кардиологом «заразной зоны», а также необходимость санитарной обработки лент ЭКГ для их выноса в «чистую зону».

Дистанционные консультации

Согласно временному порядку организации работы медицинских организаций, должна обеспечиваться оперативная связь для медицинских работников медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара, медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с подозрением, либо подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, с профильными специалистами медицинских организаций второго и третьего уровня, профильными главными внештатными специалистами органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья. В случае кардиологических больных эти консультации невозможны без дистанционной передачи ЭКГ одним из перечисленных выше способов.

Скорая помощь

Согласно временному порядку организации работы медицинских организаций медицинская помощь больным инфекционными заболеваниями с жизнеугрожающими острыми

состояниями, в том числе с инфекционно-токсическим, гиповолемическим шоком, отеком и набуханием головного мозга, острыми почечной и печеночной недостаточностью, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью вне медицинской организации оказывается бригадами (в том числе реанимационными) скорой медицинской помощи. Дистанционная передача ЭКГ из автомобилей скорой медицинской помощи по каналам GSM давно освоена нашим предприятием.

Для пациентов группы риска

Не составляет труда и больших затрат оснащение всех домов престарелых кардиорегистраторами КРП-01 для периодического контроля ЭКГ с передачей, при необходимости, на удаленный пульт специалистам.

Практическое решение перечисленных задач невозможно без использования методов дистанционного мониторинга.

Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2020 № 57786).
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (03.09.2020). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
3. Попов Ю. Б. Обзор дистанционных методов диагностики и контроля состояния сердечно-сосудистой системы человека. // Медицинский алфавит. 2019. № 29 (404). С. 46.
4. Попов Ю. Б. Обеспечение ЛПУ инновационным кардиологическим оборудованием в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения». // Главный врач Юга России. 2020. № 2 (72). С. 13.

Для цитирования: Попов Ю. Б. Обоснование необходимости использования дистанционных методов контроля ЭКГ при борьбе с коронавирусной инфекцией. Медицинский алфавит. 2020; (28): 61–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-61-62>

For citation: Popov Yu. B. Rationale for need to use remote methods of ECG control during COVID 19 pandemic. Medical alphabet. 2020; (28): 61–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-61-62>



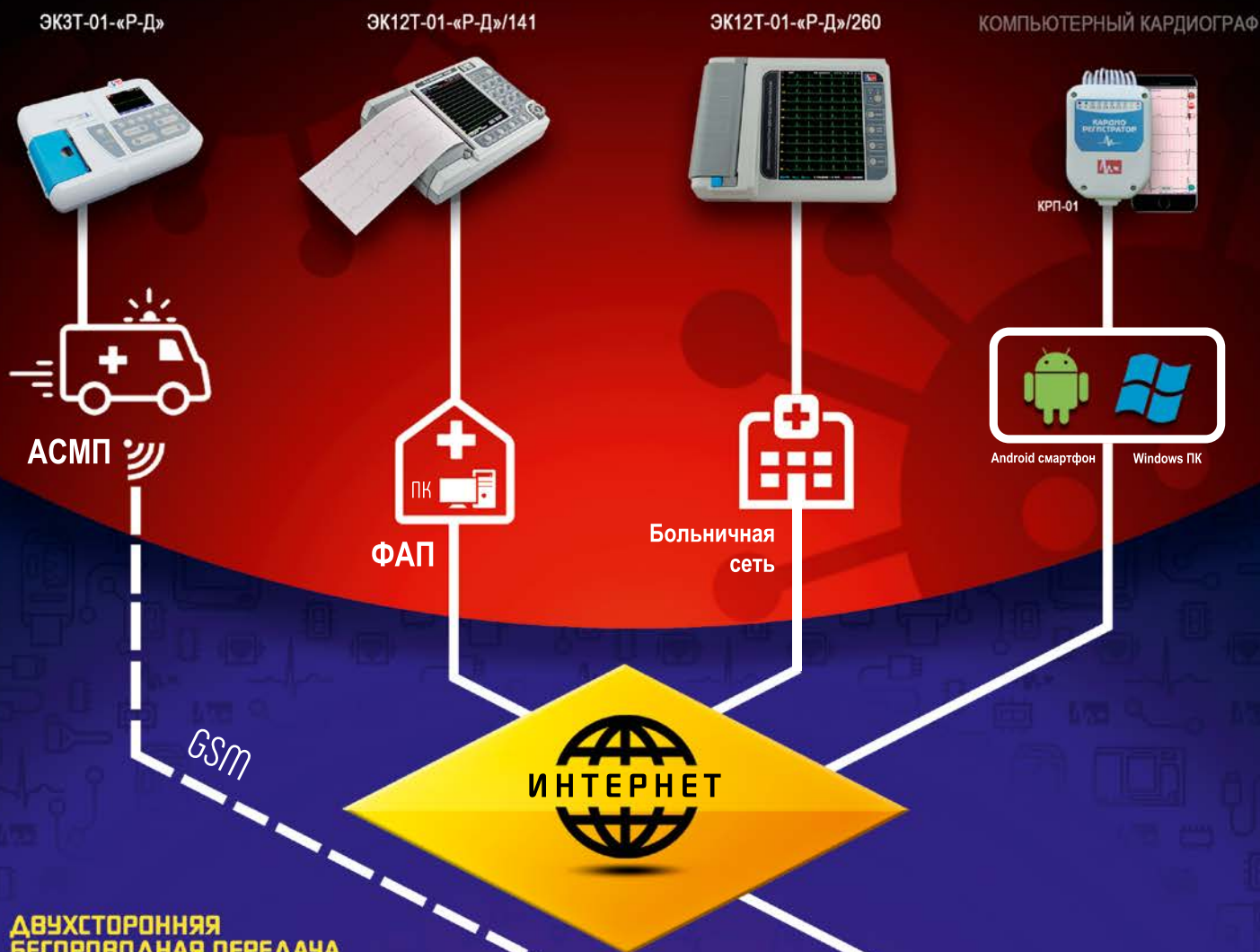
21-Й КОНГРЕСС
Российского общества холтеровского мониторирования
и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)
13-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
"Клиническая электрокардиология"
VI-я Всероссийская конференция
детских кардиологов ФМБА России
12-13 октября 2020 года



ONLINE

2020.rohmine.org

ЗАРАЖЕННАЯ ЗОНА



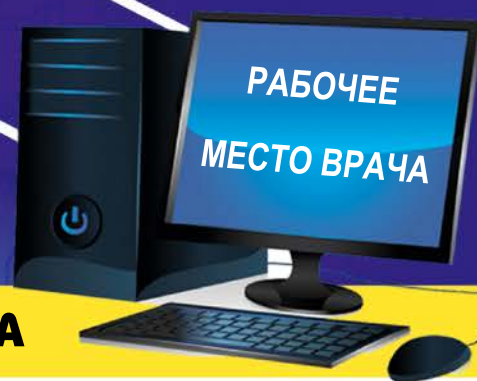
ДВУХСТОРОННЯЯ БЕСПРОВОДНАЯ ПЕРЕДАЧА

- фельдшерско-акушерские пункты - центральные районные больницы;
- медсанчасти предприятий - лечебно-профилактические учреждения;
- врачи или фельдшеры скорой медицинской помощи
- станции скорой медицинской помощи;
- внутрибольничное наблюдение и консультации;
- консультации на уровне регионов и ведущих специалистов России.

ДИСТАНЦИОННЫЕ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА

ЧИСТАЯ ЗОНА



МОНИТОР
ИННОВАЦИИ И ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ С 1992

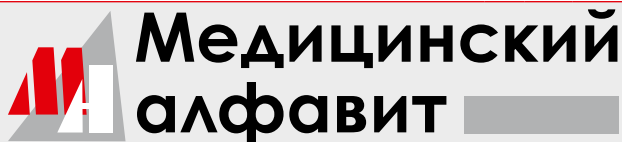
vs

COVID-19

БЛАНК-ЗАКАЗ

Подписка на журнал

2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
- ☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) 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) Рс № 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.



Полноценное парентеральное питание

Парентеральное питание считается полноценным только при обеспечении пациента всеми необходимыми¹:

макронутриентами
(белки, жиры и углеводы)

фармаконутриентами
(глутамин и омега-3 жирные кислоты)

микронутриентами
(витамины и микроэлементы)



СМОФКабивен®

Аминокислоты
Липиды
Рыбий жир
Глюкоза



Дипептивен

Глутамин



Аггамель Н

Комплекс микроэлементов

Виталипид Н взрослый и детский

Комплекс жирорастворимых витаминов

Солувит Н

Комплекс водорастворимых витаминов

СМОФКабивен® центральный и периферический. Показания для применения: парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано. Противопоказания для применения: известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или к любому вспомогательному компоненту препарата; выраженная гипертриглицеридемия; выраженная печеночная недостаточность; выраженные нарушения свертывания крови; врожденные нарушения метаболизма; аминокислот; тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемофильтрации; острая фаза шока; неконтролируемая гипергликемия; патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов; общие противопоказания к инфузионной терапии; острый отек легких; гипергидратация; декомпенсированная сердечная недостаточность и гипотоническая дегидратация; геморрагический синдром/синдром активации макрофагов; нестабильные состояния (напр., постравматическое состояние, некомпенсированный сахарный диабет, инфаркт миокарда в острой стадии, декомпенсированный метаболический ацидоз, септический шок и гиперосмолярная кома). **Дипептивен.** Показания для применения: применяется у взрослых и детей в рамках полного или смешанного парентерального питания для возмещения глутамина при повышенном его потреблении: гиперметаболическом или гиперкатаболическом состоянии обмена веществ (на фоне множественных травм, ожогов, тяжелых хирургических вмешательств, сепсиса, тяжелых воспалительных процессов, иммунодефицита, злокачественных новообразований). Противопоказания

для применения: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, тяжелый метаболический ацидоз, а также непереносимость одного из компонентов препарата. **Виталипид Н взрослый и детский.** Показания для применения: Виталипид Н взрослый показан взрослым пациентам и детям старше 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах A, D2, E, K1 при парентеральном питании. Виталипид Н детский используется у новорожденных и детей до 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах A, D2, E, K1 при парентеральном питании. Противопоказания для применения: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; заболевания, протекающие с нарушением обмена жиров, такие как почечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, панкреатит, нарушение функции печени, гипотиреоз (если отмечается гипертриглицеридемия) и тяжелый сепсис. У таких больных в случае использования Виталипида необходимо тщательно контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови. Повышенная чувствительность к протеинам сои и яич. **Аггамель Н.** Показания для применения: в качестве добавки, обеспечивающей базальную или умеренно повышенную потребность в микроэлементах у пациентов при частичном и полном парентеральном питании. Противопоказания для применения: полная обструкция желчных путей, гиперчувствительность, дети с массой тела менее 15 кг. **Солувит Н.** Показания для применения: применяется как составная часть полного парентерального питания для удовлетворения суточной потребности в водорастворимых витаминах у детей и взрослых. Противопоказания для применения: гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата в анамнезе.

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):387-400.

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанного в материале Продукции Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, г. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com, www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

PNN-2020-JUN-98 10.06.2020

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