

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

21 (358) 2018



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА

том № 2



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

СЕРМИОН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ НИЦЕРГОЛИН



Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией¹⁻⁶

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН (НИЦЕРГОЛИН) 30 мг таб.¹

СЕРМИОН® (ницерголин): Ницерголин – производное эргolina, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. На фоне применения препарата увеличивается активность норadrenergической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдается стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина в дозах до 60 мг – линейная, не меняется от возраста пациента. **ПОКАЗАНИЯ:** Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции, при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания. **ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:** таблетки 30 мг: внутрь, заливая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. При сосудистой деменции рекомендованная суточная доза составляет 30 – 60 мг в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. На когнитивные нарушения препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Частые – ощущение дискомфорта в животе. Нечастые – психоomotorное возбуждение, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головокружение, головная боль, снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, «приливы» крови к коже лица, диарея, запор, тошнота, диспепсические явления, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови (этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии). Частота неизвестна – ощущение жара, кожные высыпания, аллергические реакции в виде кожного зуда и сыпи. Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT_{2B} рецепторам серотонина. Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Симптомы: переходящее выраженное снижение АД. Специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровообращения головного мозга и сердца рекомендуется введение симптоматических средств под постоянным контролем АД. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в терапевтических дозах Сермион® при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в большей степени диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион, одобрена МЗ РФ П N012181/01-170518.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион, одобрена МЗ РФ П N011253/01-170518.
3. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoariosis. European journal of neurology. 1999;6(3):313-22.
4. Asai S, et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 383, № 3. P. 267–274.
5. Caraci F, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity // Brain Res. 2005. Vol. 1047, № 1. P. 30–37.
6. Mizuno T, et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes // Brain Res. 2005. Vol. 1066, № 1. P. 78–85.

* Исследование проведено на животных



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
www.pfizerprofi.ru

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН (НИЦЕРГОЛИН) 5 и 10 мг таб.²

СЕРМИОН® (ницерголин): таблетки по 5 и 10 мг. Альфа-адреноблокатор. Ницерголин – производное эргolina, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге. **ПОКАЗАНИЯ:** Острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока). Острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга), в том числе транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция (применяются таблетки по 30 мг) и головная боль, вызванная вазоспазмом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Гиперурикемия или подагра в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм или выведение мочевой кислоты. **ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:** Ницерголин применяется внутрь по 5-10 мг 3 раза в сутки, через равные интервалы времени, длительно. При нарушениях периферического кровообращения ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). При хронических нарушениях мозгового кровообращения, сосудистых когнитивных нарушениях, постинсультных состояниях ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день. Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно, и курс лечения должен быть не менее 3 месяцев. При сосудистой деменции показано применение внутрь таблеток дозировкой 30 мг 2 раза в сутки (при этом каждые 6 месяцев рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения терапии). Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин > 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Выраженное снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, головокружение, спутанность сознания, головная боль, диспепсические явления, ощущение дискомфорта в животе, диарея, запор, тошнота, кожные высыпания, ощущение жара, сонливость или бессонница. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, причем этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** В терапевтических дозах Сермион®, как правило, не влияет на АД, однако у больных артериальной гипертензией он может вызвать его постепенное снижение. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, под наблюдением врача.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами: несмотря на то, что Сермион® улучшает реакцию и концентрацию внимания, его воздействие на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой специально не изучалось. В любом случае следует соблюдать осторожность, учитывая характер основного заболевания.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: П N011253/01

Современная поликлиника. Том №2

Медицинский алфавит №21 (358) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции: 1129515, г. Москва, а/я 94

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Главный редактор серии «Современная поликлиника»
журнала «Медицинский алфавит» Н.В. Орлова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал («М») обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 27 августа 2018 года.

Содержание

- 6 Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет**
И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, О.А. Громова, Н.К. Тетруашвили, В.М. Коденцова, С.И. Малявская, Т.Р. Гришина, А.Г. Калачева, Е.В. Мозговая, И.Н. Захарова, А.Н. Галустян, В.А. Семенов, А.Н. Громов, А.В. Лебедев, Н.В. Керимкулова, Н.П. Лапочкина, Н.В. Никифорова, О.А. Назаренко, Т.Е. Богачева, Л.Э. Федотова, И.В. Гоголева, Н.Ю. Жидоморов, Д.Е. Фролова, А.Н. Рубашкина, А.Г. Назаренко, В.Н. Серов
- 20 Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. Возможности коррекции ницерголином (Сермионом)**
О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш, Т.В. Куприянова
- 29 Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций**
Н.В. Орлова, Т.Г. Суранова
- 35 Милдронат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний**
С.Н. Пузин, О.Т. Богова, С.С. Пузин
- 39 Анализ скрининга артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы**
Н.В. Орлова, Я.Г. Спирыкина, И.А. Аляутдинова, О.Е. Морун, Н.А. Плотникова, С.В. Горайнова, С.А. Сапожников, В.И. Лунев
- 46 Применение ацетилсалициловой кислоты в клинической практике**
А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, Л.В. Жуколенко, Т.В. Федорова, Е.Г. Лобанова
- 52 Исследование ассоциации полиморфного маркера (+1267A>G) с риском развития артериальной гипертензии у пациентов с длительным стрессом**
Л.В. Ганковская, И.И. Чукаева, О.А. Понасенко, Н.А. Плотникова, Н.В. Орлова, О.А. Свитич, Я.Г. Спирыкина, Л.А. Хачатрян
- 56 Перспективы использования флуоресцентных медицинских технологий в диагностике воспалительных заболеваний в оториноларингологии**
А.Б. Тимурзиева, Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин, В.И. Кукушкин
- 62 Подписка**

Contents

- 6 Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18–45 years**
I. Yu. Torshin, O. A. Limanova, O. A. Gromova, N. K. Tetruashvili, V. M. Kodentsova, S. I. Malyavskaya, T. R. Grishina, A. G. Kalachyova, E. V. Mozgovaya, I. N. Zakharova, A. N. Galustyan, V. A. Semyonov, A. N. Gromov, A. V. Lebedev, N. V. Kerimkulova, N. P. Lapochkina, N. V. Nikiforova, O. A. Nazarenko, T. E. Bogachyova, L. E. Fedotova, I. V. Gogoleva, N. Yu. Zhidomarov, D. E. Frolova, A. N. Rubashkina, A. G. Nazarenko, V. N. Serov
- 20 Cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. Possibilities of its correction with nicergoline (Sermion)**
O. A. Trubnikova, T. V. Kupriyanova, O. L. Barbarash
- 29 A modern approach to the treatment and prevention of acute respiratory viral infections**
N. V. Orlova, T. G. Suranova
- 35 Mildronate in treatment of cardiovascular diseases**
S. N. Puzin, O. T. Bogova, S. S. Puzin
- 39 Analysis of arterial hypertension screening and risk factors for its development among population of Moscow**
N. V. Orlova, Ya. G. Spiryakina, I. A. Alyautdinova, O. E. Morunov, N. A. Plotnikova, S. V. Goryainova, S. A. Sapozhnikov, V. I. Lunev
- 46 Use of acetylsalicylic acid in clinical practice**
A. G. Evdokimova, E. V. Kovalenko, V. V. Evdokimov, L. V. Zhukolenko, T. V. Fedorova, E. G. Lobanova
- 52 Study of polymorphous marker's (+1267A>G) association with risk of hypertension in patients with long-term stress**
L. V. Gankovskaya, I. I. Chukaeva, O. A. Ponasenko, N. A. Plotnikova, N. V. Orlova, O. A. Svitich, Ya. G. Spiryakina, L. A. Khachatryan
- 56 Perspectives of using fluorescent medical technologies in inflammatory ENT-diseases diagnosis**
A. B. Timurzieva, G. N. Nikiforova, V. M. Svistushkin, V. I. Kukushkin
- 62 Subscription**

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Современная поликлиника»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», гл. терапевт ЮВАО г. Москвы, врач высшей категории

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G. A., MD, DMSci, professor

Bodnya O. S., MD, PhD

Vizel A. A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O. V., MD, DMSci, professor

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Isakov V. A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I. M., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Mkrtyunyan A. M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G. N., MD, DMSci, professor

Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V. M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A. G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O. G., MD, DMSci, professor

Struk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. — 2016. — Том 1 (Современная поликлиника), № 8. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет

И. Ю. Торшин^{1,2}, О. А. Лиманова³, О. А. Громова^{1,3}, Н. К. Тетруашвили⁴, В. М. Коденцова⁵, С. И. Малявская², Т. Р. Гришина³, А. Г. Калачева³, Е. В. Мозговая⁶, И. Н. Захарова⁷, А. Н. Галустян⁸, В. А. Семенов⁹, А. Н. Громов¹, А. В. Лебедев², Н. В. Керимкулова³, Н. П. Лапочкина³, Н. В. Никифорова³, О. А. Назаренко³, Т. Е. Богачева³, Л. Э. Федотова³, И. В. Гоголева³, Н. Ю. Жидоморов³, Д. Е. Фролова³, А. Н. Рубашкина³, А. Г. Назаренко¹⁰, В. Н. Серов⁴

¹ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

⁵ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» РАН, г. Москва

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁹ФГБОУ ВО «Кемеровский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Кемерово

¹⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18–45 years

I. Yu. Torshin, O. A. Limanova, O. A. Gromova, N. K. Tetruashvili, V. M. Kodentsova, S. I. Malyavskaya, T. R. Grishina, A. G. Kalachyova, E. V. Mozgovaya, I. N. Zakharova, A. N. Galustyan, V. A. Semyonov, A. N. Gromov, A. V. Lebedev, N. V. Kerimkulova, N. P. Lapochkina, N. V. Nikiforova, O. A. Nazarenko, T. E. Bogachyova, L. E. Fedotova, I. V. Gogoleva, N. Yu. Zhidomarov, D. E. Frolova, A. N. Rubashkina, A. G. Nazarenko, V. N. Serov

Federal Research Centre 'Informatics and Management', Moscow; Northern State Medical University, Arkhangelsk; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow; Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; Russia; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; St. Petersburg State Pediatric University, St. Petersburg; Kemerovo State Medical University, Kemerovo; National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko, Moscow; Russia

Резюме

Представлены результаты анализа выборки женщин репродуктивного возраста 18–45 лет ($n = 649$) из базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов). Проведено сравнение подгрупп обследованных в возрасте 18–29 ($n = 281$) и 30–45 лет ($n = 368$), установлены достоверные отличия по 296 из 4125 анализируемых показателей. Метрический анализ собранных данных указал на существование комплексных корреляций между риском патологии и уровнем физической подготовки, вредными привычками, нутриентной обеспеченностью, показателями биохимии крови и приемом витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Кластерный анализ показал, что недостаточная обеспеченность женщин 30–45 лет витаминами A, B₁, B₂, PP, B₆, B₉, B₁₂, C, K, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с патологиями, характеризующимися хроническим воспалением: артритом ($P = 0,0508$), бронхитом или пневмонией ($P = 0,0395$), бронхиальной астмой ($P = 0,0473$). Низкая обеспеченность микронутриентами была также ассоциирована со снижением иммунитета (повышенная резистентность патогенной флоры к антибиотикам; $P = 0,0164$), артериальной гипертензией ($P = 0,0321$), миопией ($P = 0,0329$), тромбозом вен нижних конечностей ($P = 0,0243$). 70 % обследованных женщин 30–45 лет испытывают усталость в конце рабочего дня, что ассоциировано с наличием различных микронутриентных дефицитов ($p = 0,0148$). Поэтому дотации микронутриентов в составе ВМК не только являются важным резервом профилактики перечисленных заболеваний, но и позволяют существенно улучшать самочувствие пациенток.

Ключевые слова: репродукция, нутрициология, микронутриенты, Супрадин, интеллектуальный анализ данных.

Summary

The results of the analysis of the sample of women of age of 18–45 years ($n = 649$) from the IMBD database (Database of the Institute of trace elements) is presented. A comparison of subgroups of women 18–29 ($n = 281$) and 30–45 years old ($n = 368$) showed significant differences in 296 of 4125 analyzed indicators. Metric analysis of the collected data indicated the existence of complex correlations between risk of disease and the level of physical fitness, bad habits, nutrient security, indicators of blood biochemistry and reception of vitamin-mineral complex (VMC). Cluster analysis showed that the inadequate supply of women 30–45 years old in vitamins A, B₁, B₂, PP, B₆, B₉, B₁₂, C, K, beta-carotene, calcium, iron, zinc and selenium significantly associated with pathologies characterized by chronic inflammation: arthritis ($P = 0.0508$), bronchitis or pneumonia ($P = 0.0395$), bronchial asthma ($P = 0.0473$). Low supply of micronutrients was also associated with decreased immunity (increased resistance of pathogens to antibiotics, $P = 0.0164$), hypertension ($P = 0.0321$), myopia ($P = 0.0329$), thrombophlebitis of the lower limbs ($p = 0.0243$). Note that 70 % of the examined women 30–45 years complained of fatigue at the end of the day and that has also been associated with the presence of various micronutrient deficiencies ($p = 0.0148$). Therefore, micronutrient supplements within the VMC do not only represent an important reserve for the prevention of these diseases, but can also significantly improve the well-being of patients.

Key words: reproduction, nutritiology, micronutrients, Supradin, data mining.

Введение

В организме существует «метаболическая сеть витаминов», когда превращение поступившего с пищей витамина в свою физиологически или метаболически активную форму происходит при участии ферментов, активность которых зависит от обеспеченности другими витаминами. Так «вторичный эндогенный или сопутствующий, дефицит других витаминов группы В» может возникнуть при недостатке витамина В₂. Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных как кальцемических (по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета), так и некальцемических (внескелетных) функций является достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Так, дефицит витаминов С, В₆, В₂, Е, фолатов вызывает функциональную недостаточность витамина D, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы. Вследствие вышеуказанных причин и возникают последствия мультимикронутриентной недостаточности, которые представляют собой разветвленную так называемую сеть причинности условий, вызывающих возникновение тех или иных заболеваний.

Сохранение соматического здоровья и репродуктивного потенциала женщин детородного возраста (18–45 лет) в существенной мере зависит от обеспеченности различными микронутриентами [1–3]. Поддерживая процессы метаболизма, роста, дифференциацию клеток, нейропротекцию [4] и детоксикацию, адекватные дотации витаминов и микроэлементов [5] обеспечивают: 1) репродуктивное и соматическое здоровье женщины, 2) профилактику врожденных пороков плода [6] и 3) нормальное соматическое и нервнопсихическое развитие детей [7, 8].

Необходимость дотаций микронутриентов в виде витаминно-минеральных комплексов (ВМК) женщинам репродуктивного возраста обусловлена в первую очередь низким нутритивным качеством диеты (т.н. голодание посреди изобилия). Важно подчеркнуть, что данное утверждение относится отнюдь не только к России или к развивающимся странам. И в Западной Европе, и в США, Канаде потребление почти всех витаминов не достигает минимально рекомендуемых норм суточного потребления.

Например, крупномасштабное сравнительное исследование оценок потребления витаминов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в крови показало, что среднее потребление отдельных витаминов женщинами репродуктивного возраста в Западной Европе не всегда достигает даже минимально рекомендуемых норм суточного потребления. Обеспеченность россиянок витаминами и другими микронутриентами еще ниже. По сравнению с жительницами Западной Европы у россиянок установлены выраженные дефициты ряда микронутриентов: прежде всего фолатов, селена, магния, кальция и цинка [9–11]. Именно поэтому дотации микронутриентов в составе ВМК способствуют снижению риска осложнений беременности и пороков развития плода [12].

Компенсация дефицитов микронутриентов посредством приема специальных ВМК имеет особое значение для женщин более позднего репродуктивного возраста

(30–45 лет). Действительно, по сравнению с женщинами более раннего репродуктивного возраста (18–29 лет), у женщин в 30–45 лет отмечается прогredientное снижение уровней репродуктивных гормонов, большая частота случаев ожирения, артериальной гипертонии и другой соматической патологии. Безусловно, эти факторы не только снижают работоспособность, но и способствуют нарушениям репродуктивной функции.

В настоящей работе представлены результаты интеллектуального анализа данных двух подгрупп россиянок более раннего (n = 281, 18–29 лет) и более позднего репродуктивного возраста (n = 368, 30–45 лет). Особое внимание уделяется анализу взаимосвязей между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием соматического здоровья. Результаты настоящей работы основаны на анализе ИМБД (база данных Института микроэлементов) — базы данных (БД) разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Международного института микроэлементов при ЮНЕСКО. Для анализа комплексных взаимодействий нескольких тысяч показателей состояния обследованных женщин были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, разрабатываемые в научной школе академика РАН Ю. И. Журавлева [3, 8, 9, 13, 14], и прежде всего метрический подход к анализу данных [15]. Обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимодействий показателей в больших массивах разнородных признаков описаний.

Материалы и методы

База данных

ИМБД (база данных Института микроэлементов) — база данных Московского сотрудничающего центра Международного института микроэлементов ЮНЕСКО. ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных за последние 15 лет в рамках различных исследовательских программ. Для каждого пациента в ИМБД вводятся демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы (оцениваемое клинически, по ЭКГ и кардиоинтервалографии), результаты тестирования на беговой дорожке, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака детьми и (или) родителями, стандартный и биохимический анализы крови (в т.ч. глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), уровни макро и микроэлементов в крови и (или) в волосах, медицинский анамнез (в т.ч. эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), коморбидные диагнозы, прием фармакологических препаратов, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты. В ходе проведения настоящего исследования из ИМБД были выбраны данные для 649 женщин 18–45 лет, для которых было доступно максимально возможное количество измеренных показателей состояния здоровья и микронутриентной обеспеченности

(суммарно 4 125 показателей). Большинство обследованных проживали в городах Центрального и Северо-Западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома, Кемерово).

Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализов. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и теста Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [15].

Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний пациентов

Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если..., то...» и других, т.е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37 °С» — «температура ниже 37 °С», «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» — «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 130 г/л, у мужчин, возраст более 70 лет»). Поэтому при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений численных показателей на интервалы информативных значений (т.н. *факторизация*).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором *описаний*: клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть T — исходная таблица данных описаний n пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из m признаков о состоянии конкретного пациента; $r_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$ — λ -й вектор размерности факторизации, $\lambda = 1 \dots A$ и X_λ — λ -я факторизованная таблица бинарных описаний. *Факторизирующей функцией* φ_λ назовем отображение $\varphi(r_\lambda) : X_\lambda = \varphi(r_\lambda, T)$. Определим операцию конкатенации матриц описаний $\langle X_1 \cup X_2 \rangle$ как теоретико-множественное объединение столбцов матриц X_1 и X_2 . Тогда $X = \bigcup X_\lambda = \{x_{ij}\}$ — таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным $\{r_\lambda\}$, в которой x_{ij} — значение i -го элементарного бинарного описания j -го пациента.

Бинарные признаки в X соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора r_λ задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений функция $\varphi(r_\lambda)$ определяется как композиция элементарных фак-

торизирующих функций $\varphi(r_\lambda) = \prod_{k=1}^m \varphi_\lambda(r_k)$, причем каждая из элементарных функций $\varphi_\lambda(r_k)$ построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений k -го признака таблицы T при заданном числе информативных интервалов (т.е. r_k). В настоящей работе r_k вычислялось автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования

Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами «множественного тестирования» (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции *метрики* (в математике метрика — функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе ρ -сетей, выбор вершин ρ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть X — таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из N признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ — множество, состоящее из N точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X . *Метрическим сгущением* называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работе [15–20] теоретические результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или т.н. алгоритмов кластеризации), которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым, причем с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении σ -изоморфизма, для каждой i -й точки ρ -конфигурации α вычисляются i -спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$, их непрерывные представления $\{F_i(r) = \gamma_i^s(r)\}$ и профили обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. i -спектром называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка $\gamma_i = ((\rho_{ijr} | \hat{O}_i(\alpha, \rho_{ijr}) | N), \rho_{ij1} \leq \rho_{ij2} \leq \dots \leq \rho_{ijN})$, где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha | \rho_{ij} \leq r\}$ — замкнутая сферическая x -окрестность i -й точки в α .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество $\tilde{S}_j$ множество множеств S_{ik} , в которые входит j -я точка α , $\tilde{S}_j = \{S_{ik} | j \in S_{ik}\}$.

Множества S_{ik} определяются как $S_{ik} = \{s_{ikm} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1 \dots n_{ik}, j = 1 \dots N\}$, где $n_{ik} = |S_{ik}|$, а множества $\{\pi_{ik}\}$ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности $\eta_i(r)$ на i -й оси. Множества $\pi_{ik} = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, k_{i,min}) \dots rb(r_k, k_{i,min})] | rk \in k_{i,max}, k = 1 \dots |k_{i,max}|$ вычисляются с использованием функции выделения элемента множества k , ближайшего к r слева, $lb(rk) = a \in k, a < r | \forall b \in k, b < r : r - b > r - a$, функции выделения элемента множества k , ближайшего к r справа, $rb(r, k) = a \in k, a > r | \forall b \in k, b > r : b - r > a - r$. Множества $k_{i,min}$ и $k_{i,max}$ вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$, $k_{i,min} = \{r \in R | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$, а множество координат всех максимумов обобщенной плотности — как $k_{i,max} = \{r \in R | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$.

На третьем шаге на основании множества $\{\tilde{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{x_j = |\tilde{S}_j| / N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -ая точка входит в пики плотности (и, потенциально, входит в сгущение). Строится упорядоченное множество $\hat{X}_\alpha$, в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $| \tilde{S}_j | / N$. Одновременно для каждой точки в списке $\hat{X}_\alpha$ определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно, $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно, возможно вычислить значения $B_\alpha = \{1/N \sum \lambda_i(j), i = 1 \dots N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -й точки в максимум обобщенной плотности i -й оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in k_{i,max} | \sigma(r - \rho_{ij}) < 1)$ и провести упорядочение точек и зерен по списку $\hat{X}_\alpha$. Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений [21, 22] точек α и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ) -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [9, 13, 15–17, 21].

Построение метрических карт. Как было указано выше, карта метрической конфигурации или метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы D расстояний точек ρ -сети то остальных точек X . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (X, ρ) , описанная матрицей D , проектируется в декартово пространство R^n размерности n .

Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ -сети, и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

Результаты

Изученная выборка женщин 18–45 лет ($n = 649$) разделена на две подгруппы: более раннего ($n = 281$, 18–29 лет) и более позднего репродуктивного возраста ($n = 368$, 30–45 лет). В результате сравнения значений показателей подгрупп женщин 18–29 лет и 30–45 лет были установлены достоверные отличия для 296 из 4125 анализируемых показателей (табл. 1), в т. ч. многочисленные показатели микронутриентной обеспеченности (см. далее).

Приведенные в табл. 1 отличия между подгруппами женщин 18–29 и 30–45 лет позволяют сформулировать характерные клинико-лабораторные особенности обеих подгрупп. Так, обследованные в подгруппе 30–45 лет ($n = 368$) характеризовались достоверно большей частотой встречаемости усталости в конце рабочего дня (70 %, подгруппа 18–29 лет — 42 %; $P = 0,0148$), более низким уровнем физической подготовки ($P = 0,0018$), более высокими значениями ИМТ ($P = 0,001242$), систолического ($P = 9 \times 10^{-19}$) и диастолического ($P = 4,12 \times 10^{-32}$) артериального давления (АД) (заметим, на фоне большей приверженности к курению — $15,16 \pm 8,55$ сигареты сутки, 18–29 лет — $11,36 \pm 8,60$ сигареты в сутки; $P = 0,000698$).

Женщины 30–45 лет чаще предъявляли жалобы, что даже уборка жилья вызывает заметную усталость ($P = 0,047209$), жалобы на нарушения тонкой моторики при шитье, работе с компьютером и др. ($P = 0,017868$) и характеризовались большей частотой одышки при физической нагрузке ($P = 2,82 \times 10^{-8}$). Среди женщин 30–45 лет чаще встречались артериальная гипертензия ($P = 0,000568$), хронический бронхит ($P = 0,01077$) тромбофлебит вен нижних конечностей ($P = 0,02265$), артрит ($P = 0,00085$), эндометриоз ($P = 0,040252$), резистентность *S. aureus* к ципрофлоксацину и другим антибиотикам ($P = 0,05534$), снижение слуха ($P = 0,05412$) и патологии печени ($P = 0,016884$).

У женщин 30–45 лет большей встречаемости патологий печени ($P = 0,016884$) соответствовали достоверно повышенные уровни билирубина ($P = 0,002226$), холестерина ($P = 0,00057$), мочевой кислоты ($P = 0,002078$), глюкозы ($P = 0,000122$), гликированного гемоглобина ($P = 4,08 \times 10^{-6}$), печеночных ферментов АСТ ($P = 0,007906$), ГГТ ($P = 3,47 \times 10^{-6}$). Кроме того, подгруппе обследованных в возрасте 30–45 лет соответствовали достоверно более высокие уровни токсичных кадмия ($P = 0,000274$), свинца ($P = 4,18 \times 10^{-14}$) и ртути ($P = 0,000104$) в крови и в моче. Выраженные дефициты фолатов ($P = 0,003183$) и витамина D в форме 25(OH)D ($P = 0,002629$) у женщин 30–45 лет сопровождалась повышенными уровнями гомоцистеина ($P = 5,98 \times 10^{-12}$), сниженными уровнями лейкоцитов и гормонов щитовидной железы Т3 ($P = 0,002868$), Т4 ($P = 0,010566$).

Детальное описание каждого из 296 установленных различий между подгруппами женщин 18–29 и 30–45 лет в рамках настоящей статьи не представляется возможным. Поэтому для получения общей картины сложных взаимодействий исследованных показателей с состоянием здоровья обследованных и обеспеченностью микронутри-

Таблица 1
Избранные показатели, значения которых достоверно отличались между подгруппами женщин 18–29 и 30–45 лет

Показатель	Подгруппа 18–29 лет	m	Подгруппа 30–45 лет	m	P
Усталость в конце рабочего дня	42%	–	70%	–	0,0148
ИМТ, кг/м ²	26,60	6,32	28,02	7,07	0,001242
ЧСС, уд./мин.	79,02	13,53	73,95	11,48	$1,35 \times 10^{-9}$
САД, мм рт. ст.	108,03	10,17	115,99	14,11	9×10^{-19}
ДАД, мм рт. ст.	64,16	11,28	73,12	10,17	$4,12 \times 10^{-32}$
Потребление пищи, ккал	2082,31	816,58	1906,54	691,77	0,000295
Физическая подготовка (1...3 балла)	2,678	1,75	2,20	1,64	0,001807
Велосипед, мин. в день	42,90	50,73	32,78	22,60	0,013645
Регулярная зарядка	31%	–	25%	–	0,034810
Уборка жилья, усталость	50%	–	73%	–	0,047209
Тонкая моторика, затруднения	19%	–	41%	–	0,017868
Одышка	50%	–	98%	–	$2,82 \times 10^{-8}$
Артериальная гипертензия	7%	–	17,2%	–	0,000568
Тромбофлебит вен нижних конечностей (боли ниже колена)	16%	–	25,5%	–	0,022650
Прием алкоголя	44%	–	65%	–	0,000259
Избыток ушной серы	3%	–	8,2%	–	0,017188
Слуховой порог, дБ	10,55	10,27	12,22	10,14	0,054120
Артрит	6%	–	15%	–	0,000850
Хронический бронхит	3,5%	–	8,5%	–	0,010770
Патологии печени	0,8%	–	3,2%	–	0,016884
Эндометриоз	6%	–	11%	–	0,040252
Алкогольное опьянение, раз в год	3,27	2,97	1,19	3,26	0,001035
Курение, шт. в сутки	11,36	8,60	15,16	8,55	0,000698
АСТ, Ед/л	20,30	7,38	21,76	9,37	0,007906
Холестерин общ., мм	5,03	1,21	5,27	1,01	0,000570
ГГТ, Ед/л	16,46	17,35	22,43	19,96	$3,47 \times 10^{-6}$
Глюкоза, сыв., мм	4,63	1,13	4,84	0,58	0,000122
Глик. гемоглобин, %	5,11	0,56	5,26	0,39	$4,08 \times 10^{-6}$
Билирубин общ.	10,93	3,60	11,59	3,17	0,002226
Мочевая кислота, мкм	254,44	63,93	267,48	66,24	0,002078
S. aureus, резистент. ципрофлоксацин	5,6%	–	25%	–	0,055340
Кадмий, мкг/л	0,50	0,55	0,64	0,63	0,000274
Свинец, мкг/дл	0,90	0,55	1,42	1,16	$4,18 \times 10^{-14}$
Ртуть общ., мкг/л	1,18	1,62	1,74	2,36	0,000104
Кадмий, моча, нг/мл	0,28	0,28	0,41	0,34	0,000330
Гомоцистеин, мкм	6,06	2,07	7,61	3,79	$5,98 \times 10^{-12}$
Фолат, сыв., нмоль/л	34,29	17,57	31,13	16,15	0,0031830
25(OH)D, нг/мл	27,13	10,22	25,21	9,60	0,002629
Лейкоциты, 1000 кл./мкл	8,24	2,42	7,61	2,37	$6,04 \times 10^{-5}$
Лимфоциты, %	26,90	8,03	28,89	7,23	$7,23 \times 10^{-5}$
Общ. Т3	127,99	31,94	115,58	35,60	0,002868
Общ. Т4	8,99	1,97	8,38	2,08	0,010566

Примечание: для каждого показателя приведено среднее значение (в случае числовых показателей) или процент встречаемости соответствующего признака (в случае категориальных показателей). m — стандартное отклонение для числовых показателей; P — достоверность различий.

ентами были применены методы метрического анализа данных, т. к. данные настоящего исследования отличаются высокой сложностью.

Так, в ходе исследования для каждой из пациенток были собраны значения более чем 4 тысяч показателей состояния здоровья. После сравнительного анализа подгрупп женщин 18–29 и 30–45 лет только 296 показателей достоверно отличались между группами и были

достоверно ассоциированы с обеспеченностью различными микронутриентами. Этим 296 показателям соответствуют $296 \times 295/2 = 43\,660$ парных взаимодействий. Для адекватного проведения анализа всего массива этих парных взаимодействий и был использован метрический подход к интеллектуальному анализу биомедицинских данных — метод метрических сгущений и метод метрических карт.



Рисунок 2. Установленная схема взаимодействий между кластерами на метрической карте настоящего исследования, построенной по данным обследования подгруппы женщин 30–45 лет.

Таблица 2

Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями фолатов в сыворотке крови, нмоль/л

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
Концентрации достоверно ниже			
<i>S. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,00342	1 — 25 2 — 75	1 — 9,06 ± 4,64 2 — 30,94 ± 15,30
Дерматит, экзема	0,00803	1 — 65 2 — 35	1 — 28,00 ± 10,06 2 — 36,36 ± 15,75
Патологии легких	0,02276	1 — 52 2 — 48	1 — 29,14 ± 12,98 2 — 27,30 ± 15,09
Подтекание мочи	0,05920	1 — 23 2 — 77	1 — 28,35 ± 12,50 2 — 31,69 ± 16,00
Концентрации достоверно выше			
Грудное вскармливание детей	0,00006	1 — 70 2 — 30	1 — 31,60 ± 13,05 2 — 26,07 ± 15,46
Регулярная зарядка	0,03690	1 — 27 2 — 73	1 — 32,83 ± 12,47 2 — 9,50 ± 17,25
Умеренная физическая активность более 1 раза в месяц	0,05310	1 — 53 2 — 47	1 — 32,27 ± 15,89 2 — 29,40 ± 15,11

Примечание: показатели упорядочены в соответствии со значениями P. Обозначения: 1 — да, 2 — нет.

Взаимосвязи биохимических показателей микронутриентной обеспеченности с патологиями и другими показателями здоровья женщин 30–45 лет

Мы рассмотрим ассоциации различных факторов показателей здоровья, обследованных с уровнями фолатов, синергидного фолатам витамина B_{12} и витамина D в крови. Отметим, что в последующих таблицах представлены ассоциации уровней рассматриваемых витаминов с 296 показателями, представленными на метрической карте настоящего исследования (рис. 1, 2). Ассоциации между уровнями витаминов и всеми собранными 4 125 показателями состояния обследованных выходят за рамки настоящей статьи.

Более низкие уровни фолатов в сыворотке крови (табл. 2) были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам ($P = 0,00342$), наличием у обследованных дерматита или экземы ($P = 0,00803$), патологий легких

Таблица 3
Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями витамина B_{12} сыв., пмоль/л

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
Избыточный вес	0,00058	1 — 33 2 — 67	1 — 319,0 ± 151,0 2 — 356,5 ± 197,4
Утомление на работе	0,00482	1 — 40 2 — 60	1 — 310,0 ± 136,0 2 — 375,7 ± 138,7
Избыток натрия при АГ	0,00590	1 — 61 2 — 39	1 — 285,0 ± 134,0 2 — 322,0 ± 115,0
Гиперхолестеринемия	0,00807	1 — 21 2 — 79	1 — 295,0 ± 140,9 2 — 357,0 ± 200,7
Подтекание мочи при физической активности	0,01621	1 — 45 2 — 55	1 — 328,0 ± 133,0 2 — 362,5 ± 221,6
Дерматит, экзема	0,01851	1 — 65 2 — 35	1 — 346,8 ± 179,5 2 — 394,8 ± 164,0
Грудное вскармливание детей	0,03800	1 — 70 2 — 30	1 — 347,7 ± 144,0 2 — 333,0 ± 229,0
Использование слухового аппарата	0,05327	1 — 50 2 — 50	1 — 179,6 ± 70,6 2 — 344,6 ± 168,4
Тромбофлебит нижних конечностей	0,06229	1 — 24 2 — 76	1 — 311,3 ± 137,0 2 — 338,4 ± 200,2

Примечание: показатели упорядочены по возрастанию значений P.

Таблица 4

Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями витамина D (25(OH)D) сыворотки крови, нг/мл

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
<i>S. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,0120	1 — 25 2 — 75	1 — 19,45 ± 7,95 2 — 29,28 ± 9,24
Избыток натрия при АГ	0,0128	1 — 61 2 — 39	1 — 22,20 ± 8,88 2 — 26,090 ± 8,028
Подтекание мочи	0,0428	1 — 23 2 — 77	1 — 21,92 ± 8,80 2 — 26,59 ± 9,38
Умеренная активность более 1 раза в месяц	0,0515	1 — 53 2 — 47	1 — 27,53 ± 9,83 2 — 21,30 ± 8,41
Патологии легких	0,0517	1 — 52 2 — 48	1 — 20,89 ± 7,45 2 — 26,02 ± 9,94

($P = 0,02276$) и подтекания мочи при физической нагрузке ($P = 0,0592$). Факторами, ассоциированными с повышением уровней фолатов, являлись грудное вскармливание детей в анамнезе ($P = 0,00006$), регулярная зарядка ($P = 0,0369$) и умеренная физическая активность несколько раз в месяц ($P = 0,0531$).

Сниженные уровни витамина B_{12} в сыворотке крови (табл. 3) были ассоциированы с избыточным весом обследуемых ($P = 0,00058$), утомлением на работе ($P = 0,00482$), избыточным потреблением натрия при АГ ($P = 0,0059$), гиперхолестеринемией ($P = 0,00807$), утечкой мочи при физической активности ($P = 0,01621$), дерматитом или экземой ($P = 0,01851$), использованием слухового аппарата ($P = 0,05327$) и наличием тромбофлебита вен нижних конечностей, проявляющимся болями ниже колена ($P = 0,06229$). Грудное вскармливание детей соответствовало более высоким уровням B_{12} в крови ($P = 0,038$).

Таблица 5
Патологические состояния в группе женщин 30–45 лет, достоверно ассоциированные со сниженным потреблением определенных микронутриентов.

Симптом / патология	n(МН)	Снижено потребление микронутриентов	P
Тромбофлебит вен нижних конечностей	15	A, β-каротин, B ₁ , B ₂ , PP, B ₆ , B ₉ , B ₁₂ , C, K, Ca, P, Fe, Zn, Se	0,0243
<i>S. aureus</i> , резистентная форма (эритромицин, ципрофлоксацин)	14	A, β-каротин, ликопин, B ₁ , PP, B ₆ , B ₉ , B ₁₂ , C, K, P, Fe, Zn, Se	0,0164
Артериальная гипертензия	7	A, β-каротин, B ₂ , B ₉ , C, K, Ca	0,0321
Астма, госпитализация (за 2 года)	7	PP, B ₉ , B ₁₂ , C, Ca, Fe, Zn	0,0397
Патологии легких	5	B ₂ , B ₉ , K, Ca, P	0,0395
Миопия	6	B ₂ , C, K, Ca, P, Zn	0,0329
Артрит	5	B ₁ , PP, B ₉ , Ca, P	0,0508
Астма	4	B ₆ , B ₉ , B ₁₂ , C	0,0473
Утомление в конце рабочего дня	4	Ca, P, Fe, Zn	0,0261

Примечание: потребление микронутриентов оценивалось по дневникам диеты и информации о потреблении обследуемыми тех или иных ВМК. n(МН) — число микронутриентов.

Таблица 6
Факторы, достоверно ассоциированные с повышением микронутриентной обеспеченности женщин 30–45 лет

Фактор	n(МН)	Микронутриенты	P
Лосось более 1 раза в месяц	9	β-каротин, B ₉ , B ₁₂ , C, K, Ca, P, Fe, Se	0,0218
Рыба более 1 раза в месяц	6	B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , Ca, P, Zn	0,0186
Умеренная активность более 1 раза в месяц	8	PP, B ₆ , B ₉ , B ₉ , C, K, Ca, P, Fe	0,0488
Беременность в анамнезе	7	A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₉ , Ca, P	0,0541
Грудное вскармливание детей	15	A, β-каротин, B ₁ , B ₂ , PP, B ₆ , B ₉ , B ₁₂ , C, K, Ca, P, Fe, Zn, Se	0,0225

Сниженные уровни витамина D (соответствующие, как правило, дефициту, т.е. 25(ОН)D менее 20 нг/мл, табл. 4) были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам (P = 0,01203), избытком натрия при АГ (P = 0,01285), подтеканием мочи (P = 0,0428), патологиями легких (бронхит, пневмония; P = 0,0517). Умеренная физическая активность (хотя бы несколько раз в месяц) соответствовала более высоким уровням обеспеченности витаминами (P = 0,0515). Как известно, уровни 25(ОН)D ниже 20 нг/мл также ассоциированы с провоспалительным профилем пациента [23–25], сниженным противоопухолевым иммунитетом [26], повышенной заболеваемостью папилломовирусной инфекцией [27] и в целом существенным ослаблением иммунитета [28]. Таким образом, у женщин 30–45 лет сниженным уровням каждого из рассмотренных витаминов соответствовал определенный набор патологических состояний.

Таблица 7
Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов ассоциированы с наличием у женщин 30–45 лет артериальной гипертензии

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	1 — 307,0 ± 254,5 2 — 376,0 ± 268,6 9 — 56,00 ± 31,04	0,01556
Бета-каротин, мкг/сут.	1 — 1465 ± 2045 2 — 2261 ± 4495 9 — 22,87 ± 9,96	0,02620
Витамин B ₂ , мг/сут.	1 — 1,703 ± 0,694 2 — 2,025 ± 0,915 9 — 0,7799 ± 0,4090	0,02519
Фолаты, мкг/сут.	1 — 319,0 ± 178,5 2 — 367,6 ± 188,2 9 — 138,70 ± 69,48	0,02310
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1 — 134,9 ± 107,1 2 — 165,0 ± 139,9 9 — 71,09 ± 39,90	0,04350
Фолат-экв., мкг/сут.	1 — 414 ± 239 2 — 484,0 ± 270,9 9 — 189,4 ± 97,8	0,05296
Витамин C, мг/сут.	1 — 60,48 ± 75,00 2 — 80,7 ± 93,5 9 — 1,8900 ± 0,9069	0,02115
Витамин K, мкг/сут.	1 — 70,7 ± 85,3 2 — 93,59 ± 86,50 9 — 17,28 ± 9,40	0,06818
Кальций, мг/сут.	1 — 617,0 ± 347,9 2 — 802,0 ± 475,7 9 — 204,3 ± 103,1	0,00278

Примечание: 1 — да, 2 — нет.

Взаимосвязи патологий с показателями суточного потребления различных микронутриентов у женщин 30–45 лет

Проведенный анализ взаимодействий кластеров I и II указал на некоторые патологические состояния, встречающиеся у женщин 30–45 лет, которые достоверно ассоциированы со сниженным потреблением многих микронутриентов (табл. 5): тромбофлебит (P = 0,0243), резистентность *S. aureus* (P = 0,0164), артериальная гипертензия (P = 0,0321), патологии легких (P = 0,0395), астма (P = 0,0473), миопия (P = 0,0329), артрит (P = 0,0508), утомление на работе (P = 0,0261).

Интересно отметить, что более высокому суточному потреблению микронутриентов (табл. 6) соответствовало более высокое потребление рыбы (P = 0,0186), умеренная физическая активность несколько раз в месяц (P = 0,0488), беременность (P = 0,0541) и грудное вскармливание детей (P = 0,0225). Очевидно, что все перечисленные факторы соответствуют стилю жизни, известному как здоровый образ жизни (который, помимо сбалансированной диеты, также включает регулярное употребление тех или иных ВМК).

Среди перечисленных в табл. 5 патологических состояний особо рассмотрим артериальную гипертензию (АГ), которая существенным образом снижает работоспособность у женщин среднего возраста и провоцирует сильную усталость к концу рабочего дня. АГ была достоверно ассоциирована с недостаточным потреблением витаминов A, B₂, B₉, C, K, β-каротина и кальция (табл. 7).

В табл. 8 оценки обеспеченности различными микронутриентами рассмотрены в контексте других показателей

Таблица 8
Ассоциации между наличием у женщин 30–45 лет артериальной гипертензии и обеспеченностью микронутриентами в контексте биомедицинских показателей состояния обследованных

Показатель	Процент или $M \pm m$	P
Избыточный вес	1 — 55% 2 — 38%	0,000870
Хронический бронхит	1 — 20% 2 — 6%	0,001288
Боли в шее	1 — 45% 2 — 27%	0,001602
Миопия	1 — 37% 2 — 20%	0,001619
Гиперхолестеринемия	1 — 38,0% 2 — 16,5%	0,001703
Кальций, мг/сут.	1 — $617,0 \pm 347,9$ 2 — $802,0 \pm 475,7$	0,002780
Грудное вскармливание детей	1 — 56,0% 2 — 74,4%	0,004090
ГПТ, Ед/л	1 — $26,79 \pm 17,05$ 2 — $21,39 \pm 20,33$	0,006180
Артрит	1 — 27,0% 2 — 12,3%	0,012880
Ретинол, мкг/сут.	1 — $307,0 \pm 254,5$ 2 — $376,0 \pm 268,6$	0,015560
Витамин С, мг/сут.	1 — $60,48 \pm 75,00$ 2 — $80,7 \pm 93,5$	0,021150
Фолаты, мкг/сут.	1 — $319,0 \pm 178,5$ 2 — $367,6 \pm 188,2$	0,023100
Витамин В ₂ , мг/сут.	1 — $1,703 \pm 0,694$ 2 — $2,025 \pm 0,915$	0,025190
Бета-каротин, мкг/сут.	1 — 1465 ± 2045 2 — 2261 ± 4495	0,026200
Тиреоглобулин	1 — $7,268 \pm 4,77$ 2 — $17,32 \pm 22,98$	0,034490
Протопорфирин эритроцитов, мкМ	1 — $0,853 \pm 0,1616$ 2 — $1,089 \pm 0,4030$	0,035240
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1 — $134,9 \pm 107,1$ 2 — $165,0 \pm 139,9$	0,043500
Фолат-экв., мкг/сут.	1 — 414 ± 239 2 — $484,0 \pm 270,9$	0,052960
Боли в ушах	1 — 34,4% 2 — 4,5%	0,054500
Мочевая кислота, мкМ	1 — $295,8 \pm 80,5$ 2 — $260,8 \pm 60,6$	0,055400
МПК, ребра, г/см ²	1 — $0,588 \pm 0,041$ 2 — $0,635 \pm 0,055$	0,059900

Примечание: 1 — да, 2 — нет. Показатели упорядочены по возрастанию значений статистической значимости P.

состояния обследованных, которые были ассоциированы с наличием АГ у женщин 30–45 лет. Упорядочение установленных ассоциаций в табл. 8 по возрастанию значений статистической значимости P позволяет интерпретировать установленные ассоциации с точки зрения факторов патогенеза АГ.

Во-первых, наиболее сильно с артериальной гипертензией были ассоциированы избыточный вес (ОШ: 3,22; 95% ДИ: 1,89–5,47; P = 0,000006), хронический бронхит (ОШ: 3,88; 95% ДИ: 1,82–8,24; P = 0,000177), боли и «зажимы» в области шеи и плечевого пояса (ОШ: 2,2; 95% ДИ: 1,5–4,0; P = 0,001106), миопия (ОШ: 2,1; 95% ДИ: 1,44–4,56; P = 0,001181) и гиперхолестеринемия (ОШ: 3,11; 95% ДИ: 1,64–5,87; P = 0,000306), сопровождающаяся повышением

уровней фермента ГГТ (P = 0,00618). Из этих факторов именно избыточный вес и гиперхолестеринемия являются модифицируемыми факторами риска, что указывает на необходимость внесения соответствующих изменений в стиль жизни. В частности, грудное вскармливание детей в анамнезе является существенным протективным фактором против развития АГ (ОШ: 0,39; 95% ДИ: 0,22–0,71; P = 0,00309).

Во-вторых, среди нутриентных нарушений наиболее сильно с АГ было ассоциировано *недостаточное потребление кальция* (АГ — $617,0 \pm 347,9$ мг/сут., без АГ — $802,0 \pm 475,7$ мг/сут.; P = 0,00278), чему соответствовало снижение минеральной плотности ребер (P = 0,0599). Недостаточное потребление кальция, особенно на фоне дефицита магния, способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов, и, как следствие, развиваются гипертонические или, наоборот, гипотонические состояния [29]. Таким образом, у пациенток с АГ в возрасте 30–45 лет следует провести анализ обеспеченности кальцием.

В-третьих, сниженное суточное потребление ряда микронутриентов было *одновременно ассоциировано с АГ и повышенным риском артрита* (ОШ: 2,2; 95% ДИ: 1,3–4,1; P = 0,00799) на фоне повышения уровней мочевой кислоты в крови (P = 0,0554). Эти коморбидные патологические состояния были ассоциированы со сниженным потреблением витамина А в форме ретинола (307 ± 255 мкг/сут., контроль — 376 ± 268 мкг/сут.; P = 0,01556), витамина С (60 ± 75 мг/сут., контроль — 81 ± 79 мг/сут.; P = 0,02115), фолатов в целом (319 ± 178 мкг/сут., контроль 368 ± 188 мкг/сут.; P = 0,0231) и фолиевой кислоты, в частности (134 ± 107 мкг/сут., контроль — 165 ± 139 мкг/сут.; P = 0,0435), а также витамина В₂ (P = 0,02519) и бета-каротина (P = 0,0262). Следовательно, повышение обеспеченности этими микронутриентами может являться важным шагом в профилактике и терапии АГ.

В-четвертых, наличие АГ у обследованных было также достоверно ассоциировано с *нарушениями функции щитовидной железы* (ЩЖ, пониженные уровни тиреоглобулина; P = 0,03449) и кроветворения (снижен протопорфирин эритроцитов; P = 0,03524). Таким образом, у пациенток с АГ должно быть проверено состояние ЩЖ и проведены соответствующие анализы крови (табл. 8).

Сниженные уровни суточного потребления витаминов А, В₁, В₂, РР, В₆, В₉, В₁₂, С, К, β-каротина, макроэлементов Са, Р и микроэлементов Fe, Zn, Se были ассоциированы с наличием тромбоза вен нижних конечностей (табл. 9) и резистентностью *S. aureus* к антибиотикам (табл. 10) у женщин 30–45 лет. Действительно, такие микронутриенты, как витамины А, В₁, РР, В₆, В₉, В₁₂, С, К, β-каротин, ликопин и микроэлементы Fe, Zn, Se, принципиально необходимы для поддержки иммунной системы, противодействию формирования избыточного хронического воспаления, снижения тромбофилии и др. [30]

Таким образом, сниженная обеспеченность женщин 30–45 лет микронутриентами ассоциирована со значительными негативными последствиями для женского здоровья. Установленные в настоящем исследовании ассоциации недостаточного потребления микрону-

Таблица 9
Сниженные уровни суточного потребления различных
микронутриентов ассоциированы с наличием тромбоза вен
нижних конечностей у женщин 30–45 лет

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	1: 293,8 ± 242,0 2: 372,0 ± 285,3	0,057990
Бета-каротин, мкг/сут.	1: 802 ± 1108 2: 2134 ± 2888	0,002056
Витамин В ₁ , мг/сут.	1: 1,257 ± 0,792 2: 1,428 ± 0,630	0,005280
Витамин В ₂ , мг/сут.	1: 1,650 ± 0,901 2: 2,042 ± 0,985	0,007870
Витамин РР, мг/сут.	1: 15,77 ± 9,13 2: 19,76 ± 8,02	0,000156
Витамин В ₆ , мг/сут.	1: 1,287 ± 0,863 2: 1,643 ± 0,773	0,009190
Фолаты, мкг/сут.	1: 319,0 ± 208,4 2: 373,9 ± 191,2	0,012310
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1: 135,1 ± 133,2 2: 168,8 ± 147,2	0,059700
Витамин В ₁₂ , мкг/сут.	1: 3,188 ± 3,270 2: 4,360 ± 3,016	0,000516
Витамин С, мг/сут.	1: 65,8 ± 100,1 2: 79,6 ± 74,8	0,011780
Витамин К, мкг/сут.	1: 61,1 ± 81,8 2: 109,4 ± 163,4	0,043270
Кальций, мг/сут.	1: 601,9 ± 376,0 2: 795, ± 464,5	0,026180
Фосфор, мг/сут.	1: 1009 ± 458 2: 1219,0 ± 478,5	0,030860
Железо, мг/сут.	1: 12,27 ± 7,69 2: 13,46 ± 6,13	0,068400
Цинк, мг/сут.	1: 8,188 ± 5,260 2: 10,74 ± 5,76	0,026750
Селен, мкг/сут.	1: 70,10 ± 34,65 2: 95,80 ± 40,19	0,000198

Примечание: тромбоз вен нижних конечностей (1 — да, 2 — нет). M ± m — значение среднего и стандартное отклонение в подгруппах обследованных; P — статистическая значимость (t-тест).

триентов указывают на необходимость использования дотаций микронутриентов в составе ВМК. В проведенной ранее оценке фармакологического качества и данных о ценах ВМК по 127 регионам России были сформулированы категории препаратов и проведен анализ имеющихся препаратов в осях «цена — фармакологическое качество».

В результате проведения анализа были выделены ВМК, наиболее приемлемые для интенсивных кратковременных курсов витаминотерапии в ходе реконвалесценции, при повышенных нагрузках и др. [31] Преодоление микронутриентного дефицита проводится в два этапа. На первом этапе требуется прием ВМК, которые позволяют быстро компенсировать возникший в организме дефицит витаминов и минералов («Супрадин» и др.). Такие ВМК содержат повышенные дозы витаминов и предполагают прием интенсивным курсом в течение 1 месяца. После окончания интенсивного курса компенсации дефицита витаминов возможен переход на ВМК, предоставляющий установленные физиологические дозы витаминов в количестве от 30 до 100 % суточной потребности (табл. 11) [1, 32, 33].

Таблица 10
Сниженные уровни суточного потребления различных
микронутриентов ассоциированы с наличием у женщин 30–45 лет
резистентности *S. aureus* к ципрофлоксацину

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	2 — 420,5 ± 239,7 1 — 59,46 ± 32,96	0,000151
Бета-каротин, мкг/сут.	2 — 635,8 ± 640,0 1 — 18,96 ± 7,79	0,000031
Ликопин, мкг/сут.	2 — 5107 ± 6967 1 — 0,0 ± 0,0	0,004877
Витамин В ₁ , мг/сут.	2 — 1,645 ± 0,911 1 — 0,6680 ± 0,3337	0,063890
Витамин РР, мг/сут.	2 — 17,97 ± 7,55 1 — 8,049 ± 3,860	0,021760
Витамин В ₆ , мг/сут.	2 — 1,4470 ± 0,7328 1 — 0,294 ± 0,125	0,000245
Фолаты, мкг/сут.	2 — 297,0 ± 102,3 1 — 93,60 ± 39,58	0,000271
Фолиевая кислота, мкг/сут.	2 — 127,2 ± 52,98 1 — 56,69 ± 31,44	0,027770
Фолат-экв., мкг/сут.	2 — 387,0 ± 129,8 1 — 133,20 ± 62,28	0,001027
Витамин В ₁₂ , мкг/сут.	2 — 4,570 ± 2,817 1 — 0,5530 ± 0,2987	0,000863
Витамин С, мг/сут.	2 — 44,16 ± 32,90 1 — 0,1999 ± 0,0816	5,4 × 10 — 8
Витамин К, мкг/сут.	2 — 47,1 ± 29,6 1 — 9,920 ± 4,887	0,000727
Фосфор, мг/сут.	2 — 1262 ± 503 1 — 637,0 ± 368,5	0,065900
Железо, мг/сут.	2 — 10,540 ± 4,016 1 — 5,067 ± 2,292	0,024440
Цинк, мг/сут.	2 — 8,310 ± 3,554 1 — 3,214 ± 1,446	0,003454
Селен, мкг/сут.	2 — 104,20 ± 51,99 1 — 41,00 ± 18,45	0,026680

Примечание: 1 — да, 2 — нет.

- 1) Состав препарата Супрадин подобран не только для профилактики дефицита витаминов, но и для лечения уже возникших гипо- или авитаминозов [34]. С этой целью препарат содержит дозировки витаминов, превышающие установленные уровни суточной потребности [32], кроме витамина Е, дефицит которого в РФ встречается относительно редко [35, 36]. Подробнее см. сравнительную табл. 11.
- 2) Формула препарата Супрадин является более сильной по сравнению с рядом других витаминно-минеральных комплексов. Это подтверждается результатами фармакоэкономического исследования [31]. Авторы делают выводы о том, что «препаратом с наивысшей оценкой фармакологического состава является ВМК «Супрадин» (как шипучие таблетки для приготовления раствора, так и таблетки, покрытые оболочкой)», «обе формы ВМК Супрадин имеют неоспоримое преимущество для использования кратковременными интенсивными курсами».

Обоснованием того, что формула является «тройной», служит математический расчет среднего отношения количества витаминов, присутствующих в составе к уста-

Таблица 11

Сравнительный состав витаминных комплексов для компенсации витаминов в сравнении с нормами РФ [32]

Витамин	Нормы физиологических потребностей	Супрадин	Отношение содержания к потребности	Компливит	Отношение содержания к потребности	Витрум	Отношение содержания к потребности
Витамин А, мкг	900	1000	1,1	1135	1,3	1515	1,7
Витамин В ₁ , мг	1,5	20	13,3	1	0,7	1,5	1
Витамин В ₂ , мг	1,8	5	2,8	1,27	0,7	1,7	0,9
Витамин В ₆ , мг	2	10	5	5	2,5	2	1
Витамин В ₁₂ , мкг	3	5	1,7	12,5	4,2	6	2
Витамин С, мг	90	150	1,7	50	0,6	60	0,7
Витамин D ₃ , мкг	10	12,5	1,3	-	-	10	1
Витамин Е, мг	15	10	0,7	10	0,7	30	2
Витамин К, мкг	120	-	-	-	-	25	0,2
Биотин, мкг	50	250	5	-	-	30	0,6
Фолиевая кислота, мкг	400	1000	2,5	100	0,3	400	1
Ниацин, мг	20	50	2,5	7,5	0,4	20	1
Пантотеновая кислота, мг	5	11,6	2,3	5	1	10	2
Средний коэффициент кратности			3,3		1,2		1,2

новленным нормам суточной потребности. В таблице ниже представлены нормы потребления, содержание витаминов в Супрадин, Компливит, Витрум, отношение содержания к нормам.

В соответствии с правилами округления, среднее отношение количества витаминов, содержащихся в препарате Супрадин можно округлить до 3. Таким образом, формула препарата является усиленной и в среднем в 3 раза превышает рекомендуемые нормы потребления.

Заключение

Организм женщины на возрастном рубеже в 30 лет начинает функционировать в условиях снижения адаптационных резервов. Во-первых, после 30 лет уже начинается постепенное снижение выработки репродуктивных гормонов. Во-вторых, повышается нагрузка на детоксикационные системы организма. В-третьих, начинает формироваться хроническое субклиническое воспаление (зачастую асептическое). При этом женщина, как правило, испытывает высокие нагрузки на работе и дома (в настоящем исследовании 70 % обследованных женщин 30–45 лет предъявляли жалобы на упадок сил к концу рабочего дня).

Снижение адаптационных резервов в этом возрасте усугубляется недостаточной обеспеченностью различными микронутриентами. Например, в настоящем исследовании более низкие уровни фолатов в сыворотке крови были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам ($P = 0,00342$), наличием у обследованных дерматита или экземы ($P = 0,00803$), бронхита или пневмонии ($P = 0,02276$). Проведенный нами кластерный анализ показал, что сниженная обеспеченность женщин 30–45 лет витаминами А, В₁, В₂, РР, В₆, В₉, В₁₂, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с такими патологическими состояниями, как артериальная гипертензия ($P = 0,0321$), артрит ($P = 0,0508$), тромбоз вен нижних конечностей ($P = 0,0243$), бронхит (пневмония) ($P = 0,0395$), астма ($P = 0,0473$), миопия ($P = 0,0329$) и повышенная утомля-

емость на работе ($P = 0,0148$). И наоборот, в подгруппах женщин, не имеющих этих патологий, обеспеченность микронутриентами была достоверно выше и в некоторых случаях приближалась к физиологическим нормам суточного потребления микронутриентов.

Персонализированное назначение ВМК должно учитывать индивидуальные параметры микронутриентной обеспеченности пациентки. Результаты настоящего исследования предоставляют основу для разработки верифицированных балльных шкал, направленных на аккуратное прогнозирование наличия микронутриентных дефицитов у женщин репродуктивного возраста. Дальнейший анализ полученных данных позволит обосновать суточные дозировки микронутриентов, которые необходимы для эффективной профилактики рассмотренных патологий. Важным направлением дальнейших исследований является изучение влияния приема микронутриентов в составе ВМК на усиление элиминации различных экзотоксикантов (ионы тяжелых металлов, пестициды, фталаты и другие органические и неорганические токсины).

Список литературы

1. Коденцова В. М. Витамины. МИА, М., 2015, 408 с.
2. Воронцов И. М. Питание женщины и будущий ребенок. Мир медицины, 1998; 1–2: 31–4.
3. Громова О. А., Лиманова О. А., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Егорова Е. Ю., Калачева А. Г., Прозорова Н. В., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Семенов В. А., Юдина Н. В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. 2014. № 23. С. 10–23.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Курамшина Д. Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 12. С. 90–101.
5. Серов В. Н., Торшин И. Ю., Громова О. А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать — плацента — плод. Гинекология. 2010. Т. 12. № 6. С. 24–34.



Супрадин®

Супрадин с усиленной формулой¹

- восстанавливает энергию²
- избавляет от усталости на весь день²

Витаминов много,
Супрадин один!

Супрадин®. Таблетки шипучие/таблетки, покрытые оболочкой. МНН или группировочное название: поливитамины + минералы. Показания к применению: применять при профилактике и лечении гипо- и авитаминозов и недостатке минеральных веществ. Способ применения и дозы: 1 таблетка в день или по указанию врача. Таблетки шипучие предварительно следует растворить в стакане воды. Курс лечения – 1-2 месяца. Повторный курс лечения – после консультации с врачом. Противопоказания: гиперчувствительность, в том числе при аллергии на один или несколько компонентов препарата, а также при наличии гипервитаминоза А и D, гиперкальциемии, почечной недостаточности и в период лечения ретиноидами. Детский возраст до 12 лет. Для таблеток, покрытых оболочкой, – также нарушение обмена железа или меди, выраженная гиперкальциемия, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, аллергическая реакция на арахис или сою. Беременность и период грудного вскармливания: возможно при условии соблюдения рекомендуемой ежедневной дозы. Побочное действие: аллергические реакции к компонентам препарата – сыпь, отек лица, одышка, покраснение кожи, зуд, волдырь, шок. Для таблеток, покрытых оболочкой: также со стороны пищеварительной системы – боли в желудке, кишечника, запор, диарея, тошнота, рвота; со стороны нервной системы – головная боль, головокружение, бессонница, нервозность, метаболические нарушения: гиперкальциемия. Особые указания: пациенты, принимающие другие лекарственные средства, должны проконсультироваться с врачом, перед тем как начать прием препарата «Супрадин», на предмет возможного взаимодействия. Рекомендуемая доза препарата не должна быть превышена, поскольку очень высокие дозы некоторых ингредиентов препарата, в частности витамина А, витамина D, железа и меди, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм человека. Не принимать одновременно другие поливитаминные препараты. Шипучая таблетка содержит около 300 мг натрия (эквивалентно 700 мг поваренной соли). Пациентам, соблюдающим диету с минимальным потреблением соли, рекомендуется принимать таблетки, покрытые оболочкой. Шипучая таблетка содержит около 1 г кристаллического сахара (сахарозы), что соответствует 0,1 хлебной единицы. Рег. номер таблетки шипучие: П N015220/01, инструкция по применению от 12.01.2017. Рег. номер таблетки, покрытые оболочкой: П N016098/01, инструкция по применению 26.01.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Реклама. L.RU.MKT.CC.05.2018.2253. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. L.RU.MKT.CC.07.2018.2337.

Лидер по продажам в рублях в России среди мультивитаминов с минералами и без минералов в 2017 г. по данным IMS Health.

¹ Белинская А. Ю., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громова О. А. Сравнительное фармакоэкономическое исследование витаминно-минеральных комплексов для реабилитации

в период повышенных потребностей в микронутриентах. ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 3: 3-13.

² Маркетинговое исследование «SUPRADIN® active Pharmacy Test» Австрия 2012 года – Сторис Маркетинг.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СУПРАДИН®

Регистрационный номер: П N015220/01. **Торговое название препарата:** Супрадин®.

Группировочное название: Поливитамины + Минералы. **Лекарственная форма:** Таблетки шипучие.

Состав. 1 таблетка содержит:

Активные вещества:

Витамин А (ретинол) в форме витамина А пальмитата	3333 МЕ
Витамин В ₁ (тиамина гидрохлорид) в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида 24,7 мг	20,0 мг
Витамин В ₂ (рибофлавин) в форме рибофлавина натрия фосфата дигидрата 6,82 мг	5,0 мг
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	10,0 мг
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	5,0 мкг
Витамин С (аскорбиновая кислота)	150,0 мг
Витамин D ₃ (колекальциферол)	500 МЕ
Витамин Е (DL-альфа-токоферола ацетат)	10,0 мг
Биотин	0,25 мг
Кальция пантотенат	11,6 мг
Фолиевая кислота	1,0 мг
Никотинамид	50,0 мг

а также минералы и микроэлементы

Кальций в форме кальция глицерофосфата и в форме кальция пантотената	51,3 мг
Магний в форме магния глицерофосфата	5,0 мг
Железо в форме железа карбоната, сахара	1,25 мг
Марганец в форме марганца сульфата (моногидрата)	0,5 мг
Фосфор в форме кальция глицерофосфата, в форме магния глицерофосфата, в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида	47,0 мг
Медь в форме меди сульфата (безводного)	0,1 мг
Цинк в форме цинка сульфата (моногидрата)	0,5 мг
Молибден в форме натрия молибдата (дигидрата)	0,1 мг

Вспомогательные вещества: сахароза 1086,384 мг, маннитол 17,25 мг, тартаровая кислота 1600,0 мг, натрия гидрокарбонат 1100,0 мг, сахарин натрия 18,0 мг, лимонный ароматизатор permaseal 60.827-71 60,0 мг, лимонный ароматизатор permastable 3206 100,0 мг.

Описание. Цилиндрическая, плоская таблетка от бледно-желтого до светлого-желтого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, растворяется в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, непрозрачный, с небольшим осадком раствор с запахом лимона.

Фармакотерапевтическая группа. Средство, влияющее на метаболические процессы; поливитаминно-минеральный комплекс. **Код АТХ:** А11АА04.

Фармакологические свойства. Определяются комплексом входящих в состав витаминов и минералов. Супрадин содержит 12 витаминов в сочетании с минералами и редкими элементами, являющихся важными факторами метаболических процессов. Витамины необходимы для метаболизма углеводов, образования запасов энергии, метаболизма липидов, нуклеиновых кислот и белков, а также для синтеза коллагена, нейромедиаторов и т.д. Помимо участия в основных метаболических реакциях, витамины принимают участие в регуляции и координации метаболических процессов. Витамины необходимы для роста костей, заживления ран, для поддержания нормального состояния сосудов, микросомального метаболизма лекарств и детоксикации, иммунного статуса, для развития и дифференциации тканей и т.д. За исключением известных последствий острой недостаточности витаминов, растущий организм проявляет определенную потребность в витаминах, что позволяет предупреждать заболевания и поддерживать умственное и физическое состояние на высоком уровне. Недостаток витаминов наблюдается в следующих случаях: при увеличенной потребности (период роста, беременности, период грудного вскармливания, в пожилом возрасте, при выздоровлении, лечении антибиотиками и при химиотерапии); при сниженном потреблении (снижение веса и другие несбалансированные диеты, в пожилом возрасте, желудочно-кишечные заболевания). При указанных состояниях редко наблюдается недостаток только одного из витаминов. Кроме того, нарушается поступление наиболее распространенных минералов и редких элементов. Препарат Супрадин создан как полный мультивитаминный комплекс, способствующий предупреждению общих авитаминозов и позволяющий проводить их лечение. **Показания к применению.** Препарат применяют при профилактике и лечении гипо- и авитаминозов и недостатке минеральных веществ, в том числе: при неполноценном и несбалансированном питании (диеты); при повышенных физических и умственных нагрузках; в период выздоровления после продолжительных и/или тяжело протекающих заболеваний, в том числе инфекционных; в комплексной терапии хронического алкоголизма; в комплексном лечении при назначении антибиотикотерапии, химиотерапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность, в том числе при аллергии на один или несколько компонентов препарата, а также при наличии гипервитаминоза А и D, гиперкальциемии, почечной недостаточности и в период лечения ретиноидами. **Способ применения и дозы.** Внутрь, предварительно растворив в стакане воды. Взрослые и подростки старше 12 лет: 1 таблетка шипучая в день, или по указанию врача. Без рекомендации врача препарат не следует принимать в дозах, превышающих вышеуказанные, а также детям до 12 лет. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Не принимать одновременно другие поливитаминные препараты. **Особые указания.** Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что совершенно безвредно, и объясняется наличием в препарате рибофлавина. Таблетка содержит около 300 мг натрия (эквивалентно 700 мг поваренной соли). Пациентам, соблюдающим диету с минимальным потреблением соли, рекомендуется принимать диету. Таблетка содержит около 1000 мг кристаллического сахара (сахарозы). При приеме рекомендуемой суточной дозы это количество пренебрежимо мало даже при необходимости соблюдения противодиабетической диеты (1 г кристаллического сахара соответствует 0,1 хлебной единицы). **Беременность и период грудного вскармливания.** Можно принимать во время беременности и в период грудного вскармливания при условии соблюдения рекомендуемой ежедневной дозы. Нет данных, указывающих на риск для плода в случае приема препарата в рекомендованных дозах во время беременности. **Форма выпуска.** По 10 таблеток, завернутых в фольгу Al/бумага, помещают в цилиндр, изготовленный из алюминия или полипропилена, закрывают пластмассовой крышкой. 1 или 2 цилиндра вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. После вскрытия хранить в плотно закупоренном оригинальном цилиндре. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска.** Отпускают без рецепта.

Производитель. Владелец регистрационного удостоверения: АО «БАЙЕР», Россия

Произведено: Делфарм Гайярд, 33, рю д'Индустри, 74240 Гайярд, Франция

Организация, принимающая претензии потребителей:

107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел.: +7 (495) 231-12-00

Факс: +7 (495) 231-12-02

www.bayer.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Лисицына Е. Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 34–40.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10, № 1. С. 66–72.
8. Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Сардарян И. С., Громова О. А., Малявская С. И., Гришина Т. Р., Галустян А. Н., Волков А. Ю., Калачева А. Г., Громов А. Н., Рудаков К. В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015. Т. 94. № 2. С. 175–184.
9. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Hababrashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
10. Громова О. А., Гоголева И. В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент*. 2007. Т. 5. № 14. С. 25–30.
11. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Семенов В. А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014. Т. 54. № 10. С. 63–71.
12. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, В. Н. Серов, В. М. Коденцова, С. И. Малявская, Е. В. Мозговая, Т. Р. Гришина, А. Н. Громов, А. Г. Калачева, Н. В. Керимкулова, О. А. Лиманова, О. Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит № 6/2018, том № 1. Современная гинекология*, С. 10–23.
13. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимиров И. С., Чекареева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013. № 6 (259). С. 116–129.
14. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимиров И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач*. 2013. № 2 (19). С. 34–38.
15. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. Т. 26. № 3. С. 483–496.
16. Рудаков К. В., Торшин И. Ю. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения*. 2012. Т. 6. № 1. С. 79–90.
17. Torshin I. Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2010. Т. 20. № 3. С. 386–395.
18. Torshin I. Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011. Т. 21. № 4. С. 652–662.
19. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014. Т. 24. № 1. С. 11–23.
20. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017. Т. 27. № 1. С. 16–28.
21. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015. Т. 25. № 4. С. 577–587.
22. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013. Т. 23. № 2. С. 319–327.
23. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с.
24. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Спиричев В. Б., Лиманова О. А., Боровик Т. Э., Яцык Г. В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015. Т. 14. № 1. С. 38–47.
25. Спиричев В. Б., Громова О. А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012. № 2. С. 33–38.
26. Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е., Лапочкина Н. П., Громов А. Н. Витамин D и эстрогензависимые опухоли. *Гинекология*. 2018. Т. 20, № 1. С. 23–30.
27. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Д. Е. Фролова, А. Н. Громов, Н. П. Лапочкина. Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология № 1 (13), 2018.
28. Громова О. А., Торшин И. Ю., Учайкин В. Ф., Лиманова О. А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противои инфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12. № 4. С. 65–74.
29. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с.
30. Торшин И. Ю., Громова О. А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. [Иваново], А-Гриф, 2012.
31. Белинская А. Ю., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громова О. А. Сравнительное фармакоэкономическое исследование витаминно-минеральных комплексов для реабилитации в период повышенных потребностей в микронутриентах. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015. Т. 8. № 3. С. 3–13.
32. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, 2008, Методические рекомендации 2.3.1.2432–08.
33. Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности: приказ МЗ РФ № 662 от 14.09.06 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности». Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до трех лет. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2006 N 15-3/691-04.
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрадин (П N 015220/01 от 12.01.2017, П N 016098/01 от 26.01.2017).
35. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. с соавт. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. // *Вопросы питания*. 2017; 4: 113–124.
36. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. Т. 12. № 3. С. 38–50.
37. Инструкция по медицинскому применению препарата Компливит (ЛС-002665, от 29.03.2018)
38. Инструкция по медицинскому применению препарата (П N 012720/01, от 03.04.2015)



Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. Возможности коррекции ницерголином (Сермионом)

О. А. Трубникова, д.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза¹

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹

Т. В. Куприянова, врач отделения неотложной кардиологии²

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования России, г. Кемерово

²ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», г. Кемерово

Cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. Possibilities of its correction with nicergoline (Sermion)

O. A. Trubnikova, T. V. Kupriyanova, O. L. Barbarash

Scientific Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash; Kemerovo, Russia

Резюме

В статье представлен обзор литературы проблеме когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. Авторы представили анализ литературных данных о факторах, влияющих на формирование когнитивных нарушений, частоте их развития. В статье представлены современные аспекты патогенеза когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, а также обсуждается вклад представленных факторов риска в их развитие. Особое внимание уделено вопросам терапии когнитивных нарушений препаратом, обладающим высокой степенью сродства к α_1 -адренорецепторам — ницерголину (Сермиону). Обсуждаются вопросы назначения данного препарата при различных видах и степени выраженности когнитивных нарушений, а также представлен обзор литературных данных по эффективности и безопасности его применения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ницерголин (Сермион).

Summary

The review article discusses current medical literature on cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. The authors present the analysis of the factors contributing to the development of cognitive impairment and their prevalence based on existing evidence. The article provides new insights into the pathogenesis of cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis as well as potential contribution of these risk factors. Particular attention is paid to the drug treatment of cognitive impairment with nicergoline (Sermion), a drug with a high affinity for α_1 -adrenoreceptors. The prescription of nicergoline for treating various types of cognitive impairments based on their severity are discussed. In addition, the article covers present evidence on its efficacy and safety.

Key words: cognitive impairment, cardiovascular diseases, risk factors, nicergoline (Sermion).

Введение

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что такие состояния, как инсульт и деменция, являются одной из ведущих причин инвалидности и смертности, что обуславливает их медико-социальную значимость со всем мире [1, 2]. Согласно Alzheimer's Disease International, в 2015 году 46,8 миллиона человек во всем мире страдали деменцией и каждые 20 лет ожидается удвоение этого показателя, а к 2050 году он может достигнуть значения 131,5 миллиона [1].

Несмотря на разнообразие патологических и клинических проявлений, существуют данные, свидетельствующие

о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются существенным патофизиологическим фоном для развития когнитивных нарушений и инсульта. Более того, в недавно проведенном зарубежном исследовании *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 (GBD-2016)* установлено, что ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются одними из трех ведущих причин снижения продолжительности жизни и инвалидизации населения [3]. Тем временем смертность в России от ССЗ существенно превышает данный показатель экономически разви-

тых государств. Стандартизованный коэффициент смертности трудоспособного населения России сохраняется в 2–3 раза выше, чем в странах Европейского союза [4].

Когнитивные нарушения (КН) — это термин, который обычно описывает снижение когнитивных функций, тогда как тяжесть варьируется от умеренного когнитивного нарушения (УКР) до деменции. Деменция является потерей функций мозга и общих глобальных познавательных способностей [5]. Это результат прогрессирующего нарушения в более чем одной когнитивной области, что приводит к возможной утрате способности

выполнять все задачи повседневной жизни. Существуют данные, свидетельствующие о том, что изменения в сосудах приводят к патологическим состояниям ткани головного мозга задолго до клинических проявлений неврологического дефицита или когнитивного спада [6, 7].

В настоящее время КН рассматриваются как маркер не только низкого качества жизни пациентов, но и уменьшения ее продолжительности. В течение последних нескольких десятилетий акцент сместился от деменции к доклиническим стадиям КН. Однако на практике существует проблема недооценки значимости ранней диагностики КН у пациентов с ССЗ, и зачастую КН диагностируются уже на более поздних стадиях их развития. Тем временем ухудшение когнитивного здоровья способствует снижению приверженности пациента к лечению, что в свою очередь может привести к прогрессированию и ухудшению прогноза основного заболевания [8].

Таким образом, проблема КН у пациентов с ССЗ является крайне актуальной для современной медицины, которая объясняет необходимость поиска новых подходов к оценке состояния когнитивного статуса, их мониторинга, своевременного применения мероприятий, направленных как на лечение, так и профилактику развития и прогрессирования КН у пациентов с ССЗ.

Факторы риска развития когнитивных нарушений

Ныне имеется много данных, посвященных связи развития КН с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дислипидемией, а также атеросклеротическим поражением сосудов. На практике у пациента часто имеет место сочетание этих состояний. У большинства пациентов выявляется сочетанное поражение брахиоцефальных и коронарных артерий, приводящее к ухудшению церебральной гемодинамики, изменению мозгового резерва и формированию хронической ишемии головного мозга.

Артериальная гипертензия

Одним из наиболее изученных на сегодняшний день фактором развития КН является АГ. В ряде крупных эпидемиологических исследований доказана положительная ассоциация между АГ и развитием деменции. Так, установлено, что наличие АГ на 40% повышает вероятность развития сосудистых КН, преимущественно в старшей возрастной группе [9, 10]. В другом исследовании Honolulu-Asia Aging Study продемонстрировано, что повышенное систолическое артериальное давление (АД) в середине жизни связано с риском развития КН в пожилом возрасте: повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск УКР на 7%, а деменции — на 9% [11]. В исследовании Framingham Heart Study ARIC продемонстрировано развитие КН с нарушением исполнительных функций у лиц среднего и старшего возраста на фоне АГ [12, 13].

Влияние АГ на когнитивную функцию было оценено в ряде исследований, выявивших зависимую прямую корреляцию между уровнем АД и риском развития КН вплоть до деменции [14, 15]. У пациентов старшей возрастной группы (старше 80 лет) в 32-летнем исследовании HUYET показана прямая зависимость показателей по шкале MMSE от наличия АГ на фоне прочих факторов риска ССЗ (сахарный диабет [СД], гиперхолестеринемия) [16].

Механизмы патогенеза поражения структур головного мозга на фоне АГ сегодня хорошо изучены. Прежде всего, при АГ возникает констрикция артериол головного мозга, далее при длительном существовании АГ развиваются стойкие изменения самой сосудистой стенки: гиалиноз мышечной оболочки, эндотелиальная дисфункция и нарушение ауторегуляции. На фоне длительной АГ развиваются оксидативный стресс и изменения в системе гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции и тромбообразованию, приводящие к нарушению перфузии головного мозга, лакунарным и кортикальным инфарктам и лейкоарайозу [17, 18]. Помимо этого, при АГ приводит к повышенному накоплению β -ами-

лоида, что является дополнительным фактором развития КН [19]. Ранее установлено, что у пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты, меньше нейритных бляшек и нейрофибриллярных клубочков по сравнению с контролем [20].

При АГ наблюдается снижение не одной когнитивной функции. Зачастую КН на первом этапе затрагивает только исполнительные функции: снижается время реакции, совершается больше ошибок при выполнении нейропсихологических тестов, наблюдается снижение внимания, далее наблюдается ухудшение функции памяти [21].

Хроническая сердечная недостаточность

В этом контексте КН рассматриваются как итог ХСН, приводящий к поведенческим и социальным проблемам, зачастую связанный с уменьшением приверженности к лечению и увеличению повторных госпитализаций [22]. Отмечено, что при наличии когнитивного дефицита повышается смертность у больных старше 65 лет с ХСН [23]. Ранее проведенные исследования показали, что сердечная недостаточность ассоциируется как с КН, так и с деменцией [24, 25]. P. Pullicino установил, что среди пациентов, которые по шкале MMSE набрали менее 20 баллов, ХСН была в 20% случаев выше по сравнению с сохранными когнитивными функциями [26]. В своем исследовании S. Y. Hwang et al. установили, что у пациентов с ХСН наблюдается более низкий объем крови (CBF) в нескольких зонах, ответственных за когнитивные функции, что приводит к нейропсихологическому дефициту [27]. Пациенты с тяжелой ХСН хуже выполняют тесты на регуляторные функции и внимание, чем пациенты с более легкой ее степенью. Более того, E. N. Howell установил, что существует связь между КН и плохим самоконтролем за приемом препаратов. Прерывание лечения, вызванное плохим самоконтролем у пациентов с ХСН, может быть связывающим звеном между КН и результатами лечения после выписки у этих пациентов [28].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития КН при ХСН, в настоящее время продолжают активно изучаться. Установлено, что низкий сердечный выброс в сочетании с нарушенными механизмами ауторегуляции головного мозга может привести к снижению объема крови, гипоперфузии и когнитивному снижению [29, 30, 31, 32]. Снижение церебральной перфузии приводит к поражению белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии), атрофии медиальных отделов височных долей, наиболее чувствительным к гипоперфузии и гипоксии [25]. Помимо этого, имеют место снижение цереброваскулярной реактивности, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия [33]. При систолической дисфункции левого желудочка происходит увеличение диастолического объема и стаз крови, что приводит к образованию тромбов (у 12 % больных с ХСН имеются тромбы в левом желудочке). Вследствие повторных кардиоцеребральных эмболий у пациентов с ХСН могут развиваться КН [34]. К другим причинам, предрасполагающим к развитию КН у пациентов с ХСН, относят возраст, уровень образования, сопутствующие заболевания, снижение уровня альбумина, электролитный дисбаланс, снижение систолического АД [35, 36].

Дислипидемия

Известно, что холестерин играет ключевую роль в поддержании нормального функционирования клеточных мембран. Стойкая гиперхолестеринемия связана с различными заболеваниями, такими как атеросклероз, ИБС, СД и инсульт. Однако роль дислипидемии в патогенезе КН по-прежнему активно обсуждается и на сегодняшний день остается не совсем ясной. Ряд исследований свидетельствуют о связи дислипидемии с повышенным риском развития когнитивных нарушений. Так, установлено, что гиперлипидемия связана с повышением риска развития деменции [37], что дает основание предполагать, что лечение дислипидемии будет способствовать его снижению. Также

показана связь между уровнем липидов в старческом возрасте и деменцией [38]. Гиперхолестеринемия может вызвать нейровоспаление, увеличивая тем самым риск возрастных неврологических расстройств, включая БА [39, 40]. В последнее время активно обсуждается роль гипертриглицеридемии в развитии КН. В экспериментальных исследованиях показано, что уровень триглицеридов (ТГ) имеет непосредственное влияние на познавательные функции. Однако до конца механизм, в котором высокие уровни ТГ ухудшают когнитивные функции и, в частности, память, остается до конца неясным. Высказывается предположение, что ТГ могут влиять на кальциевый канал NMDA [41]. Необходимо отметить, что вопрос о том, что дислипидемия, как фактор риска КН, остается дискуссионным и отчасти объясняется различными классами липопротеинов, которые могут оказывать различную роль в центральной нервной системе.

Фибрилляция предсердий

Помимо вышеуказанных причин, фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой самостоятельный фактор риска КН. Показано, что у больных с ФП когнитивный статус существенно отличается в сравнении с лицами, у которых имеется синусовый ритм [42]. Доказано, что у больных с ФП регистрируются нарушения всех когнитивных функций [43]. Также установлено, что у больных с пароксизмальной формой ФП имеются нарушения долговременной памяти, а у больных с постоянной формой ФП наиболее выражены изменения, касающиеся внимания и вербальной памяти. Это обусловлено микроэмболизацией, а также диффузным гипоксическим повреждением головного мозга в результате гипоперфузии [44]. КН также могут быть взаимосвязаны с формированием лакунарных инфарктов, число которых увеличивается у больных с постоянной ФП [45]. Сведения, доказывающие, что при ФП повышается риск развития деменции, получены в ряде исследований [46, 47, 48].

Курение

Сегодня очевидны сердечно-сосудистые и раковые риски, связанные с курением табака, однако риски развития КН остаются до конца не изученными. В настоящее время в литературе появляются сообщения о пересмотре эффектов никотина на познавательные функции. Однако результаты, представленные в этих публикациях, также носят противоречивый характер. Так, Hotta R. et al. установили, что у пожилых людей в японской популяции статус курения был связан со снижением скорости обработки информации, и это снижение зависит от пола [49]. Mons U. et al. также свидетельствуют о повышенном риске КН в пожилом возрасте, а также что риск увеличивается с продолжительностью и интенсивностью курения и уменьшается со временем после прекращения курения [50]. Напротив, Majdi A. et al. повествуют, что при старении головного мозга происходят изменения холинэргической иннервации, уменьшение ацетилхолинергического тонуса могут компрометировать молекулярные пути, участвующие в окислительном стрессе, эксайтотоксичности, усилении образования β -амилоида, апоптоза, нейровоспаление в головном мозге. Никотин является экзогенным агонистом никотиновых рецепторов ацетилхолина (nAChRs) и выступает в качестве фармакологического шаперона в регуляции экспрессии nAChR, потенциально влияя на возрастные изменения в различных молекулярных путях, ведущих к патологии [51]. Снижение никотиновой активности в гиппокампе и миндалине может привести к нарушению функции памяти [52]. Ряд исследований обнаружили, что никотин может улучшить внимание. Улучшение может быть связано с рядом факторов, в том числе никотиновой стимуляцией дофамина в полосатом теле или стимуляцией никотиновых нейронов таламуса или других областей мозга [53]. Высказывают предположение о возможном «терапевтическом» эффекте никотина на головной мозг у пожилых пациентов, исключая злоупотребление [51].

Предполагается, что при введении никотина в малых дозах возможно улучшение когнитивных функций при таких болезнях, как БА и возрастные нарушения памяти (другие формы доставки никотина, включая транскожный пластырь) [54]. С другой стороны, существует все больше доказательств того, что КН и деменция ассоциируются с курением сигарет. По результатам недавно проведенного мета-анализа по 19 исследованиям установлено, что курильщики имели повышенный риск развития любой деменции и большее снижение в состоянии тестирования психического статуса по сравнению с лицами, которые никогда не курили, что свидетельствует о том, что сигаретный дым имеет нейротоксическое действие [55], а также что больший стаж курения ассоциировался с выраженностью когнитивного снижения, при этом когнитивный спад может начаться уже в 45 лет [56].

Каротидные стенозы

Стенотическое поражение каротидных артерий (КА) считают как фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения, так и независимым предиктором внезапной коронарной смерти. Анализ недавно проведенного исследования Rundek T., включавшего 1 166 бессимптомных пациентов обнаружил связь между увеличенным диастолическим диаметром общей сонной артерии, уменьшенной эластичностью КА и более высокой интенсивностью белого вещества головного мозга [57]. Известна роль каротидного атеросклероза в развитии ишемического инсульта, главным образом посредством атероземболического механизма. Однако важно отметить, что атеросклероз КА также приводит к гипоперфузии головного мозга, что является одной из главных причин развития КН [58, 59]. Mathiesen E. B. et al. в своей работе показали, что у пациентов с бессимптомными стенозами КА наблюдалось в большей степени снижение производительности в тестах внимания и памяти, снижение скорость моторных реакций по сравнению с пациентами без стенозов [60]. Существуют данные

о том, что даже малые и умеренные стенозы способствуют развитию стойкого когнитивного снижения у пациентов перенесших коронарное шунтирование [61].

Сахарный диабет

Особую роль в развитии когнитивных нарушений ряд исследователей отводят СД. Как известно, СД является независимым фактором риска развития ангиопатии и нейродегенеративных процессов головного мозга [21]. Результаты исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities study) показали, что в ходе наблюдения в течение шести лет у 10 963 пациентов установлена связь между СД второго типа и снижением внимания, памяти, скорости психомоторных реакций и мышления, а также процесса обучения [13]. В исследовании ACCORD-MIND, которое включало 2 977 пациентов с СД второго типа, показано наличие ассоциации повышенного уровня гликированного гемоглобина и снижение памяти [62]. E. van den Berg et al. также указывают на связь уровня гликированного гемоглобина и степени когнитивного снижения [63]. Среди факторов риска развития КН авторы указывают хроническую гипергликемию и эпизоды гипогликемии. Особая роль в развитии КН отводится инсулинорезистентности. Известно, что инсулин, проникая через ГЭБ, с помощью активного транспортного механизма связывается со своими рецепторами на нейронах и глиальных клетках. Он влияет на функции памяти путем модуляции высвобождения нейромедиаторов, а также участвует в нейрогенезе [64]. При инсулинорезистентности происходит как нарушение как поступления глюкозы через ГЭБ, так и инсулинстимулированного транспорта глюкозы в гиппокампе, а также его локальной секреции [65]. В настоящее время исследователями подчеркивается наличие связи между инсулинорезистентностью и нейродегенеративным процессом в головном мозге [66]. Также одной из причин КН может быть неэффективность контроля лечения. Адекватное лечение СД ассоциируется с улучшением нейропсихологического статуса пациентов [67].

Коррекция когнитивных нарушений

Роль альфа1-адренорецепторов в развитии когнитивных нарушений

В настоящее время все больше указывается на значимость норадренергической системы в когнитивном функционировании, а ее дисбаланс — в формировании когнитивных расстройств [68, 69]. В этой связи особая роль отводится 1-альфа-адренорецепторам ($\alpha 1$ -АР).

Как известно, альфа-адренорецепторы относятся к надсемейству рецепторов G, связанных с белками (GPCR) наиболее важных клеточных поверхностных рецепторов. Они опосредуют действие катехоламинов на клеточном уровне и широко распространены в структурах головного мозга, обеспечивающих когнитивное функционирование. Различают альфа1- и альфа2-адренорецепторы, которые обладают повышенной чувствительностью и норадреналину, имеют низкий порог раздражения, при выделении необходимого количества медиатора возбуждаются альфа-адренорецепторы. Альфа1-АР имеют постсинаптическую локализацию, тогда как альфа 2-адренорецепторы — пре- и постсинаптическую локализацию. По своей структуре это мембранные белки и, взаимодействуя с G-белками, они выполняют регуляторную функцию. Среди них наиболее изучены Gs-белки и Gi-белки, ингибирующие аденилатциклазу. Однако $\alpha 1$ -АР, вероятно, взаимодействуют с другим типом G-белков — Gq-белком, который активирует фосфолипазу C, катализирующую распад фосфолипидов мембран и, в частности, фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата до инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина. Ранее установлено, что инозитол-1,4,5-трифосфат активирует выброс ионов кальция из эндоплазматического ретикулума, тем самым повышая его внутриклеточную концентрацию. Диацилглицерол связывается и стимулирует протеинкиназу C, которая повышает активность киназ, ответственных за образование фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата — субстрата

фосфолипазы C. С другой стороны, протеинкиназа C может участвовать в ингибировании гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата фосфолипазой C, что приводит к падению концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция. При дальнейшей стимуляции AP происходит увеличение поступления ионов кальция в клетку, при этом уже извне. Далее происходят транскрипция генов и модуляция других путей нейротрансдукции [70, 71].

В настоящее время активно обсуждается роль $\alpha 1$ -AP в нарушении ауторегуляции головного мозга — одного из важных механизмов хорошего когнитивного функционирования. В последнее время появляются сведения о роли $\alpha 1$ -AP в патогенезе нейродегенеративных процессов головного мозга и формировании деменции при БА. Предполагается, что активация $\alpha 1$ -AP вызывает вазоконстрикцию, которая способствует накоплению β -амилоида в заинтересованных зонах [72]. Более того, исследования показали, что накопление амилоидных белков в сосудистой стенке может вызывать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к уменьшению вазомоторной функции [73, 74].

В последнее время все чаще высказывается предположение о роли так называемых агонистических аутоантител к адренорецепторам (agAAB) как модуляторов патологии и исходов заболеваний с сосудистыми осложнениями. Патогенный потенциал циркулирующего agAAB уже продемонстрирован на животных моделях, а также в клинических исследованиях [75, 76]. Действуя на $\alpha 1$ -AP, agAAB вызывают их стойкую активацию, что ведет к повреждениям в макро- и микроциркуляции головного мозга, значительному снижению кровотока в определенных его частях, таких как гиппокамп, а также существенно снижает плотность сосудов коры [77, 78]. В ранее проведенном исследовании Liao Y. H. et al. у пациентов с АГ были обнаружены agAAB в 25,3 % случаев и у 36,7 % у пациентов с рефрактерной АГ [79]. Предполагается, что

agAAB могут играть существенную роль в патогенезе деменции. Так, agAAB были обнаружены у 42–66 % пациентов, страдающих деменцией [80, 81]. Более того, при использовании у пациентов с деменцией метода иммуноадсорбции в течение четырехдневного курса были продемонстрированы положительные его эффекты. Иммуноадсорбция привела к длительной ликвидации agAAB, что сопровождалось снижением темпов когнитивного снижения по шкале MMSE, а также улучшением в поведенческой сфере в течение последующих 12–18 месяцев по сравнению с контрольной группой [82]. Однако во многом роль $\alpha 1$ -AP в развитии КН требует дальнейшего изучения.

С учетом глобального значения роста БА и других видов деменции неуклонно ведется поиск препаратов, а также продолжается изучение механизмов уже имеющихся препаратов с позиции когнитивной протекции.

Препаратом, обладающим выраженным действием на $\alpha 1$ -AP, является ницерголин (Сермион).

Ницерголин (Сермион)

В последние годы увеличился интерес как исследователей, так и клиницистов к препаратам, относящимся к сосудистой группе патогенетической терапии КН. Ницерголин (Сермион) представляет собой полусинтетическое производное спорыньи, зарегистрирован в более чем 50 странах и используется более трех десятилетий для лечения когнитивных, аффективных и поведенческих расстройств. Препарат обладает высокой степенью родства к $\alpha 1$ -AP и несколько ниже рецепторам серотонина (HT1A и HT2A), дофаминовым (D2 и D1) и мускариновым рецепторам (M1 и M2).

Ницерголин, вводимый перорально, быстро и почти полностью абсорбируется из кишечника. Путем гидролиза образуется основной метаболит ницерголина: 1,6-диметил-8 β -гидроксиметил-10 α -метоксиэрголин, а при деметилировании — 6-метил-8 β -гидроксиметил-10 α -метоксиэрголин. Эта реакция катализируется в значительной

степени с помощью CYP2D 6 [83]. Препарат выводится в форме метаболитов: 80 % с мочой и до 20 % через желудочно-кишечный тракт.

Эффекты ницерголина (Сермион) при когнитивных нарушениях. Эффекты ницерголина многогранны. Препарат стимулирует холинергическую нейротрансмиссию как путем увеличения выделения ацетилхолина из терминалов холинергического нерва, так и путем селективного усиления фермента холин-ацетилтрансферазы, стимуляции фосфоинозитидного пути и протеинкиназы C, оказывает нейрозащитные и антиоксидантные свойства, антитромботическую активность путем ингибирования тромбоцитарной фосфолипазы, что препятствует агрегации тромбоцитов, улучшению метаболических и гемодинамических процессов в головном мозге [84, 85, 86, 87]. Гемодинамические эффекты препарата заключаются в расширении крупных кровеносных сосудов (артерий) вследствие снижения сопротивления периферических сосудов и увеличении объема артериального кровотока. В последующем появились новые данные о других эффектах данного препарата, что позволило рассмотреть его применение при разных формах деменции. Так, ряд исследователей предположили, что ницерголин может усиливать дофаминергический и норадренергический обмен в некоторых областях головного мозга и стимулирует путь фосфоинозида, а также увеличивает транслокацию фосфоинозитид-протеинкиназы C, препятствуя отложению β -амилоида [84, 88, 89]. В экспериментальных условиях были получены данные, свидетельствующие о том, что ницерголин ингибирует выполнение апоптотической программы в кортикальных нейронах, способствует защите нейронов от β -амилоидной токсичности. Эксперименты, проведенные в чистых культурах астроцитов, показали, что компонент нейропротекции опосредуется механизмом взаимодействия глиальных нейронов. Кондиционированная среда культивируемых астроцитов, обработанных ницерголином или другими

его метаболитами в течение 72–96 часов (собранных через 24 часа после отмены препарата), обладала нейропротективными свойствами и при переносе в культуры с β -амилоидом. В культивируемых астроцитах ницерголин увеличивал внутриклеточные уровни глияльного нейротрофического фактора, которые, как известно, защищают нейроны от β -амилоидной токсичности [90]. В экспериментальном исследовании последних лет на модели БА у мышей было установлено, что в клетках гиппокампа мышей, обработанных ницерголином, уровни экспрессии генов апоптоза, воспалительных факторов были снижены, снижено накопление белка предшественника амилоида. Ницерголин ингибировал потерю нейронов и предотвращал КН через восстановление способности к обучению и памяти, улучшал нарушение моторики и когнитивную компетентность в клетках гиппокампа, воздействуя на сигнальный путь PI3K / АКТ. Эти результаты указывают на то, что ницерголин может быть эффективным лекарственным средством для клинического лечения пациентов с БА [91].

Препарат оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы — адренергическую, дофаминергическую и холинергическую, активируя которые, способствует оптимизации когнитивных процессов. Результаты мета-анализа 14 ранее проведенных клинических исследований по ницерголину свидетельствуют о положительных эффектах ницерголина на когнитивные функции и эмоциональную сферу у больных с когнитивными расстройствами различной тяжести как сосудистой, так и нейродегенеративной природы [92].

На сегодняшний день разработана концепция умеренных когнитивных расстройств (УКР), которые рассматривает с позиции ранней диагностики деменции, что придает им особую значимость. Ницерголин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал хорошо выраженный антиамнестический эффект [93]. В клиническом исследовании было продемонстрировано

положительное влияние на когнитивные функции, и поведение пожилых пациентов с УКР и поведенческим расстройством [92]. В крупном исследовании с участием пациентов с цереброваскулярной болезнью установлена высокая эффективность Сермиона (30 мг три раза в сутки в течение четырех недель) в улучшении когнитивных функций [94]. Учитывая клиническую эффективность в достижении антиамнестической активности наряду с экспериментальными данными о наличии у ницерголина нейропротективных свойств, нельзя не учитывать возможности данного препарата при амнестических видах УКР [95].

Показания и противопоказания к назначению ницерголина (Сермиона). В настоящее время препарат назначается при:

- 1) острых и хронических церебральных метаболических и сосудистых нарушениях (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в том числе транзиторной церебральной атаки);
- 2) снижении выраженности аффективных расстройств, вызванных церебральным инфарктом (таких как снижение умственной активности, невнимательность, нарушение современной памяти, депрессия);
- 3) лечении сосудистой деменции, для улучшения когнитивной функции и снижения тяжести этого заболевания;
- 4) лечении острых и хронических нарушений периферического кровообращения (таких как облитерирующее сосудистое заболевание конечностей).

Помимо эффектов ницерголина на структуры головного мозга, сообщается о пользе ницерголина при звоне в ушах и головокружении, при офтальмоголической патологии, венозном тромбозе, диабетической ретинопатии, старческой макулярной дегенерации, ишемическом отеке сосочков, хориоретинопатии и глаукоме в профилактике послеоперационного

тромбофлебита, болезни Паркинсона и доброкачественной гиперплазии предстательной железы [96].

Назначается препарат по 5–10 мг три раза в сутки или по 30 мг два раза в сутки длительно. В результате длительной терапии (не менее трех месяцев) наблюдается стойкое улучшение когнитивной функции и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. При нарушениях периферического кровообращения Сермион назначают по 10 мг три раза в сутки также в течение длительного времени. Существует также инъекционная форма препарата в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. Применяется внутримышечно по 2–4 мг два раза в сутки или внутривенно медленно 4–8 мг в 100 мл 0,9-процентного раствора натрия хлорида или 5–10-процентного декстрозы.

Противопоказан препарат при инфаркте миокарда, кровотечениях, выраженной брадикардии, нарушениях ортостатической регуляции, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, в детском и подростковом возрасте до 18 лет, беременности и периоде лактации, а также при повышенной чувствительности к ницерголину и другим производным эрготамина.

Вопросы безопасности ницерголина (Сермиона)

Основные неблагоприятные эффекты при назначении ницерголина в основном связаны с центральной нервной системой, желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой системами.

Безопасность данного препарата активно изучалась в течение последних трех десятилетий. Группа по исследованию ницерголина сообщила о возникновении галлюцинаций, повышенной утомляемости, дисгевзии. Также сообщалось, что на фоне приема препарата повышается потоотделение, возникают расстройства сна, обмороки, ажитация, головокружение, повышение аппетита, диспепсические расстройства и др. [96, 97, 98]. Описанные реакции были охарактеризованы как

незначительные и преходящие, они не повлекли прекращения терапии. Помимо этого, имеется сообщение о случае стенокардии Принцметала у 56-летней пациентки с АГ и энтерэктомией КА в анамнезе. Отмена препарата была связана с улучшением симптомов стенокардии [99]. Помимо этого отчета, большинство эффектов по стороны сердечно-сосудистой системы, сообщаемых в связи с ницерголином, являются незначительными и временными и включают временное повышение АД, обморок, брадикардию и гипотонию [100, 101, 102]. Отмечается, что с осторожностью следует назначать при гиперурикемии, а также при сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм и (или) выведение мочевой кислоты. Наряду с приведенными, существуют исследования, доказывающие хорошую переносимость данного препарата в терапевтических дозах [103, 104, 105]. Тем не менее обсуждается вопрос безопасности данного препарата у пациентов старших возрастных групп. В исследовании 80-х годов прошлого века было показано, что у пациентов старше 65 лет (средний возраст 81,6 года) после проведения 15-дневного курса ницерголином внутримышечно отмечается не только общее увеличение минимального объема мозгового кровотока на 12,9 %, максимального объема кровотока на 11,1 %, но особенно важна при этом высокая однородность локального мозгового кровотока [102]. Однако в 2013 году Европейский комитет по лекарственным средствам рекомендовал ограничить использование лекарственных средств, содержащих производные спорыньи по причине повышенного риска фиброза (фиброз сердечного клапана, утолщение плевры) и эрготизма [105]. Напротив, мета-анализ Fioravanti M. показал, что риск любых нежелательных явлений на фоне терапии ницерголином был сопоставим с плацебо, тогда как риск серьезных нежелательных явлений, хоть и незначимо, но был несколько ниже в группе ницерголина [106]. Также отмечается, что, несмотря на то что он является про-

изводным спорыньи, в литературе нет сообщений, связывающих прием ницерголина с развитием эрготизма. Необходимо подчеркнуть: все клинические исследования по ницерголину зарегистрированы давно, и безопасность ницерголина оценивалась по сравнению с плацебо.

Заключение

С учетом сочетания нескольких фармакологических эффектов данный препарат имеет несомненные перспективы дальнейшего применения при КН различной степени выраженности. Высокая эффективность препарата позволит снизить темпы когнитивного снижения и развития тяжелых форм КН. Анализ результатов исследований, посвященных изучению нежелательных эффектов, свидетельствует о безопасном профиле ницерголина (Сермиона), что имеет значение для длительной терапии.

Список литературы

1. Prince M., Wimo A., Guerchet M., et al. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends 2015. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
2. Yang M., Guo Y., Gong J. et al. Relationships between functional fitness and cognitive impairment in Chinese community-dwelling older adults: a cross-sectional study. // *BMJ*.— 2018.— Vol. 20.— № 8 (5): e020695.
3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. // *Lancet*.— 2017.— Vol. 390 (10100) — P. 1260–1344.
4. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И., Горчакова Т. Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего десятилетия. // *Вестн. РАМН*.— 2014.— Т. 69 (7–8).— С. 121–126.
5. Justin B. N., Turek M., Hakim A. M. Heart disease as a risk factor for dementia. // *Nat. Rev. Neurol*.— 2015.— Vol. 11 (11).— P. 651–657.
6. DeBette S., Markus H. S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. // *BMJ*.— 2010; 341: c3666.
7. Еремина Д. А. Динамика когнитивных функций больных ишемической болезнью сердца в процессе реабилитации после коронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. психолог. наук / Д. А. Еремина.— СПб. 2015.— 24 с.

8. Литвиненко М. А., Котов А. С., Романов С. В. и др. Нейрокогнитивный скрининг у пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в хирургическом лечении. // *Альманах клинической медицины*.— 2015.— № 39.— С. 51–55.
9. Schievink S. H. J., van Boxtel M. P. J., Deckers K. et al. Cognitive changes in prevalent and incident cardiovascular disease: a 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study (MAAS). // *Eur. Heart J*.— 2017.— Jul 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehx365. [Epub ahead of print].
10. Waldstein S. R., Brown J. R., Maier K. J. et al. Diagnosis of hypertension and high blood pressure levels negatively affect cognitive function in older adults. // *Ann. Behav. Med*.— 2005.— Vol. 29 (3).— P. 174–180.
11. Armstrong J. J., Mitnitski A., Launer L. J. et al. Frailty in the Honolulu–Asia aging study: deficit accumulation in a male cohort followed to 90% mortality. // *J. Gerontology. Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*.— 2014.— Vol. 70 (1).— P. 125–131.
12. Safizabal C. L., Beiser A. S., Chouraki V. et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. // *New England J. Med*.— 2016.— Vol. 374 (6).— P. 523–532.
13. Alonso A., Knopman D. S., Gottesman R. F. et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). // *J. Am. Heart Assoc*.— 2017.— Vol. 6 (7): e006014.
14. Novak V., Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. // *Nat. Rev. Cardiol*.— 2010.— Vol. 7 (12).— P. 686–698.
15. Cherbuin N., Reglade-Meslin C., Kumar R. et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.— 2009.— Vol. 28 (1).— P. 47–55.
16. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. Vascular risk factors and cognitive function among 3763 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): a cross-sectional analysis. // *Int. Psychogeriatr*.— 2009.— Vol. 21 (2).— P. 359–368.
17. Коваленко Е. А., Махнович Е. В., Боголепова А. Н. Роль артериального давления в формировании когнитивных нарушений. // *Медицинский алфавит*.— 2016.— Т. 1.— № 31.— С. 11–14.
18. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. // *Consilium medicum*.— 2009.— Т. 11.— № 2.— С. 55–61.
19. Hoffman L. B., Schmeidler J., Lesser G. T. et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. // *Neurology*.— 2009. Vol. 72 (20). P. 1720–1726.
20. Захаров В. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. // *Нервные болезни*.— 2013.— № 3.— С. 16–21.
21. Левин О. С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. // *Труд. пациент*.— 2011.— № 12.— С. 16–24.

22. Harkness K., Demers C. Screening for cognitive deficits using the Montreal cognitive assessment tool in outpatients ≥ 65 years of age with heart failure. // *Am. J. Cardiol.*— 2011.— Vol. 107.— P. 1203–1207.
23. Alagiakrishnan K., Mah D., Ahmed A. et al. Cognitive decline in heart failure. // *Heart failure reviews.*— 2016.— Vol. 21 (6).— P. 661–673.
24. Femminella G.D., Candido C., Conte M. et al. Cognitive Function and Heart Failure: The Role of the Adrenergic System. // *Recent Pat Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*— 2016.— Vol. 10 (1).— P. 40–49.
25. Haessler K.G., Laufs U., Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42 (10).— P. 2977–2982.
26. Pullicino P.M., McClure L.A., Howard V.J. et al. Identifying a high stroke risk subgroup in individuals with heart failure. // *J. Stroke and Cerebrovascular Diseases.*— 2013.— Vol. 22 (5).— P. 620–626.
27. Hwang, S.Y., Kim J.S. An examination of the association of cognitive functioning, adherence to sodium restriction and Na/K ratios in Korean heart failure patients. // *J. Clin. Nursing.*— 2016.— Vol. 25 (11–12).— P. 1766–1776.
28. Howell E.H., Senapati A., Hsieh E. et al. Medication self-management skills and cognitive impairment in older adults hospitalized for heart failure: A cross-sectional study. // *SAGE Open Med.*— 2017.— Vol. 23 (5): 2050312117700301. doi: 10.1177/2050312117700301. eCollection 2017.
29. Jefferson A.L., Himali J.J., Beiser A.S., et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. // *Circulation.*— 2010.— Vol. 122 (7).— P. 690–697.
30. Stanek K.M., Gunstad J., Paul R.H., et al. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure. // *J Cardiovasc Nurs.*— 2009.— Vol. 24 (3).— P. 192–197.
31. Woltz P. Health-related Quality of Life and Mortality in Incident Heart Failure from the Cardiovascular Health Study (CHS). // *University of Maryland, Baltimore.* 2014. <https://pqdtopen.proquest.com/doc/1548329261.html? FMT=Al>.
32. Cohen M.B., Mather P.J. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. // *Am. J. Geriatr. Cardiol.*— 2007.— Vol. 16 (3).— P. 171–174.
33. Cannon J.A., Moffitt P., Perez-Moreno A.C. et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. // *J. Card. Fail.*— 2017.— Vol. 23 (6).— P. 464–475.
34. Боголепова А.Н. Проблемы медикаментозной терапии больных с когнитивными нарушениями. // *Consilium Medicum.*— 2012.— Т. 14.— № 2.— С. 27–31.
35. Almeida O.P., Garrido G.J., Etherton-Beer C. et al. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. // *Eur. J. Heart Fail.*— 2013.— Vol. 15 (8).— P. 850–858.
36. Halling A., Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. // *Eur. J. Gen. Pract.*— 2006.— Vol. 12 (3).— P. 114–119.
37. Sierra S., Ramos M.C., Molina P. et al. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. // *J. Alzheimers. Dis.*— 2011.— Vol. 23.— P. 307–318.
38. Melinda C. Power, Weuve J., Sharrett R. et al. Gottesman. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. // *Nat. Rev. Neurol.*— 2015.— Vol. 11 (4).— P. 220–229.
39. Lin Q., Huang W.Q., Ma Q.L. et al. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: a cross-sectional study. // *Medicine.* 2017; 96 (39): e7682.
40. Humpel C. Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? // *Exp Gerontol.*— 2011. Vol. 146 (4).— P. 225–232.
41. Farr S.A., Yamada K.A., Butterfield D.A. et al. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. // *Endocrinol.*— 2008.— Vol. 149 (5).— P. 2628–2636.
42. Деревнина Е.С., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. и др. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. // *Анналы аритмологии.*— 2013.— Т. 10.— № 2.— С. 87–94.
43. Hui D.S., Morley J.E., Mikolajczak P.C. et al. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. // *Am. Heart J.*— 2015.— Vol. 169 (4).— P. 448–456.
44. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. // *J. Am. Col. Cardiol.*— 2013.— Vol. 62 (21).— P. 1990–1997.
45. Chen L.Y., Lopez F.L., Gottesman R.F. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline — the role of subclinical cerebral infarcts. // *Stroke.*— 2014.— Vol. 45 (9).— P. 2568–2574.
46. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. // *Neurology.*— 2013.— Vol. 81 (2).— P. 119–125.
47. Kalantarian S., Ruskin J.N. Atrial fibrillation and cognitive. // *Cardiology clinics.*— 2016.— Vol. 34 (2).— P. 279–285.
48. Puccio D., Novo G., Baiamonte V. et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? // *Minerva Cardioangiol.*— 2009.— Vol. 57 (2).— P. 143–150.
49. Hotta R., Shimada H., Makizako H. et al. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. // *Am. J. Health Behavior.*— 2015.— Vol. 39 (3).— P. 294–300.
50. Mons U., Schöttker B., Müller H. et al. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. // *Eur. J. Epidemiol.*— 2013.— Vol. 28, Issue 10.— P. 823–831.
51. Majidi A., Kamari F., Vafaee M.S. et al. Revisiting nicotine's role in the ageing brain and cognitive impairment. // *Rev Neurosci.*— 2017.— Vol. 28 (7).— P. 767–781.
52. Demars M.P., Morishita H. Cortical parvalbumin and somatostatin GABA neurons express distinct endogenous modulators of nicotinic acetylcholine receptors. // *Cortical Molecular Brain.*— 2014.— Vol. 7.— P. 75–79.
53. Vangkilde S., Bundesen C., Coull J.T. Prompt but inefficient: nicotine differentially modulates discrete components of attention. // *Psychopharmacology.*— 2011.— Vol. 218 (4).— P. 667–680.
54. Chamberlain S.R., Odlaug B.L., Schreiber L.R.N. et al. Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. // *Am. J. Addictions.*— 2012.— Vol. 21.— S. 14–19.
55. Barnes D.E., Haight T.J., Mehta K.M. et al. Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. // *Am. J. Epidemiol.*— 2010.— Vol. 171 (3).— P. 292–302.
56. Kaarin J. Anstey Chwee von Sanden Agus Salim Richard O'Kearney. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. // *Am. J. Epidemiology.*— 2007.— Vol. 166 (4).— P. 367–378.
57. Rundek T., Della-Morte D., Gardener H. et al. Relationship between carotid arterial properties and cerebral white matter hyperintensities. // *Neurology.*— 2017.— Vol. 88 (21).— P. 2036–2042.
58. Moroni F., Ammirati E., Rocca M.A. et al. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. // *Int J Cardiol Heart Vasc.*— 2018.— Vol. 19.— P. 63–69.
59. Markus H.S., King A., Shipley M. et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. // *Lancet Neurol.*— 2010.— Vol. 9 (7).— P. 663–671.
60. Mathiesen E.B., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. // *Neurology.*— 2004.— Vol. 62 (5).— P. 695–701.
61. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. Impact of low and moderate carotid stenoses on neurophysiological status of patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. // *Frontiers in Neurology.*— 2012.— Vol. 3.— P. 1–5.
62. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Williamson J.D. et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32 (2).— P. 221–226.
63. Van den Berg E., Kessels R.P., Kappelle L.J. et al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants. // *Drugs Today (Barc).*— 2006.— Vol. 42 (11).— P. 741–754.
64. Laron Z. Insulin and the brain. // *Arch. Physiol. Biochem.*— 2009.— Vol. 115.— P. 112–116.
65. Emmanuel Y., Cochlin L.E., Tyler D.J. et al. Human hippocampal energy metabolism is

- impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. // *Brain Behav.*— 2013.— Vol. 3 (2).— P. 134–144.
66. Williamson R., McNeilly A., Sutherland C. Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem? // *Biochem. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 84 (6).— P. 737–745.
 67. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356 (18).— P. 184–1852.
 68. Gannon M. Che P., Chen Y. et al. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. // *Front. Neurosci.*— 2015.— V. 9 (220).— P. 1–12.
 69. Fitzgerald P. J. Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. // *Auton. Autacoid Pharmacol.*— 2015.— Vol. 34 (3–4).— P. 15–26.
 70. Kozisek M.E., Bylund D.B. Norepinephrine/Epinephrine. // *Handbook of Contemporary Neuropsychopharmacology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 200.
 71. West A.E., Greenberg M.E. Neuronal activity-regulated gene transcription in synapse development and cognitive function. // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.*— 2011.— Vol. 3 (6). doi:10.1101/cshperspect.a005744.
 72. Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40 (7).— P. 2601–2606.
 73. Price JM, Sutton ET, Hellermann A, Thomas T. beta-Amyloid induces cerebrovascular endothelial dysfunction in the rat brain. *Neurol Res.* 1997; 19: 534–538.
 74. Gentile MT, Vecchione C, Maffei A, Aretini A, Marino G, Poulet R, Capobianco L, Selvetella G, Lembo G. Mechanisms of soluble beta-amyloid impairment of endothelial function. *J Biol Chem.* 2004; 279: 48135–48142. doi: 10.1074/jbc.M407358200.
 75. Wenzel K., Haase H., Wallukat G. et al. Potential functional relevance of α_1 -adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. // *PLoS One.*— 2008.— Vol. 3.— e3742.
 76. Zhou C.C., Zhang Y., Irani R. et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. // *Nat Med.*— 2008.— Vol. 14.— P. 855–62.
 77. Karczewski P., Pohlmann A., Wagenhaus B. et al. Antibodies to the α_1 -adrenergic receptor cause vascular impairments in rat brain as demonstrated by magnetic resonance angiography. // *PLoS One.*— 2012; 7 (7): e41602. doi:10.1371/journal.pone.0041602.
 78. Pohlmann A., Karczewski P., Ku M.C. et al. Cerebral blood volume estimation by ferumoxytol-enhanced steady-state MRI at 9.4 T reveals microvascular impact of α_1 -adrenergic receptor antibodies. // *NMR Biomed.*— 2014.— Vol. 27.— P. 1085–93.
 79. Liao Y.H., Wei Y.M., Wang M. et al. Autoantibodies against AT_1 -receptor and α_1 -adrenergic receptor in patients with hypertension. // *Hypertens Res.*— 2002.— Vol. 25 (6).— P. 41–46.
 80. René Thyrion J., Hertel J., N Schulze L., et al. Prevalence and Determinants of Agonistic Autoantibodies Against α_1 -Adrenergic Receptors in Patients Screened Positive for Dementia: Results from the Population-Based DelfHi-Study. // *J Alzheimers Dis.*— 2018. Jun 27. doi: 10.3233/JAD-171096. [Epub ahead of print].
 81. Karczewski P., Hempel P., Kunze R., Bimmler M. Agonistic Autoantibodies to the α_1 -Adrenergic Receptor and the β_2 -Adrenergic Receptor in Alzheimer's and Vascular Dementia. // *Scand. J. Immunol.*— 2012.— Vol. 75 (5).— P. 524–530.
 82. Hempel P., Heinig B., Jerosch C. et al. Immunoadsorption of Agonistic Autoantibodies Against α_1 -Adrenergic Receptors in Patients With Mild to Moderate Dementia. // *Ther Apher Dial.*— 2016.— Vol. 20 (5).— P. 523–529.
 83. Ezan E., Delestre L., Legendre S. et al. Immunoassays for the detection of nicergoline and its metabolites in human plasma. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*— 2001.— Vol. 25 (1).— P. 123–130.
 84. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. // *Clinical Drug Investigation.*— 2008.— Vol. 28 (9).— P. 533–552.
 85. Atri A. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. // *The American Journal of Managed Care.*— 2011.— Vol. 17 (13).— P. S 346–S 355.
 86. Sorino M.A., Battaglia A., Pamparana F. et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. // *European Journal of Pharmacology.*— 1999.— Vol. 368 (2–3).— P. 285–290.
 87. Carfagna N., Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. // *Functional Neurology.*— 1989.— Vol. 4 (4).— P. 177–185.
 88. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. // *Cochrane Database Syst Rev.*— 2001.— (4): CD 003159.
 89. Giardino L., Giuliani A., Battaglia A. et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). // *Neuroscience.*— 2002.— Vol. 109 (3).— P. 487–497.
 90. Caraci F., Chisari M., Frasca G. et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against beta-amyloid toxicity. // *Brain Res.*— 2005.— Vol. 1047 (1).— P. 30–37.
 91. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. // *Mol Med Rep.*— 2018.— Vol. 17 (5).— P. 293–7300.
 92. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*— 2001.— (4): CD 003159.
 93. Markesbery W.R. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. // *Journal of Alzheimer's Disease.*— 2010.— Vol. 19 (1).— P. 221–228.
 94. Boulu P. Effects du Sermion sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Analyse d'une population de 1 048 patients, à terrain vasculaire, suivis pendant 6 mois. // *Tempo medical.*— 1990; 397: 24–27.
 95. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. // *Biomed Res Int.*— 2014: 610103. DOI: 10.1155 / 2014/610103.
 96. Nicergoline Cooperative Study Group (1990). A double-blind randomised study of two ergot-derivatives in mild to moderate dementia. // *Current Therapeutic Research.*— 1990, 48: 597–612.
 97. Kugler J.E., Meurer-Krull B.C. Electroencephalographic and psychometric measurements during treatment of cerebral insufficiency with nicergoline and dihydroergotamine mesilate. // *Arzneimittel-Forschung.*— 1985.— Vol. 35 (12).— P. 1865–1870.
 98. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. // *Journal of the American Geriatrics Society.*— 1989.— Vol. 37 (4).— P. 295–302.
 99. Tomcsányi J., Vecsey T., Tátrai T. Nicergoline — induced Prinzmetal angina. 'Heartache' instead of headache. *Orvosi Hetilap.*— 2004.— Vol. 145 (1).— P. 31–32.
 100. Felisati G., Battaglia A., Papini M.G. et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. // *Clinical Drug Investigation.*— 2002.— Vol. 22 (11).— P. 731–740.
 101. Boismare F., Lefrançois J. Haemodynamic effects of nicergoline in man at rest and during exercise. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.*— 1980.— Vol. 7 (2).— P. 105–112.
 102. Bès A., Orgogozo J., Poncet M., et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. // *European Journal of Neurology.*— 1999.— Vol. 6 (3).— P. 313–322.
 103. Saletu B., Paulus E., Linzmayer L. et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double blind, placebo controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. // *Psychopharmacology.*— 1995.— Vol. 117 (4).— P. 385–395.
 104. Herrmann W.M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.*— 1997.— Vol. 8 (1).— P. 9–17.
 105. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2018 Jul 27]. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001832.jsp&mid=WC_0b01ac058004d5c1b.
 106. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. // *BMJ.*— 2014.— Vol. 4. (7): e005090. doi:10.1136/bmjopen-2014-005090.



Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹
Т. Г. Суранова, к.м.н., проф. кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней²

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

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва

A modern approach to the treatment and prevention of acute respiratory viral infections

N. V. Orlova, T. G. Suranova

Pirogov Russian National Research Medical University, Advanced Training Institute; Moscow, Russia

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к широко распространенным и социально значимым заболеваниям. Несмотря на схожесть строения, эпидемиологии, а также тропность к респираторному тракту, каждая ОРВИ имеет свои клинические особенности. Лабораторные методы позволяют определить каждый из респираторных вирусов. Наиболее тяжелое течение с возможным развитием осложнений характерно для гриппа, однако другие ОРВИ также могут вызывать осложнения. Для профилактики осложнений большую роль имеет подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни. Одной из групп лекарственной терапии, эффективной в лечении ОРВИ, являются интерфероны. Оригинальный отечественный лекарственный препарат Гриппферон® — представитель лекарственных препаратов группы интерферонов. В многочисленных исследованиях Гриппферон® подтвердил свою высокую эффективность в лечении и профилактике ОРВИ и гриппа. Препарат соответствует требованиям безопасности, рекомендован к применению взрослым, включая беременных, и детям с первых дней жизни.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, лечение, профилактика, интерфероны, Гриппферон®.

Summary

Acute respiratory viral infections (ARVI) are widespread and socially significant diseases. Despite similarities in structure and epidemiology as well as respiratory tract tropism, each ARVI has its own clinical characteristics. Laboratory methods allow us to identify each of the respiratory viruses. Influenza's effects are the most severe with a higher risk of developing complications. However, other ARVI can also cause complications. To prevent complications, it is important to suppress viral replication in the early disease stages. One group of the medicinal products, effective in treating ARVI, are interferons. Original medication Grippferon® is a well-known interferon-based preparation. In numerous clinical studies, Grippferon® has confirmed its high efficacy in the treatment and prevention of ARVI and influenza. This medication meets safety requirements and is recommended for use by adults, including pregnant women, and children from the first days of life.

Key words: acute respiratory viral infections, influenza, treatment, prevention, interferon, Grippferon®.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными заболеваниями в мире. В настоящее время известно более 200 вирусов, этиологически связанных с ОРВИ. Разнообразие вирусов таково, что, переболев заболеванием, вызванным одним вирусом, человек остается подверженным инфицированию другими вирусами данной группы. В среднем за год на одного взрослого приходится 3–4 случая заболевания ОРВИ, ребенок в течение года болеет от 6 до 9 раз. Ежегодно с ОРВИ ассоциированы 3,9 млн смертей в мире. Высокая заболеваемость ОРВИ также является экономической проблемой. Суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд рублей, составляя 80% ущерба от всех инфекционных болезней.

Особое место в группе ОРВИ занимает грипп, поскольку вирус гриппа

обладает способностью быстро распространяться и вызывать массовые заболевания. Для борьбы с гриппом существуют специфические противовирусные препараты прямого противовирусного действия (ингибиторы нейраминидазы) и вакцины [1], что практически отсутствует в отношении других возбудителей ОРВИ.

В связи с социальной значимостью ОРВИ в 2013 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с инициативой BRaVe (Battle against Respiratory Viruses initiative) по борьбе с ОРВИ. Предпосылками инициативы послужили существующие проблемы с лечением и профилактикой ОРВИ. Актуальность крупномасштабных исследований в области этиологии, эпидемиологии, патогенеза и влияния ОРВИ на течение хронических заболеваний была несомненна. Инициатива ВОЗ была направлена на совершенствование

методов диагностики, позволяющих дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции на ранних стадиях заболевания, разработку эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и (или) безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций (например, цитокинов). Также в данной инициативе большое внимание уделено необходимости смены парадигмы здравоохранения в области программ профилактики и лечения на основании актуальных взглядов и представлений об ОРВИ.

ОРВИ — группа заболеваний, характеризующихся коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой, интоксикацией и поражением различных отделов респираторного тракта.

Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ являются представители трех семейств РНК-

Таблица 1
Клинические проявления ОРВИ

Алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний					
Слабость, снижение работоспособности, головная боль и катаральные явления (насморк, боль в горле, кашель)					
↓			↓		
Температура тела нормальная или повышается незначительно (менее 37,5 °С)			Температура тела высокая (более 38 °С)		
↓			↓		
Умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубение голоса, афония. Сухой лающий кашель	Умеренная интоксикация, ринит, обильное выделение из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, снижение обоняния	Умеренная интоксикация, ринит, фарингит, приступообразный сухой кашель, одышка, цианоз губ	Выраженная интоксикация, головная боль, сухой кашель с болями за грудиной, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок	Обильное выделение из носа, тонзиллит, конъюнктивит, выраженное увеличение шейных лимфоузлов, боли в животе и учащенный стул до 5–6 раз в сутки	Умеренная интоксикация, ринит, фарингит. Сухой кашель с приступами удушья, астматический синдром (чаще у детей младшего возраста)
↓			↓		
Парагрипп	Риновирус	РС-вирус	Грипп	Аденовирус	РС-вирус

содержащих вирусов — парамиксовирусы (респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус парагриппа), коронавирусы и пикорнавирусы (риновирусы) и двух семейств ДНК-содержащих вирусов — аденовирусы (виды В, С, Е), парвовирусы (бокавирус человека) и др.

Несмотря на такое разнообразие вирусов, обращают на себя внимание их тропность к тканям респираторного тракта, цикличность заболевания и сходная клиническая картина. Такая закономерность во многом обусловлена общим строением вирусов данной группы и их жизненным циклом. Внутренняя часть вируса состоит из РНК или ДНК, являющихся геномом вируса, а также из нуклеопротеидов. Снаружи вирус покрыт защитной белковой оболочкой. Как правило, на поверхности оболочки находятся дополнительные антигенные структуры, способствующие репликации вирусов. Поверхностные антигены обладают значительной способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов и в конечном счете приводит к эпидемиям. В настоящее время наиболее изученным является вирус гриппа.

Существуют сезонные особенности циркуляции вирусов ОРВИ. Эпидемии возникают, как правило, осенью или зимой. Для этих периодов года также характерен эпиде-

мический подъем заболеваемости парагриппом и респираторно-синцитиальным вирусом. Сезонный подъем заболеваемости риновирусной инфекцией приходится на весну и осень. Аденовирус циркулирует среди населения круглогодично.

Источником инфекции служит человек с манифестной или стертой формой ОРВИ, риск заражения наиболее высокий в первые дни заболевания. Распространение инфекции происходит воздушно-капельным путем, однако не исключается возможность передачи вируса и контактно-бытовым путем (через руки, предметы обихода).

Входными воротами инфекции является респираторный тракт (место первичной локализации инфекции и развития патологического процесса). Внутриклеточное размножение вирусов приводит к гибели и отторжению клеток, что клинически проявляется катаральным воспалением дыхательных путей (особенно трахеи). Клинические проявления ОРВИ имеют схожие симптомы, но могут различаться по ряду параметров, которые позволяют дифференцировать заболевания (табл. 1).

Лабораторное подтверждение ОРВИ проводят: в случае госпитализации больного (тяжелые и необычные формы ОРВИ); у лиц с высоким риском неблагоприятного исхода (дети до одного года, беременные, лица с хроническими

заболеваниями сердца, легких, метаболическим синдромом и др.); при регистрации очагов ОРВИ с множественными случаями заболевания в организованных коллективах детей и взрослых (с числом заболевших ≥ 5 человек в один инкубационный период, заболевания лиц из организаций с круглосуточным пребыванием). Для диагностики используют: полимеразную цепную реакцию (ПЦР); метод выделения вирусной культуры; серологический метод (диагностически значимое увеличение титров вируснейтрализующих антител в ≥ 4 раза при одновременном исследовании в стандартных серологических тестах парных сывороток крови больного — первая в день постановки диагноза, вторая через 2–3 недели); методы иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализа (выявление вирусных антигенов в клетках эпителия носовых ходов, конъюнктивы). Исследуемый материал: мазки из носа, с конъюнктивы, взятые в первые три дня и не позднее пятого дня болезни [2, 3].

Грипп в группе ОРВИ занимает особое место. Это обусловлено способностью вируса к антигенной изменчивости, что определяет высокую восприимчивость населения, ежегодные сезонные эпидемии гриппа. Одним из действенных методов защиты от гриппа является вакцинация, которая проводится лицам из групп риска (детям, беременным, лицам

Таблица 2
Осложнения гриппа

- Острый средний отит (35% среди госпитализированных детей)
- Острый бронхит
- Пневмония
- Сердечно-сосудистые: сердечная недостаточность, миокардит и перикардит, кровоизлияние в сердечную мышцу и другие органы
- Неврологические: энцефалит, энцефаломиелит
- Синдром Рейе: энцефалопатия + жировая дистрофия печени (чаще у детей 5–14 лет; данное осложнение связывают с приемом салицилатов, частота — от 0,2 до 4,0 на 100 тысяч инфекционных больных)
- Почечные (нефрит)
- Гастроинтестинальные (диспепсические симптомы)
- Офтальмологические (конъюнктивит)
- Инфекционно-токсический шок
- Геморрагический шок
- Рабдомиолиз

Таблица 3
Осложнения гриппоподобных заболеваний

Возбудитель	Осложнения
Вirus парагриппа	Стенозирующий ларинготрахеит, гипоксия, асфиксия, нарушение метаболизма, отек мозга, бронхит, пневмония
РС-вирус	Ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония, ДН, апноэ, круп, гепатоспленомегалия, отит
Аденовирус	Фарингит, тонзиллит, бронхит, стенозирующий ларинготрахеит, пневмония
Риновирус	Ринит, фарингит, обострение хронических легочных заболеваний, отиты, синуситы
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус ТОРС	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром

с хроническими заболеваниями и др. [4]. Вирус гриппа способен вызывать осложнения со стороны практически всех органов и систем (табл. 2).

Кроме того, грипп способен приводить к обострению хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, поджелудочной железы, центральной нервной системы и др. Особенно опасен грипп для людей пожилого возраста, новорожденных и беременных.

В рамках исследования, результаты которого представлены в журнале *The New England Journal of Medicine*, выявлена связь между случаями гриппа (лабораторно подтвержденной инфекцией) и случаями госпитализации с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Результаты также показали, что риск ОИМ был в 10 раз выше при инфицировании вирусом гриппа типа В, в пять раз выше при гриппе типа А (наиболее распространенном в сезон гриппа 2017–2018 гг.), в 3,5 раза выше при респираторно-синцициальном вирусе человека и почти в три раза (2,77) — при наличии других вирусов [5].

Другие ОРВИ также могут протекать с осложнениями, особенно у лиц пожилого возраста, людей с хроническими заболеваниями и у детей младшего возраста (табл. 3). ОРВИ являются причиной 30–50 % случаев внебольничных пневмоний, 80 % обострений бронхиальной астмы и 20–60 % случаев ХОБЛ.

Учитывая высокую заболеваемость и существующий риск осложнений ОРВИ, необходимо проведение своевременной профилактики и лечения заболеваний (рис. 1).

Основными задачами терапии гриппа и других ОРВИ являются подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни, купирование клинических проявлений вирусной инфекции, профилактика и лечение осложнений, когда необходимо обоснованное, грамотное, своевременное применение антибиотиков и препаратов патогенетического действия.

Современные подходы к терапии указанных вирусных заболеваний

подразумевают использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов. Последние включают лечебно-охранительный режим, диету (обильное теплое питье — до 1,5–2,0 л жидкости в день), гигиенические мероприятия, физиотерапию.

Непременное условие эффективности лечения — соблюдение постельного режима в течение всего периода лихорадки и интоксикации. Через три дня после нормализации

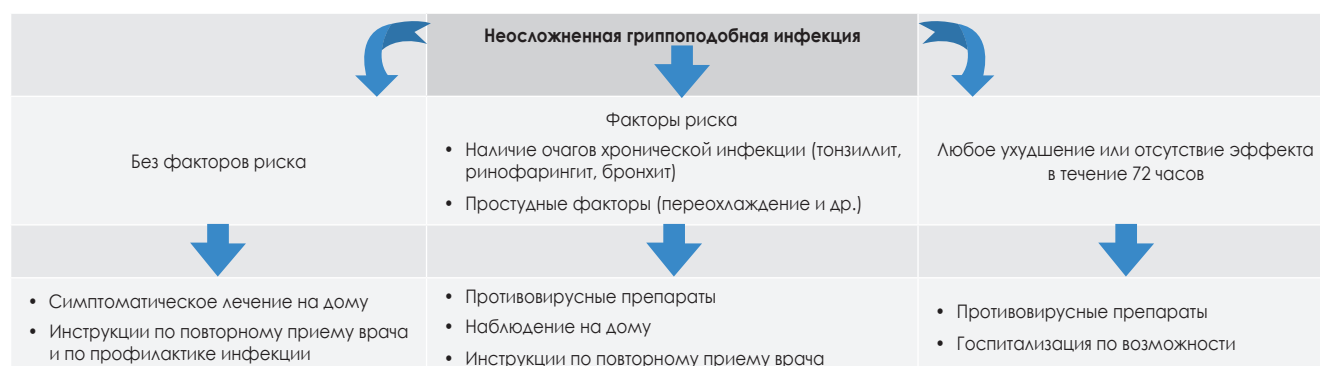


Рисунок 1. Алгоритм ведения неосложненной гриппоподобной инфекции [6].

Таблица 4
Механизмы, обеспечивающие клинически важные функции интерферона

Противовирусная функция	Иммуномодулирующая функция
Блокировка репликации вируса	Активация макрофагов и NK-клеток
Блокировка «раздевания» вируса (депротеинизация вирусных геномов)	Активация Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов
Подавление синтеза мРНК	Усиление экспрессии рецепторов (FcR, ConAR, цитокинов, гормонов)
Подавление синтеза белков	Усиление экспрессии антигенов (HLA 1-го и 2-го типов, β 2-микроглобулин, раковый эмбриональный антиген)
Активация апоптоза инфицированных клеток	Индукция иммунорегуляторных белков

температуры тела и исчезновения симптомов интоксикации назначают полупостельный режим. Для уменьшения интоксикации показано введение достаточного количества жидкости (1 500–1 700 мл) и витаминов, особенно аскорбиновой кислоты. Диета предполагает легкоусвояемую пищу. Положительное значение оказывает одновременное насыщение диеты продуктами, богатыми витаминами Р (черноплодная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны и др.). В первые дни болезни калорийность рациона снижают до 1 600–1 800 ккал. Рекомендован частый прием пищи (6–7 раз в сутки) преимущественно в жидком и хорошо измельченном виде.

Для лечения гриппа используют этиотропные препараты — ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир и занамивир. Основное их действие направлено на торможение репликации вируса путем воздействия на нейраминидазу [7, 8]. Осельтамивир эффективен в отношении большинства вирусов гриппа, включая пандемический. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также невозможность применения препарата у больных, находящихся на ИВЛ. Эффективность специфических противогриппозных средств напрямую зависит от сроков их назначения (чем раньше, тем эффективнее). Однако из недостатков этого класса препаратов следует отметить развитие резистентности. Данные последних лет свидетельствуют о развитии резистентности к препаратам группы ингибиторов нейраминидазы — это отмечается в 2–4% наблюдений. Кроме того, имеющиеся противогриппозные

препараты активны только в отношении вирусов гриппа, но неэффективны при других ОРВИ.

Таким образом, оптимизация лечения ОРВИ предполагает включение в терапию комплексных лекарственных средств, направленных на предотвращение размножения вирусов и обладающих иммуномодулирующим действием и способностью корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения.

В комплексной терапии ОРВИ нашли применение препараты с двойным механизмом действия: противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами — интерфероны (табл. 4). Назначение интерферонов оправданно развивающейся иммуносупрессией под воздействием вирусов.

Интерфероны способны активировать транскрипцию более 2 тысяч генов, обладающих противовирусным действием в клетках млекопитающих. Ферменты, запускаемые в клетках под непосредственным влиянием интерферонов, контролируют все стадии развития вирусов: с момента проникновения до выхода из клеток новых вирусов, особенно эффективно действуя на стадиях транскрипции, трансляции и сборки.

Интерфероны влияют на пролиферацию, дифференцировку, созревание, миграцию и выживание иммунокомпетентных клеток. NK-клетки под непосредственным действием интерферонов усиливают собственную цитотоксичность для уничтожения зараженных вирусами клеток. Ускоряется созревание дендритных клеток при участии интерферонов. Различные иммунные процессы с участием цитотоксических Т-клеток, Т-клеток памяти, организации Th1-ответа,

переключения синтеза антител IgG В-клетками также во многом зависят от интерферонов.

Интраназальное применение интерферонов защищает эпителиальные и эндотелиальные клетки от проникновения и негативного действия вирусов гриппа и других респираторных инфекций. Эффективность применения малых доз интерферонов при интраназальном и пероральном применении доказана многолетними исследованиями отечественных и зарубежных ученых [9–12].

Одно из достоинств данной группы препаратов при лечении гриппа и ОРВИ — отсутствие резистентности, поскольку интерферон не взаимодействует с вирусами напрямую, а блокирует механизм их воспроизведения. Такое опосредованное воздействие интерферонов на инфекционный агент и препятствует образованию резистентных вирусов [9, 12]. Интерфероны хорошо сочетаются с иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, включая антибиотики. Препараты этой группы эффективны не только в отношении вирусов гриппа, но и других вирусов ОРВИ. К их преимуществам можно отнести высокую терапевтическую эффективность, значимое подавление репликации вируса, хорошую комплаентность и отсутствие резистентности.

По данным зарубежных исследований, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при интраназальном использовании интерферонов [12, 13, 14]. Местное применение препаратов рекомбинантного интерферона (в форме капель, спрея или мази) эффективно за счет

достижения высоких концентраций активного вещества непосредственно в очаге поражения. Интерферон альфа-2b входит в рекомендации Минздрава России по лечению и профилактике ОРВИ и гриппа [6].

Одним из представителей лекарственных препаратов группы интерферонов является оригинальный отечественный препарат Гриппферон® (содержащий интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный), обладающий высокой эффективностью в отношении всех видов человеческих респираторных вирусов. Гриппферон® (в виде назальных капель и дозированного назального спрея) применяется для лечения и профилактики (в том числе экстренной) ОРВИ и гриппа. Так, в 2016 году было проведено исследование, включавшее 71 доношенного новорожденного ребенка, матери которых перенесли ОРВИ и грипп в третьем триместре беременности [15]. Было показано, что неонатальный период детей, матери которых применяли Гриппферон® в качестве лечения гриппа и ОРВИ, протекал намного благоприятнее. Это проявлялось в более высокой оценке по шкале Апгар, меньшей степени тяжести поражения ЦНС. Важным преимуществом препарата является то, что он не проникает через плаценту, не обладает эмбриотоксическим и тератогенным эффектами. Гриппферон® разрешен к применению даже таким уязвимым группам пациентов, как дети с первых дней жизни и беременные женщины. Это связано с высокой эффективностью и безопасностью препарата, подтвержденными результатами многочисленных клинических исследований и многолетним опытом применения в медицинской практике. Исследование лечебной эффективности Гриппферона у более чем 650 детей (из них 227 детей в возрасте младше одного года) показало: при-

ем препарата снижал длительность и интенсивность температурных реакций, продолжительность симптомов интоксикации, ускорял динамику регрессии катаральных симптомов (по сравнению с аналогичными показателями у лиц, получавших плацебо), на 2,2 дня сокращал общую продолжительность заболевания [12]. Препарат может быть использован у пациентов с сопутствующими фоновыми заболеваниями, у лиц, страдающих хроническими инфекциями, а также пациентами, имеющими аллергические заболевания.

Гриппферон® при первых признаках заболевания применяют в течение пяти дней в возрастной дозировке. Взрослым и детям старше 15 лет препарат рекомендуется принимать по три капли / дозы в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза при этом составляет 3000 МЕ, суточная — 15000–18000 МЕ). Детям с рождения и лицам до 15 лет Гриппферон® назначают в соответствии с возрастом — от 1 до 2 капель / доз в каждый носовой ход от 3 до 5 раз в день. Препарат удобен в применении, выпускается в индивидуальных пластиковых флаконах-капельницах.

Часто пациенты с гриппом и другими ОРВИ для облегчения симптомов нуждаются в дополнительной симптоматической терапии. Один из симптомов, выраженно влияющий на качество жизни пациента с гриппом, — ринорея. При необходимости используют местные сосудосуживающие препараты. На фармацевтическом рынке в достаточном количестве представлены сосудосуживающие капли и спреи. Однако надо помнить, что частое и длительное применение этих препаратов может приводить к развитию атрофических изменений слизистой оболочки носа и другим осложнениям.

Одним из важных остается вопрос о необходимости снижения температуры при гриппе и ОРВИ. Температурная реакция организма в данном случае является защитной, она стимулирует выработку эндогенного интерферона, активизируя иммунную систему, препятствует размножению вирусов, способствует их элиминации и гибели. В то же время повышение температуры выше 39 °С может приводить к тяжелым осложнениям со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Обоснованным считается применение жаропонижающих препаратов при температуре выше 38,5 °С. Какие средства можно использовать? В настоящее время из-за возможности развития целого ряда осложнений, в том числе синдрома Рея, повышения проницаемости сосудов, при гриппозной инфекции недопустимо применение аспирина. Риск развития агранулоцитоза исключает применение анальгина в качестве жаропонижающего средства. Наиболее оправданно использование препаратов на основе парацетамола.

Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении личной гигиены в эпидемический период, проведении противоэпидемических мероприятий. Профилактические мероприятия включают обязательную изоляцию больного, уборку помещения с применением дезинфицирующих средств, обработку помещения с помощью ультрафиолетовой лампы, проветривание помещения, использование индивидуальной посуды с последующей ее дезинфекцией. Индивидуальные меры профилактики: мытье рук, промывание слизистых носа и глаз, ограничение контактов со слизистыми носа и глаз, использование

Таблица 5
Характеристика препаратов для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ

Препарат	Представители	Специфичность	Длительность эффекта
Противогриппозные вакцины	ЖГВ (с 3 лет) ИГВ (с 6 месяцев)	Вирусы гриппа	Длительный эффект, возможно несоответствие свойств вакцин эпидемическому возбудителю
Препараты специфической защиты	Озельтамивир (с 1 года) Занамивир (с 5 лет)	Вирусы гриппа	Эффект короткий, риск формирования резистентности
Препараты неспецифической защиты	Препараты интерферона (Гриппферон, капли или спрей, с 0 лет)	Широкий спектр возбудителей	Возможен длительный противовирусный эффект, отсутствие резистентности

одноразовых масок (смена маски каждые два часа). Одним из методов профилактики гриппа является вакцинация, однако вакцины не решают всех эпидемических проблем, связанных с ОРВИ, и эффективны только против актуальных на конкретный сезон штаммов вируса гриппа. Существуют абсолютные противопоказания к гриппозным вакцинам: аллергия на куриный белок и другие компоненты вакцины, аллергические реакции в анамнезе и др. [1, 2]. Применение иммуномодулирующих препаратов (например, интерферонов) — эффективный метод профилактики ОРВИ (табл. 5).

Гриппферон® эффективен при использовании в период сезонного повышения заболеваемости гриппом и ОРВИ как для экстренной профилактики, так и для лечения уже возникшего заболевания. Для экстренной профилактики Гриппферон® применяется в дозировке, соответствующей возрасту пациента, дважды в день. При сезонном повышении уровня заболеваемости рекомендуют однократное применение препарата утром с интервалом один раз в сутки. Профилактический эффект Гриппферона доказан в многочисленных клинических исследованиях [12, 16, 17], проведенных на базе ведущих научных центров России. Применение препарата в организованных коллективах обеспечивало снижение заболеваемости в 2,4–3,5 раза [17, 18]. В 2016–2017 годах было проведено исследование профилактической эффективности Гриппферона у медицинских работников кафедры инфекционных болезней РМАНПО (г. Москва). Среди сотрудников, применявших Гриппферон® в качестве профилактического препарата, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания ОРВИ и гриппом за весь эпидсезон [18]. Изучение профилактического действия Гриппферона у недоношенных детей в возрасте 1–7 недель жизни, имевших контакты с заболевшими ОРВИ, выявило снижение частоты развития заболевания в 3,5 раза, а также снижение риска развития осложнений в 9,2 раза [19].

Заключение

ОРВИ являются самыми распространенными заболеваниями в мире. Высокая заболеваемость ОРВИ и риск развития серьезных осложнений обуславливают необходимость проведения своевременных лечебных и профилактических мероприятий. Для борьбы с ОРВИ и гриппом на разных этапах заболевания в арсенале медицинских работников имеются специфические противогриппозные средства и вакцины, противовирусные препараты и средства симптоматической терапии. Немаловажную роль в профилактике и лечении ОРВИ играют интерфероны, которые эффективны в отношении всех видов человеческих респираторных вирусов. Применение интраназальных препаратов интерферона позволяет сократить сроки клинических симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки и др.), а также снизить число осложнений ОРВИ и гриппа, что особенно важно. На основании приведенных данных рандомизированных исследований, в том числе многоцентровых двойных плацебо-контролируемых, можно сделать заключение, что препарат Гриппферон® может быть рекомендован как средство выбора для лечения и профилактики (в том числе экстренной) гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
2. СП 3.1.2.3117–13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».
3. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». Рассмотрены и рекомендованы к утверждению профильной комиссией Минздрава России по специальности «инфекционные болезни» на заседании 25 марта 2014 года и 8 октября 2014 года. 69 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

5. Jeffrey C. Kwong et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory — Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345–353.
6. Грипп у взрослых. Рекомендации МЗ РФ 2017 г. Подготовлены некоммерческой организацией «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» (МАСОИ).
7. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Суранова Т.Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига. 2018; 24 с.
8. Клинический протокол диагностики и лечения ОРВИ и ГРИПП у взрослых (ПМСП). Утвержден протоколом заседания экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК от 19 сентября 2013 года № 18.
9. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res.* 2011; 162: 12–18.
10. Schoggins JW, Rice CM. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology.* 2011; 1 (6): 519–25.
11. Nicholls JM. The battle between influenza and the innate immune response in the human respiratory tract. *Infect. Chemother.* 2013; 45: 11–21.
12. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. *Поликлиника.* 2008; 5: 22–26.
13. Costa-Pereira AP., Williams TM., Strobl B. et al. The antiviral response to gamma interferon. *J. of Virology.* 2002 Sep; 76 (18): 9060–68.
14. Васина А.В., Сологуб Т.В. Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Методические рекомендации Санкт-Петербурга. 2016. 82 с.
15. Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Павличенко М.В., Ремизова И.И., Плюснина Н.Н., Бычкова С.В. Клинико-иммунологические особенности неонатального периода у новорожденных, матери которых перенесли ОРВИ и грипп в третьем триместре беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017; 16 (3): 14–23.
16. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. *Вопросы практической педиатрии.* 2016; 11 (4): 44–52. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52.
17. Панова И.А., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Чаша Т.В. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017; 1: 32–41.
18. Н.Д. Юшук, О.С. Хадарцев. Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей. *Лечащий врач.* 2018; 3: 67–72.
19. Филькина О.М., Васильева Т.П. Антимикробная терапия в комплексном лечении ОРВИ у недоношенных детей на первом году жизни. *Практическая медицина.* 2014; 7(83): 181–184.



Милдронат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

С. Н. Пузин, д.м.н., проф. кафедры¹, акад. РАН

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры¹

С. С. Пузин, студент IV курса²

¹Кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

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

Mildronate in treatment of cardiovascular diseases

S. N. Puzin, O. T. Bogova, S. S. Puzin

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

Резюме

Милдронат, созданный в латвийском Институте органического синтеза, относится к классу парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот и широко известен клиницистам благодаря своим цитопротективным свойствам при патологиях ишемического генеза. Целью настоящего обзора является освещение результатов экспериментальных и клинических исследований действия препарата Милдронат в кардиологии и ангиологии за последние 15–20 лет, соответствующих современным критериям доказательной медицины.

Ключевые слова: Милдронат, цитопротективные свойства, патология ишемического генеза, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, клинические эффекты, результаты экспериментальных исследований, клинические исследования, кардиология, ангиологии, доказательная медицина.

Summary

Mildronate, created at the Latvian Institute of Organic Synthesis, belongs to the class of partial inhibitors of β -oxidation of fatty acids and is widely known to clinicians due to its cytoprotective properties in pathologies of ischemic genesis. Several hundred studies of different levels are devoted to the study of the clinical effects of Mildronate, and the purpose of this review is to highlight the results of experimental and clinical studies of Mildronate action in cardiology and angiology over the past 15–20 years, corresponding to the modern criteria of evidence-based medicine.

Key words: Mildronate, cytoprotective properties, pathology of ischemic genesis, ischemic heart disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, clinical effects, experimental results, clinical studies, cardiology, angiology, evidence-based medicine.

Сердечно-сосудистые заболевания (далее ССЗ) в официальной международной статистике представлены как болезни системы кровообращения и являются ведущими причинами смертности населения практически во всех странах мира. Для развития и прогрессирования ССЗ характерны патофизиологические процессы и факторы риска, такие как артериальная гипертензия (далее АГ), атерогенная дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет (далее СД), ожирение, особенно абдоминальный тип, метаболический синдром, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек (далее ХБП), а также курение и гиподинамия. Многие из составляющих факторов риска уже являются самостоятельными заболеваниями, приводящими к развитию или ухудшению прогноза сосуществующих с ними болезней у человека, т. е. коморбидности [1]. Факторами, спо-

собствующими развитию коморбидности, могут являться хронические инфекции, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [2].

Согласно современным данным число больных с пятью и более коморбидными заболеваниями увеличилось с 42 % в 1988–1994 годах до 58 % в 2003–2008 годах [3], и заболевания сердечно-сосудистой системы (далее ССС) лидируют в этих показателях.

Характерным для ССЗ является ишемическое повреждение, представляющее собой гетерогенное состояние, сопровождающееся критическим снижением тканевого кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций, лежащих в основе тканевого повреждения (зоны ишемии):

гипоксию клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, нарушения реологических свойств крови, изменение сосудистого тонуса, эндотелиальную дисфункцию, внутрисосудистое воспаление [4]. Особо острые клинические проблемы возникают в условиях физической нагрузки, требующей увеличения коронарного кровотока в 10 и более раз по сравнению с состоянием покоя. Представления о механизмах ишемическо-гипоксического повреждения клеток лежат в основе комплексной терапии, включающей лекарственные средства (далее ЛС): антигипоксанты, антиоксиданты, энергокорректоры, вазодилаторы и цитопротекторы.

Возникновение и прогрессирование ишемической болезни сердца (далее ИБС) всегда сопровождается дисбалансом свободно-радикальных процессов за счет увеличения активности повреждающего клетки и ткани перекисного окисления липидов

(далее ПОЛ) [5]. Неконтролируемое образование свободных радикалов (далее СР) является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией. [5, 6]. Известно, что органы и ткани в разной степени подвержены действию СР и демонстрируют различную устойчивость к окислительному стрессу. По мнению ряда исследователей, это связано с разным уровнем экспрессии антиоксидантных ферментов и особенностями метаболизма разных тканей. Особенности метаболизма различных типов клеток, их различия в устойчивости к окислительному стрессу можно оценить через внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал), который является производным всех биохимических реакций клетки и вычисляется через отношение концентрации восстановленного глутатиона к концентрации окисленного глутатиона [5, 7].

В нормальных условиях, когда нет недостатка кислорода, энергия в миокарде в виде аденозинтрифосфата (далее АТФ) образуется в основном из жирных кислот (далее ЖК) и глюкозы. По сигналу нервной системы в соответствии с потребностями происходит мобилизация ЖК, с помощью карнитина активируется их транспорт через митохондриальные мембраны, и сюда же поступает в достаточном количестве кислород. В митохондриях в результате β -окисления ЖК образуется ацетилкоэнзим А, который поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ. Другим источником образования энергии является путь аэробного или анаэробного окисления глюкозы [8, 9].

В условиях ишемии метаболизм миокарда меняется, для окисления короткоцепочечных и длинноцепочечных ЖК кислорода в клетке не хватает, вследствие этого в митохондриях клеток ишемизированных тканей накапливаются неокисленные метаболиты ЖК ацилкарнитин и ацил-коэнзим А (ацил-КоА), которые блокируют транспорт уже

синтезированного АТФ из митохондрий в цитозоль, а также оказывают разрушающее действие на клеточные мембраны, что может привести к гибели ишемизированных клеток. Кроме того, накопление ЖК блокирует окисление глюкозы, а длинноцепочечный ацилкарнитин способствует сокращениям ишемизированного миокарда, что приводит к возникновению порочного круга. Следствием токсического действия неокисленных метаболитов ЖК является блокада Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума — кальциевого насоса, необходимого для нормальной сократимости миокарда [8, 9].

Для коррекции нарушенного метаболизма в ишемизированных клетках необходимо ограничить поток длинноцепочечных ЖК через митохондриальные мембраны, одновременно активируя альтернативный механизм производства энергии в клетках путем окисления глюкозы. В условиях нехватки кислорода клетке более выгодно использовать путь окисления глюкозы, чем ЖК, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Образование АТФ путем аэробного гликолиза требует на 12 % кислорода меньше, чем продукция АТФ при окислении ЖК [8, 9].

В условиях ишемии миокарда из-за недостатка кислорода, с одной стороны, накапливаются недоокисленные продукты ЖК (ацилкарнитин и ацил-КоА), блокируется транспорт АТФ из митохондрий, разрушаются клеточные мембраны, изменяется ионный состав, развивается контрактура ишемизированного миокарда. С другой стороны, в условиях гипоксии окисление глюкозы происходит лишь до лактата, развивается ацидоз, электрическая нестабильность миокарда, возникают нарушения ритма. Следовательно, в условиях ишемии исключительно важно переклестить процесс производства АТФ с окисления ЖК на гликолиз, тем самым уменьшая потребность клетки в кислороде для производства АТФ и предотвращая накопление в митохондриях клеток активированных форм ЖК. Таким образом,

терапию ИБС важно дополнить кислородосберегающими цитопротекторами, какими являются парциальные (частичные) ингибиторы окисления ЖК и активаторы транспорта и окисления глюкозы [8, 9].

Все препараты метаболической терапии в кардиологии можно условно разделить на две группы: препараты метаболической терапии и препараты для коррекции метаболизма. Под метаболической терапией понимают введение в организм субстратов метаболизма — витаминов, ферментов, аминокислот, глюкозы, калия, инсулина, АТФ и т. п., необходимых для обеспечения жизнедеятельности клеток.

Коррекция метаболизма — это введение в организм ЛС, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ], парциальные ингибиторы β -окисления ЖК и др.). По современным представлениям, идеальный корректор метаболизма должен препятствовать накоплению в клетках большого количества недоокисленных ЖК (предотвращение повреждения клеточных мембран), активировать захват и окисление клетками глюкозы, подавлять образование лактата и стимулировать окисление пирувата, а также быть способным препятствовать образованию активированных форм кислорода (предотвращение оксидативного стресса). Милдронат (мельдоний) можно назвать идеальным корректором метаболизма, так как он влияет на все составляющие метаболических процессов.

Милдронат принадлежит к группе цитопротекторов — антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Милдронат является структурным аналогом γ -бутиробетайна (далее ГББ), т. е. конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы — последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных, вследствие чего обладает способностью обратимо снижать концентрацию

карнитина как в плазме крови, так и в цитозоле и митохондриальном матриксе.

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния Милдроната на содержание карнитина в организме [10]. Было доказано, что Милдронат является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках, ибо он снижает его ренальный транспорт [10, 11]. Этот механизм обеспечивает быстрое снижение концентрации карнитина в крови, что впоследствии влияет на постепенное снижение его концентрации в тканях. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма. Снижение уровня карнитина оказывает двоякое влияние на организм человека. Ограниченная доступность карнитина в цитозоле снижает скорость активации и транспорта длинноцепочечных ЖК к месту их окисления в митохондриях. Иначе говоря, в условиях ишемии Милдронат замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных ЖК в митохондриях, предотвращая, таким образом, блокаду транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль, а также препятствуя нарушению целостности митохондриальных мембран из-за разрушающих свойств активированных ЖК (ацилкарнитина и ацил-КоА). Вследствие ограниченного транспорта и окисления ЖК в митохондриях их концентрация в цитозоле увеличивается, что является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза.

Установлено, что Милдронат повышает чувствительность инсулинового рецептора к инсулину и стимулирует контролируемый инсулином захват глюкозы [12], что способствует доступности глюкозы для включения в процессы производства энергии. Милдронат одновременно активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза — гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата, причем под влиянием

Милдроната не только повышается активность этих ферментов, а также индуцируется их биосинтез.

Милдронат «тренирует» клетки к использованию глюкозы в ситуациях ишемии, демонстрируя эффект прекондиционирования. Феномен определяется как «улучшение способности сердца переносить продолжительные ишемические периоды в результате применения кратковременных эпизодов ограничения кровоснабжения». Эффект прекондиционирования позволяет клеткам регулировать работу своих ферментных и рецепторных систем с целью выживания во время длительных периодов ишемии и восстановления их функции во время реперфузии и обеспечивает более стабильный энергообмен в условиях внезапной ишемии.

У больных с СД второго типа тяжесть заболевания прямо коррелирует с концентрацией карнитина в плазме крови [13]. Это указывает на необходимость пересмотра употребления карнитина или карнитинсодержащих продуктов (например, красного мяса), так как в условиях деградации карнитина до триметиламиноксида существенно повышается риск развития ССЗ [14].

В многочисленных исследованиях показано, что Милдронат имеет не только уникальные цитопротекторные свойства при ишемических поражениях самой разной этиологии и локализации, но и воздействует на молекулярные механизмы развития атеросклероза [15, 16].

Рациональным представляется курсовое применение Милдроната в реабилитационном периоде лечения инфаркта миокарда [17], что, однако, не исключает целесообразности начала применения Милдроната с первого дня развития инфаркта (и до инфаркта в случаях нестабильной стенокардии) с учетом экспериментальных работ, свидетельствующих о протективной роли Милдроната в развитии острой ишемии миокарда [18, 19].

В целом приведенные в данном обзоре результаты исследований демонстрируют способность Милдроната улучшать функциональ-

ное состояние ишемизированного миокарда, повышать толерантность к физической нагрузке, улучшать периферическое кровообращение и дилатационные свойства кровеносных сосудов, что соответствует представлению о Милдронате как о цитопротекторе и является основанием для применения данного препарата в комплексной терапии ССЗ [20–29].

Список литературы

1. Чукаева И. И., Клепикова М. В., Орлова Н. В. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин. — *Лечебное дело*. — 2011. — № 2. — стр. 18–22.
2. Fortin M, Lapointe L, Hudon C et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 20 (2): 51.
3. Boyd C. M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
4. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Евдокимов Ф. А., Алешкин В. А., Солощенко О. О., Новикова Л. И., Речнова Н. П. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. пути коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2009; (5): 30–34.
5. Силина Е. В., Румянцев С. А., Болевич С. Б., Меньшова Н. И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. *Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 12 (2): 36–42.
6. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
7. Шишкова В. Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив* 2014; 8: 113–8.
8. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mil-dronate: cardioprotective action through carnitinelowering effect. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 275–279.
9. Lango R., Smolenski R. T., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 21–29.
10. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 93–102.
11. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268:1876–1887.
12. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 277–283.

13. Liepinsh E.; Skapare E.; Vavers E. et al. M. High L-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. *Nutrition Research* 2012; 32 (5), 320–327.
14. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2011 Sep; 63 (9): 1195–201. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01325.x. Epub 2011 Jul 6.
15. Dzintare M., Bauman L., Meirena D. Involvement of nitric oxide production in the Mildronate mechanism of action. *Pharmacology Reviews and Communications*. Taylor & Francis Health Sciences 2002, 12 (3): 163–170.
16. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D. et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2006; 48 (6): 314–319.
17. Ярошно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2006; 3, с. 107–111.
18. Hayashi Y., Tajima K., Kirimoto T. et al. Cardioprotective effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on cardiac dysfunction induced by ischemia/reperfusion in isolated rat hearts. *Pharmacology*, 2000 Nov; 61 (4): 238–43.
19. Yonekura K., Eto Y., Yokoyama I. et al. Inhibition of carnitine synthesis modulates protein contents of the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and hexokinase type I in rat hearts with myocardial infarction. *Basic. Res. Cardiol*. 2000; Oct 95(5): 343–348.
20. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. Эффективность Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестник современной клинической медицины. 2009; Т. 2. № 4. С. 23а–25.
21. Михин В.П., Кольцова О.Н. Эффективность Милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда. 2012; Т. 1, № 2, с. 57–61.
22. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде. Биомедицина 2006; Т. 1. № 3. С. 67–69.
23. Михно М.М., Сукало Е.А., Пристром А.М. Опыт применения Милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология в Беларуси, 2012; 3: 83–91.
24. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; № 4. с. 83–92.
25. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. и др. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский кардиологический журнал 2009; № 1 с. 31–37.
26. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; Т. 3. № 3. С. 10–14.
27. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2009; № 6. С. 34–39.
28. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А., Полонская Я.В., Иванова М.В. Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; Т. 2, № 3: 32–36.
29. Dzerve V.; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial MILSS I. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47 (10): 544–51.



06 сентября 2018

XXVII Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы

Анализ скрининга артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры
Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры
И. А. Аляутдинова, ассистент кафедры
О. Е. Морунов, ассистент кафедры
Н. А. Плотникова, ассистент кафедры
С. В. Горяйнова, соискатель кафедры
С. А. Сапожников, методист Департамента здравоохранения г. Москвы
В. И. Лунев, ординатор кафедры

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

Analysis of arterial hypertension screening and risk factors for its development among population of Moscow

N. V. Orlova, Ya. G. Spiryakina, I. A. Alyautdinova, O. E. Morunov, N. A. Plotnikova, S. V. Goryainova, S. A. Sapozhnikov, V. I. Lunev
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертензия является социально значимым заболеванием в связи с высокой распространенностью и тяжелыми последствиями, включая инвалидизацию и смертность. Кафедрой поликлинической терапии РНИМУ неоднократно проводился скрининг артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы. Обследования включали измерение артериального давления, измерение массы тела и оценку абдоминального ожирения, применение опросников по выявлению факторов риска. В статье представлен анализ полученных данных. Отмечается низкая информированность населения о факторах риска артериальной гипертензии и наличии у себя заболевания, выявлена большая распространенность ожирения, курения, употребления избыточного количества соли, подверженности стрессу. Сформулированы рекомендации по коррекции факторов риска, правильной технике измерения артериального давления, дана информация по измерительным приборам артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, стресс, соль, ожирение, курение, скрининг, измерение артериального давления.

Summary

Hypertension is a socially significant disease due to high prevalence and severe consequences, including disability and mortality. The department of polyclinic therapy of Russian National Research Medical University repeatedly screened hypertension and risk factors for its development among the population of Moscow. Examinations included blood pressure measurement, body weight measurement and abdominal obesity assessment, use of questionnaires to identify risk factors. The article presents an analysis of the data obtained. There is a low awareness of the population about the risk factors for hypertension and about the presence of a disease, a large prevalence of obesity, smoking, excessive salt intake, and exposure to stress. Recommendations are formulated for correcting risk factors, correct technique for measuring blood pressure, information is provided on blood pressure measuring devices.

Key words: hypertension, risk factors, stress, salt, obesity, smoking, screening, measurement of blood pressure.

Артериальная гипертензия (АГ) является социально значимым заболеванием в связи с высокой распространенностью и тяжелыми последствиями, включая инвалидизацию и высокую смертность [1, 2]. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованные по результатам исследования, проведенного среди жителей 200 стран, свидетельствуют, что количество людей, страдающих гипертензией, в настоящее время составляет более 1 млрд [3]. Снижению частоты развития АГ и ее осложнений способствует коррекция модифициру-

емых факторов риска (ФР), к которым относятся низкая физическая активность, ожирение, нарушение липидного обмена, стресс, курение, чрезмерное употребление соленых продуктов и алкоголя, апноэ сна и др. [4, 5]. Министерство здравоохранения РФ уделяет большое внимание организации мероприятий, направленных на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): проводятся пропаганда здорового образа жизни и информирование населения с помощью социальной рекламы, телевизионных и радиопередач, видеосюжетов,

публикаций в печатных изданиях и интернете по проблемам, связанным с факторами риска ССЗ. Целью проводимых мероприятий являются формирование ответственности населения за состояние здоровья, самоконтроль артериального давления, контроль уровня холестерина, профилактика инсультов и инфарктов, прохождение диспансеризации. Проводятся подготовка и распространение информационных материалов (памятки, буклеты и др.) о правилах измерения артериального давления, роли артериальной гипертензии и повышенного уровня

Таблица 1
Рекомендации по изменению образа жизни у больных АГ

Мероприятия	Рекомендации	Снижение АД
Снижение веса	Поддержание нормальной массы тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²)	5–20 мм рт. ст. при снижении веса на 10 кг
Диета	Диета, богатая фруктами, овощами, ограничение жиров	8–14 мм рт. ст.
Ограничение потребления соли	Потребление менее 4 г соли	2–8 мм рт. ст.
Физическая активность	Быстрая ходьба не менее 30 мин. в день	4–9 мм рт.ст.
Ограничение потребления алкоголя	Не более 1 унции (30 мл) этанола или 24 унций пива, или 10 унций вина не более 2 раз в день мужчинам и 1 раз в день женщинам	2–4 мм рт. ст.

холестерина в крови как важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт), а также рекомендаций пройти диспансеризацию и профилактический медицинский осмотр. В проведении профилактических мероприятий в первичном звене здравоохранения участвуют отделения профилактики, центры здоровья, а также проводится работа с пациентами в школах здоровья [6, 7]. Для населения организируются в местах общественного пользования мастер-классы по измерению артериального давления, акции по пропаганде здорового образа жизни, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, Всемирный день здоровья, День сердца и другие мероприятия. Однако, несмотря на проводимые мероприятия, сохраняется низкая информированность населения о факторах риска артериальной гипертензии и наличии повышения артериального давления (АД) у пациентов. Возможно, такое положение обусловлено низкой заинтересованностью здоровых граждан или считающих себя здоровыми пропагандой профилактики ССЗ.

Кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова неоднократно проводился скрининг артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы, включая измерение артериального давления, массы тела и оценку абдоминального ожирения, применение опросников по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кафедрой проведены профилактическое обследование сотрудников Государственной Третьяковской галереи, сотрудников Московской

государственной консерватории имени П. И. Чайковского, День здоровья «Проверь свое сердце и легкие» в парке культуры и отдыха «Кузьминки». В мае 2017 года кафедра поликлинической терапии приняла участие в проведении акции «Май — месяц здорового сердца», приуроченной к Всемирному дню борьбы с артериальной гипертензией. В ходе акции были обследованы 885 граждан, которым проведено измерение АД, анкетирование по выявлению факторов риска ССЗ, даны рекомендации по здоровому образу жизни. Результаты проведенных мероприятий показали, что до 50 % взрослого населения не информированы о цифрах своего артериального давления, курят 20 % женщин и 30 % мужчин. При обследовании повышение АД выявляется у 14 % обследованных граждан, считающих себя здоровыми, учащение пульса (более 80 ударов в минуту) — у 11 % обследованных. При наличии выявленных факторов риска с пациентами проводилась индивидуальная профилактическая беседа по здоровому образу жизни и профилактике заболеваний сердца, раздавались памятки по здоровому образу жизни, борьбе с курением, а также памятки с адресами центров здоровья, при необходимости были рекомендованы гипотензивные лекарственные препараты.

Анализ результатов проведенных выездных профилактических обследований позволяет сделать вывод, что проблема раннего выявления факторов риска ССЗ среди населения стоит очень остро в связи с их высокой распространенностью и низкой обращаемостью населения, особенно среднего возраста, в ме-

дицинские учреждения для профилактического осмотра. Мероприятия, проводимые в общественных местах, позволяют не только выявлять пациентов с уже имеющимися ССЗ, но и проводить профилактику как для пациентов с клиническими проявлениями ИБС и артериальной гипертензии, так и людей с высоким риском заболеваний, нуждающихся в назначении медикаментозной терапии.

Наряду с первичной профилактикой артериальной гипертензии не менее важны немедикаментозные мероприятия по профилактике осложнений артериальной гипертензии. Среди немедикаментозных мероприятий, оказывающих профилактический эффект, отмечают формирование стрессоустойчивости, отказ от кофеина, полноценный ночной сон, лечение апноэ сна. Для снижения общего сердечно-сосудистого риска большое значение имеют отказ от курения, борьба с дислипидемией. Коррекция факторов риска позволяет повысить эффективность достижения целевых значений АД при использовании гипотензивных препаратов, а в ряде случаев нормализация АД наблюдается без применения гипотензивных препаратов на фоне отказа от вредных привычек (табл. 1).

При соблюдении рекомендаций по диете, ограничению потребления соли, коррекции массы тела, увеличению физической активности отмечается снижение артериального давления до 20 мм рт. ст. При коррекции факторов риска ССЗ повышается эффективность гипотензивной терапии даже при резистентной гипертензии. Однако скрининговое обследование пациентов, обратившихся за меди-

Артериальное давление

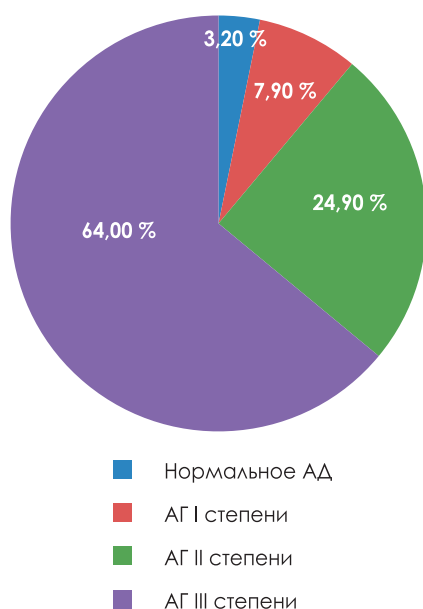


Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии среди пациентов, обратившихся в диспансерные кабинеты поликлиник г. Москвы.

цинской помощью в поликлиники г. Москвы, показало неутешительные результаты как по достижению целевых значений АД, так и соблюдению принципов здорового образа жизни пациентами-гипертониками. Нами были проанализированы данные анкетирования пациентов с артериальной гипертензией, обратившихся в поликлиники г. Москвы:

1 422 больных, средний возраст которых составил 57 лет. Нормальное давление определялось у 46 человек (3,2 %), артериальная гипертензия I степени — у 110 (7,9 %), II степени — у 350 (24,9 %), а III степени — у 910 пациентов (64 %) (рис. 1).

Таким образом, среди гипертоников, обратившихся в поликлиники, значительно преобладали пациенты с III степенью АГ. Было проведено анкетирование по наличию факторов риска у этих пациентов. При изучении индекса массы тела было выявлено, что более 40 % опрошенных пациентов имели избыточную массу тела, а 33 % — ожирение (рис. 2).

Среди пациентов АГ регулярно употребляют фастфуд и полуфабрикаты более 16 %, часто или постоянно досаливают пищу и употребляют соленые продукты более 20 % (рис. 3–5).

Изучение частоты употребления фастфуда и полуфабрикатов, а также информированности населения о содержании в данных продуктах большого количества соли выявило, что почти никто не ассоциирует эти продукты с излишним потреблением поваренной соли.

Среди факторов, влияющих на повышение артериального давления, выделяют влияние стресса.

Индекс массы тела

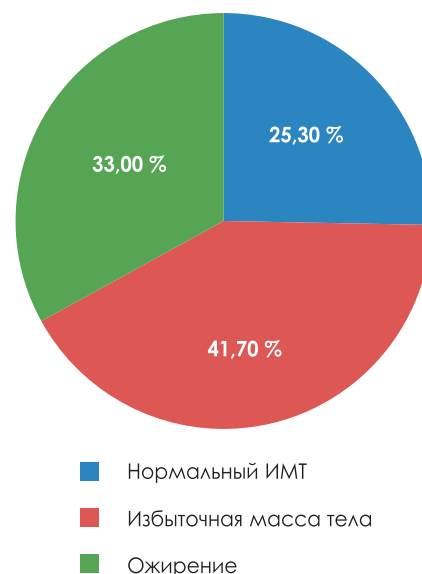


Рисунок 2. Распространенность избыточной массы тела.

В современном мире люди испытывают воздействие стресса как в повседневной жизни, так и в случае трагических ситуаций. Сердечно-сосудистая система наиболее уязвима к стрессу и чаще других испытывает его повреждающее воздействие [8, 9]. Причинами развития острых сердечно-сосудистых состояний, таких как гипертонический криз, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообра-

Употребление фастфуда и полуфабрикатов



Рисунок 3. Распространенность употребления фастфуда и полуфабрикатов.

Любители соленых продуктов

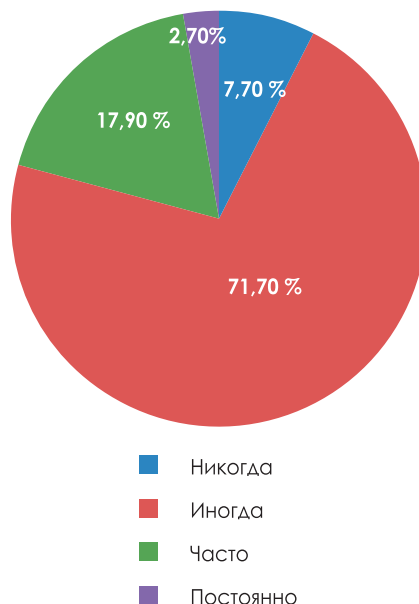


Рисунок 4. Распространенность употребления продуктов с высоким солевым компонентом.

Привычка досаливать приготовленную еду

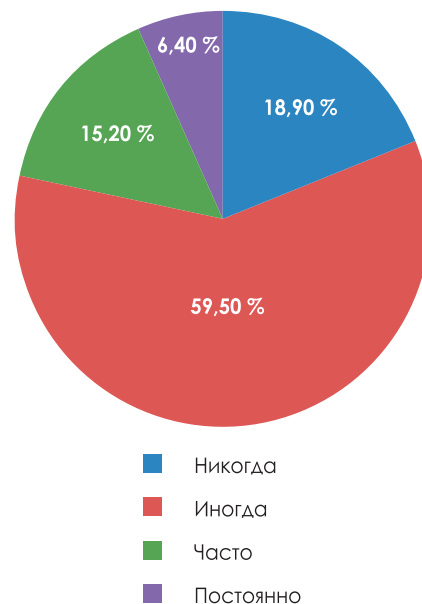


Рисунок 5. Распространенность привычки досаливать приготовленные продукты.

Таблица 2
Показатели Эхо-КГ у больных с разным риском ССЗ

	Высокий риск (N = 30)	Низкий риск (N = 30)	P
ФВ, %	61,5 (58,0–68,0)	66,0 (59,0–70,0)	0,14
ММЛЖ (г)	220 (178–256)	191 (169–205)	P < 0,05
Правая ОСА, мм	0,90 (0,80–0,97)	0,73 (0,70–0,80)	P < 0,01
Левая ОСА, мм	0,90 (0,80–0,96)	0,75 (0,70–0,80)	P < 0,01

щения, транзиторные ишемические атаки, часто является воздействие сильного эмоционального стресса. При изучении влияния стресса на подъем АД мы использовали в качестве модели состояние психологического эмоционального стресса пациентов накануне проведения хирургической операции. Повышение артериального давления накануне операции было выявлено у 25 % пациентов, среди них у 7,8 % никогда ранее подъема АД не отмечалось. Также в исследовании было выявлено, что развитие гипертензивных реакций в предоперационный период зависит от стрессоустойчивости пациентов.

Длительный эмоциональный стресс также влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает их прогноз [10, 11]. В рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC-2013 отдельно выделяют стресс-индуцированную артериальную гипертензию. Нами было изучено влияние длительного стресса на развитие артериальной гипертензии у женщин — матерей детей с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями, которые связаны с тяжелым прогнозом для жизни ребенка. Возраст обследованных женщин составил 28–47 лет, и ранее они никогда не отмечали подъемов АД и не обращались за медицинской помощью по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В результате проведенного исследования было выявлено, что распространенность артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями, в условиях длительного стресса составляет 19 %.

Факторы риска ССЗ влияют не только на формирование артериальной гипертензии, но и утяжеляют прогноз заболеваний, усиливают поражение органов мишеней, увеличивают риск развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, влияют на риск сердечно-сосудистой летальности. В проведенных нами исследованиях было установлено, что наличие множественных факторов риска сердечно-сосудистых событий оказывает более значимое влияние на эндотелиальную дисфункцию и гипертрофию левого желудочка, чем единичные факторы риска. В результате проведенного исследования показателей эхокардиограммы (Эхо-КГ) у пациентов АГ с различным сердечно-сосудистым риском было выявлено, что гипертрофия левого желудочка более выражена у пациентов с высоким риском ССЗ. При этом величина массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) достоверно значимо у пациентов с высоким риском ССЗ превышала показатели больных с низким риском ССЗ.

Измерение комплекса интима-медиа на общих сонных артериях выявило достоверно более высокие показатели у пациентов высокого риска ССЗ в сравнении с пациентами низкого риска. Результаты проведенных исследований подтверждают связь факторов риска с поражением органов мишеней — гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием сосудов (табл. 2).

Наши исследования показывают необходимость проведения мероприятий по коррекции факторов риска ССЗ. Повышение эффективности профилактических программ предусматривает наличие конкретных индивидуализированных ре-

комендаций по здоровому образу жизни для пациентов: в диете — рекомендуемое количество потребления соли, фруктов, овощей; указание ежедневного объема физической нагрузки, прогулок; сроки и объем снижения веса; сроки и программы по отказу от курения. Безусловно, во многих случаях пациентам требуется поддержка специалистов, в том числе психологов при наличии стрессорных факторов, консультации диетологов, врачей ЛФК, наркологов. Необходимую помощь пациенты могут получить как в специализированных учреждениях, так и в первичном звене здравоохранения. В центрах здоровья, например, проводится не только обследование для выявления факторов риска заболеваний, но и оказывается широкое консультирование населения по нормализации массы тела, физической активности, борьбе с вредными привычками.

Во многих исследованиях мы выявляли пациентов, у которых отмечался подъем артериального давления, однако при этом они утверждали, что ранее гипертензии у них не отмечалось. Такие данные были выявлены и при скрининге населения на АГ в местах отдыха, и при исследовании воздействия стресса на развитие АГ. Данный факт определяет низкую информированность населения о цифрах своего АД и подчеркивает диагностическую важность измерения артериального давления. Артериальная гипертензия является наиболее значимым фактором риска в структуре общей смертности в мире, опережая другие факторы риска ССЗ. Раннее выявление артериальной гипертензии увеличивает эффективность профилактических мероприятий.

HARTMANN



Создавая здоровое
будущее

Tensoval^{*}
duo control



ВОЗЬМИ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЬ



Технология «Двойной сенсор» сочетает в себе две технологии измерения артериального давления: звуковой (аускультативный) метод, при котором тонометр «слышит» и анализирует тоны Короткова, и цифровой (осцилометрический) метод



Полностью автоматический с манжетой на плечо



Технология Comfort Air. Индивидуальный подход к накачиванию манжеты в каждом случае



Объем памяти позволяет сохранять данные для 2 пользователей (60 измеренных значений для каждого, автоматическое сохранение результатов утром и вечером)



Датчик для обнаружения различных видов аритмии



Удобный чехол для хранения



**Домашняя
диагностика**

Бесплатная горячая линия по РФ:
8 800 505 12 12
www.paulhartmann.ru

* Тенсовал дуо контрол
Информация предназначения для специалистов

В рекомендациях 2013 года ESH/ESC (Hypertension Guidelines for the Management of Arterial Hypertension) подчеркивается диагностическая и прогностическая важность не только офисного, но и домашнего измерения АД, ценность домашнего мониторинга АД практически приравнивается к суточному мониторингу артериального давления. Разовые измерения в условиях поликлиники могут не отражать истинного уровня АД, примером чего являются гипертония белого халата и амбулаторная нормотония. При этом важными составляющими самоконтроля АД становятся правильная техника измерения и выбор тонометра. Врач должен дать пациенту рекомендации по технике измерения АД, включая правильную усадку пациента.

Факторы, важные для измерения АД

- Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием; прием пищи — за 30 минут до измерения, отказ от курения в течение 30 минут до измерения АД; отмена приема симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли; АД измеряется в покое после пятиминутного отдыха. В случае, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует увеличивать до 15–30 минут.
- Положение больного: сидя в удобной позе, рука на столе, манжета накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.
- Оснащение: размер манжеты должен соответствовать размеру руки — резиновая надуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80 % окружности руки; ширина должна быть не менее 40 % окружности плеча, для взрослых лиц применяется манжета шириной 12–13 и длиной 30–35 см (средний размер); столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

- Кратность измерения: для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 3 минут; при разнице более 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается среднее из двух последних измерений.

Наличие тонометра у больного АГ является обязательным условием. Проводя измерения АД самостоятельно, пациент должен фиксировать их в дневнике. В настоящее время медицинская промышленность предлагает разнообразные модели аппаратов для измерения артериального давления. Наиболее удобными являются автоматические тонометры, в которых прибор после нажатия кнопки самостоятельно накачивает воздух в манжету, стравливает его, фиксирует АД и пульс. Полуавтоматические приборы предполагают самостоятельное нагнетание воздуха в манжету пациентом с использованием груши. При использовании механических тонометров определение АД производится при помощи фонендоскопа. Современные приборы могут иметь дополнительные опции: память, различные индикаторы состояния организма, часы и т. д. Отдельные приборы оснащены звуковым сигналом в случае ошибочного измерения АД, индикатором разряженности батареи, возможностью информирования о нарушениях ритма, соответствии АД целевым значениям. Автоматические приборы измерения могут иметь традиционный размер с использованием на плече, а могут быть компактными для измерения АД на запястье и даже на пальце. В связи с тем, что эластичность периферических сосудов с возрастом нарушается, точность измерения АД прибором на запястье у пожилых пациентов может снижаться, поэтому им рекомендуется измерять АД только на плече. Измерение АД на пальце является наименее точным. Наиболее точными, профессиональными приборами считаются механические тонометры, которые чаще всего

используют врачи. Механический метод измерения носит имя русского доктора Короткова, предложившего его в 1905 году. Однако для самостоятельного измерения АД наиболее удобны автоматические и полуавтоматические тонометры. Измерительные приборы в зависимости от моделей, дополнительных опций, марки производителя имеют широкий диапазон цен, что также является немаловажным фактором для пациентов. Возможно удешевление прибора при выборе модели с меньшим набором опций. В то же время для пожилых пациентов со сниженным зрением, возможно, важными опциями будут подсветка и крупные цифры на дисплее. Конечно, решающим фактором выбора тонометра является точность его измерения. Одной из причин, влияющей на точность измерения, является наличие у пациента нарушений ритма сердца. При аритмии пропуск сердечного сокращения может снижать точность показателей артериального давления. Существуют автоматические тонометры, проводящие измерение АД осциллометрическим методом и обладающие возможностью определять аритмию. В случае пропуска сокращений сердца тонометр автоматически производит повторные измерения в моменты стабильного пульса. Современные модели тонометров могут объединять в себе два метода измерения — Короткова и осциллометрический, что характеризуется высокой точностью механических тонометров, а также позволяет измерять АД при нарушениях ритма сердца.

Одним из таких тонометров является аппарат Tensoval duo control (HARTMANN, Германия). Он сочетает в себе обе вышеописанные технологии измерения артериального давления, а также оснащен датчиком для обнаружения различных видов аритмии. Аппарат прост в обращении, компактен, имеет большой экран и объем памяти для сохранения результатов измерения двух пользователей (60 измеренных значений для каждого, автоматическое сохранение измерений утром и вечером), что удобно для пожилых

пациентов. Специально разработанная полностью автоматическая манжета обеспечивает индивидуальный подход к накачиванию манжеты для каждого человека. Кроме того, при покупке прибора размер манжеты можно подобрать в зависимости от размера руки, что актуально для использования у людей с избыточным весом.

В современной медицине большое значение уделяется важности взаимодействия врача и пациента. Достижение консенсуса в отношении не только медикаментозной терапии, но и проведения профилактических немедикаментозных мероприятий является залогом эффективности снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Для осознанного ведения здорового образа жизни население должно быть максимально информировано о роли факторов риска в развитии ССЗ, проводить борьбу с вредными привычками, контролировать АД, уровень холестерина, сахара крови, объема талии, индекса массы тела и других показателей.

В практической медицине имеются широкие возможности проведения профилактических мероприятий, использование которых должно быть направлено на снижение заболеваемости ССЗ.

Список литературы

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В., Оганов Р. Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13.
3. Сартаны в лечении артериальной гипертонии. Системные гипертензии. Раздел новости.—2015.—Том 12.—№ 1.—Стр. 6, 7.
4. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12.
5. Солошенкова О. О., Чукаева И. И., Орлова Н. В. Дислипидемии в клинической практике. ЧАСТЬ 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.
6. Орлова Н. В., Чукаева И. И. Организация и функционирование центров здоровья. М.: ГБОУ ВПО «РГМУ»; 2010. 60 с.
7. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Кисляк О. А. и соавт. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО «РГМУ», 2011; С. 121–149.
8. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. // Кардиология.— 2007.— № 3.— С. 28–3; Everson-Rose S. A., Lewis T. T. Psycho-social factors and cardiovascular diseases. // Annu Rev Public Health 2005; 26: 469–500.
9. Low C., Salomon C., Matthews K. Chronic life stress, cardiovascular reactivity, and subclinical cardiovascular disease in adolescents. Psychosom Med 2009; 71: 927–931.
10. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). // РКЖ.— 2012.— 4 (96), Приложение 2.— С. 2–84.
11. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). // European Heart Journal. 2016.— 37 (29): 2315–2381.



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

**45-й межрегиональный
специализированный
форум-выставка
9-11 октября 2018**

Применение ацетилсалициловой кислоты в клинической практике

А. Г. Евдокимова, д.м.н., проф.¹

Е. В. Коваленко, к.м.н., доцент¹

В. В. Евдокимов, к.м.н., доцент¹

Л. В. Жуколенко, к.м.н., доцент¹

Т. В. Федорова, сотрудник кафедры¹

Е. Г. Лобанова, д.м.н., проф.²

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ²кафедра фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Use of acetylsalicylic acid in clinical practice

A. G. Evdokimova, E. V. Kovalenko, V. V. Evdokimov, L. V. Zhukolenko, T. V. Fedorova, E. G. Lobanova
Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен литературный обзор эффективности ацетилсалициловой кислоты при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Рассмотрены вопросы безопасности и методы профилактики развития осложнений на фоне длительного приема ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, безопасность.

Summary

The article presents a literature review of the efficacy of acetylsalicylic acid in the primary and secondary prevention of cardiovascular complications. Questions of safety and methods of preventing complications development on the background of long-term intake of acetylsalicylic acid are considered.

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, secondary prevention, cardiovascular diseases, safety.

Последние десятилетия ознаменовались перспективным развитием различных направлений медицины с принципиальным изменением подходов к лечению ряда нозологий, внедрением современных технологий и синтезом новых лекарственных препаратов. Однако существуют лекарственные средства, клиническая значимость которых с годами не уменьшается. К одному из таких препаратов относится ацетилсалициловая кислота (АСК). Отвар коры белой ивы применялся еще в Древнем Египте и Древней Греции. Гиппократ использовал порошок из коры и листьев ивы в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. Только в 1828 году Иоганн Бюхнер и в 1829 году французский химик Анри Леру выделили салицин в кристаллической форме, а в 1838 году итальянский химик Раффаэле Пириа получил салициловую кислоту в чистом виде. В 1852 году французский химик Чарльз Фредерик Герхардт синтезировал АСК, нейтрализовав салициловую кислоту ацетилхлоридом. В 1897 году химик Феликс Хоффман

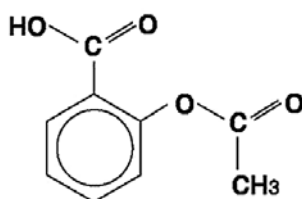


Рисунок 1. Химическая формула ацетилсалициловой кислоты.

из Friderich Bayer & Co разработал устойчивую и более удобную форму АСК. Препарат впервые был выпущен в 1899 году под торговым названием «Аспирин»: «а-» от ацетилхлорид, «-спир-» от *Spiraea ulmaria* (растение, из которого была выделена салициловая кислота) и «-ин» — окончание названия лекарственного средства. С 1915 года препарат стал производиться в виде таблеток и продаваться без рецепта. С момента создания препарата и до 50-х годов прошлого века АСК применялась только как противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее средство. В 1954 году выявлено влияние АСК на тромбоциты. В 70-х годах XX века открыты новые возможности

применения АСК, связанные с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ-1) тромбоцитов [1, 2].

Фармакологические особенности АСК

АСК представляет собой уксусный эфир салициловой кислоты: 2-ацетокси-бензойная кислота. Химическая формула АСК представлена на рис. 1.

АСК полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с превращением в основной метаболит — салициловую кислоту. Максимальная концентрация АСК достигается через 10–20 минут, салициловой кислоты — через 0,3–2,0 часа. Отмечается дозозависимое выведение салициловой кислоты, связанное с состоянием ферментативной системы организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) низких доз АСК составляет 2–3 часа, высоких доз — до 15 часов. Салициловая кислота и ее метаболиты выводятся почками [3].

В основе механизма действия аспирина лежит ингибирующее влияние на ЦОГ — фермент, катализи-

рующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой) в простагландины (ПГ) и другие эйкозаноиды — тромбоксан (ТрА₂) и простациклин (ПГ-I₂). Эффекты основных метаболитов арахидоновой кислоты представлены на рис. 2.

Простагландины, с одной стороны, являются медиаторами воспалительной реакции, сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли и механическим воздействиям, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов, образующихся в ответ на влияние микроорганизмов, токсинов. С другой стороны, простагландины защищают слизистую оболочку ЖКТ за счет увеличения секреции слизи и щелочи, цитопротективного действия на эндотелиальные клетки микрососудов слизистой оболочки; поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. АСК необратимо ацетирует гидроксильную группу в молекуле ЦОГ, приводя к изменению активной области фермента и потере способности связывать арахидоновую кислоту. Существует две изоферментные формы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 — основная форма фермента, присутствует в большинстве клеток и определяет физиологические функции простагландинов [4]. Основные характеристики изоформ циклооксигеназы представлены в табл. 1.

ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК. Уровень ЦОГ-2, содержание которого в организме в норме небольшое, резко увеличивается под действием воспалительных стимулов. Поэтому для достижения адекватного противовоспалительного эффекта требуются более высокие дозы препарата, нежели для достижения антитромбоцитарного действия [5, 6]. В невысоких дозах (30–300 мг) препарат преимущественно влияет на ЦОГ-1, приводя к прекращению образования тромбоксана А₂, оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие. Одновременно значимого уменьшения образования простациклина в клетках эндотелия и слизистой оболочки желудка не проис-



Рисунок 2. Эффекты метаболитов арахидоновой кислоты.

Таблица 1
Основные характеристики изоформ циклооксигеназы

Показатели	Изоформы циклооксигеназы	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Стимуляторы синтеза	Физиологические	Воспалительные
Кратность повышения под воздействием стимулов	2–4 раза	10–80 раз
Локализация фермента в клетке	Цитоплазма	Околоядерное пространство

ходит из-за сохранения активности ЦОГ-2, так как в образовании простациклина участвуют оба изофермента. Кроме этого, антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке, поэтому АСК в большей степени влияет на ЦОГ-1 тромбоцитов, а не на сосудистую стенку, где синтезируется простациклин. АСК необратимо влияет на образование тромбоксана А₂ и угнетает его действие в течение всей жизни тромбоцита (7–10 дней). Кроме этого, АСК угнетает образование тромбина и ацетирует остатки лизина фибриногена с нарушением синтеза фибрина. АСК подавляет экспрессию генов фактора некроза опухолей (ФНО-α), ограничивает продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1), стимулирует синтез липоксина, который ингибирует высвобождение интерлейкина-8 (ИЛ-8), участвующего в клеточных и иммунных воспалительных реакциях [4]. АСК обладает рядом свойств,

отличающих ее от других антиагрегантов. Установлено, что АСК уменьшает количество свободных радикалов железа за счет повышения синтеза ферритина. Противовоспалительный, антиоксидантный эффекты АСК могут способствовать стабилизации атеросклеротической бляшки, уменьшая риск ее разрыва и тромбообразования. АСК повышает в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO) и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда [7]. Таким образом, наряду с антиагрегационным, противовоспалительным действием, АСК обладает ангиопротективными и антиоксидантными свойствами.

АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

В отличие от однозначной пользы применения АСК с целью вторичной профилактики, применение препарата у пациентов без клинических

Таблица 2
Результаты исследования JPPP

Конечные точки	Группа аспирина (n = 7220) Количество случаев	Группа без аспирина (n = 7244) Количество случаев	Отношение рисков (95%-й доверительный интервал)	p
Первичная	193	207	0,94 (0,77–1,15)	0,54
Вторичные				
Смерть от любой причины	297	303	0,99 (0,85–1,17)	0,93
Смерть от сердечнососудяльного заболевания	58	57	1,03 (0,71–1,48)	0,89
Нефатальный инсульт	117	114	1,04 (0,80–1,34)	0,78
Нефатальный ИМ	20	38	0,53 (0,31–0,91)	0,02
Транзиторная ишемическая атака	19	34	0,57 (0,32–0,99)	0,04
Стабильная стенокардия	46	54	0,86 (0,58–1,28)	0,46
Экстракраниальные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии или госпитализации	62	34	1,85 (1,22–2,81)	0,004

проявлений атеросклероза носит противоречивый характер. В одном из мета-анализов лечение аспирином было безопасным и эффективным у лиц с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 1,5% и более в год [8]. Результаты исследования HOT с участием 18 790 мужчин и женщин, получавших наряду с антигипертензивной терапией АСК в дозе 75 мг в сутки показали снижение частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) на 15% ($p = 0,03$) и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) на 36% ($p = 0,002$). Положительный эффект АСК по сокращению числа СССР был отмечен только у мужчин. Однако частота нефатальных больших кровотечений достоверно выше наблюдалась на фоне приема АСК ($p < 0,001$). При дополнительном анализе результатов исследования в подгруппах пациентов АГ с рСКФ < 45 мл/мин./1,73 м² и АД $\geq 180/107$ мм рт. ст. и у пациентов с уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) $\geq 10\%$ по шкале SCORE польза от применения АСК превышала риск геморрагических осложнений [9]. На основании полученных данных рабочая группа по лечению АГ Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) в 2013 году оставила рекомендации по назначению низких доз АСК (75–150 мг в сутки) больным АГ с контролируемым

АД с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском даже при отсутствии других ССЗ [10]. В исследовании PPP эффективность АСК была равноценной у мужчин и женщин [11]. АСК у практически здоровых женщин в возрасте старше 45 лет в исследовании WHS (Women's Health Study) способствовала достоверному снижению риска развития всех видов инсульта на 17% ($p = 0,04$), ишемического инсульта — на 24% ($p = 0,009$), нефатального инсульта — на 19% ($p = 0,02$) и ТИА — на 22% ($p = 0,02$). Более выраженный эффект наблюдался у женщин старшей возрастной категории (старше 65 лет). Однако препарат не снижал риска развития ИМ (фатального и нефатального) и смерти от ССЗ с одновременным достоверным увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) на 16% ($p = 0,05$) [12]. Результаты представленных исследований вошли в мета-анализ по оценке роли АСК в первичной профилактике, опубликованный в 2009 году (British Doctors' Study [BDT], 1988; US Physicians' Health Study [PHS], 1989; Thrombosis Prevention Trial [TPT], 1998; Hypertension Optimal Treatment Trial [HOT], 1998; Primary Prevention Project [PPP], 2001; Women's Health Study [WHS], 2005) [13]. Количество включенных пациентов составило 95 тысяч человек. Выявлено снижение риска ССО в основном за счет

уменьшения развития нефатального ИМ на фоне приема АСК на 12% ($p = 0,0001$). АСК снижала риск ишемического инсульта на 14% ($p = 0,05$) без достоверного влияния на общее количество инсультов. Однако прием АСК не уменьшал риска развития сердечно-сосудистой смерти. Кроме этого, в группе АСК значимо выше регистрировались частота развития больших ЖКК и экстракраниальных кровотечений (0,1% в год для АСК против 0,07% в год для плацебо; $p < 0,0001$). В 2014 году были представлены результаты японского исследования Japanese Primary Prevention Project (JPPP). В исследовании оценивалась эффективность малых доз аспирина с целью первичной профилактики у пожилых пациентов с множественными факторами риска ССЗ: артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), дислипидемией. Участвовали 14 464 пациента. Медиана периода наблюдения составила 5,02 года. Первичная конечная точка включала комбинацию смерти от ССЗ (ИМ, инсульта и прочих сердечно-сосудистых причин), нефатального инсульта и нефатального ИМ. В группе аспирина риск сердечно-сосудистой смерти достоверно снизился по сравнению с группой сравнения на 6%. При анализе в подгруппах больных с различными факторами риска преимуществ АСК получено не было. Несмотря на достоверное

снижение числа нефатальных ИМ на 47% и ТИА на 43% в группе АСК по сравнению с группой контроля, прием препарата способствовал значимому повышению частоты серьезных экстракраниальных кровотечений [14]. Основные итоги исследования JRRP представлены в табл. 2.

На сегодняшний день антиагрегантная терапия пациентам без ССЗ не рекомендуется из-за высокого риска развития больших кровотечений [13]. Однако окончательную точку в решении вопроса о роли аспирина в первичной профилактике ставить еще рано. Продолжаются исследования с оценкой эффективности антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике у пациентов с умеренным и высоким риском ССО.

Аспирин во вторичной профилактике ССО

Эффективность АСК в снижении риска повторных ишемических событий доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) применение аспирина в дозе 75 мг в сутки у больных стабильной стенокардией привело к достоверному снижению суммарной частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти на 34%, частоты других сосудистых событий и смертности — на 22 и 32 соответственно [15]. Мета-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration) более 50 исследований с участием 100 тысяч больных показал положительное влияние АСК на прогноз, что отразилось в снижении сосудистой смерти на 15% и несмертельных сосудистых осложнений — на 30% [16]. АСК улучшала прогноз не только при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), но и у больных после острого коронарного синдрома (ОКС) вне зависимости от стратегии лечения. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17187 больных назначение АСК в дозе 160 мг в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ) увеличивало выживаемость больных, снижая риск повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 45 и 23% соответственно [17]. Назначение

АСК за 5–7 дней до аорто-коронарного шунтирования (АКШ) уменьшало показатели периоперационной и 30-дневной смертности без существенного увеличения кровотечения и необходимости в гемотрансфузии. АСК высокодостоверно сокращала риск ССО на 53% у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), согласно данным мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration) [18]. При анализе показателей в подгруппе больных с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов отмечалось значимое снижение риска серьезных ССО на фоне приема АСК на 23%. Малые дозы АСК (75 мг в сутки) уменьшали количество послеоперационных инсультов со стойкими остаточными явлениями в течение одной недели [19]. В исследовании ACE оценивали эффективность различных доз АСК (81, 325, 650 и 1300 мг) у пациентов перед каротидной эндартерэктомией (КЭА) и в течение трех месяцев после операции [20]. Комбинированный риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти оказался ниже при приеме низких доз (81 и 325 мг), чем в группах с высокими дозировками (650 и 1300 мг) через три месяца после операции (6,2 против 8,4%; $p < 0,03$). Ни в одном из контролируемых исследований не было показано превосходства антиагрегантной терапии, кроме АСК у асимптомных пациентов с экстракардиальными сосудистыми заболеваниями. У больных с недавно перенесенным ОНМК и тяжелым поражением крупных артерий в исследовании WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) не было выявлено преимуществ АСК или варфарина в течение двух лет [21]. Согласно результатам исследований MATCH и CHARISMA сочетание клопидогреля и АСК не снижало риска инсульта по сравнению с монотерапией [22, 23]. У пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе более эффективной оказалась комбинация АСК в дозе 25 мг в сутки и дипиридамола пролонгированного действия в дозе 200 мг дважды в день, чем монотерапия АСК в суточной дозе 50 мг [24]. Отсутствие достоверных отличий различных схем антиагрегантной терапии с приме-

нием в первой группе АСК + дипиридамола пролонгированного действия, а во второй только клопидогреля на профилактику повторного инсульта, ИМ или показатели сердечно-сосудистой смертности было установлено в другом исследовании с участием 20332 пациентов с инсультом в анамнезе. При этом прием комбинации аспирин + дипиридамола приводил к развитию больших геморрагических осложнений у 4,1%, а клопидогрель — у 3,6% пациентов. Общий риск повторного инсульта или большого кровоизлияния был сопоставимым в группах наблюдения (11,7% в первой группе комбинированного лечения и 11,4% — во второй) [25]. Одной из возможных причин отсутствия эффекта в профилактике ССО является резистентность к аспирину или клопидогрелю. Показано, что стойкая (истинная) резистентность к АСК встречается крайне редко. Чаще всего это связано с псевдорезистентностью, обусловленной приемом кишечнорастворимой формы препарата пациентами, ранее не принимавшими АСК. Однако это явление носит временный характер, и уже через неделю эффект препарата восстанавливается [26].

На основании неоспоримых результатов многочисленных исследований АСК включен в рекомендации по ведению пациентов с стабильной ИБС, ОКС, после ЧКВ, с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, периферическим атеросклерозом. Оптимальной дозой АСК для длительного приема является 75–100 мг в сутки с учетом соотношения эффективности и риска геморрагических осложнений [27]. При неотложных клинических состояниях у ранее регулярно не принимавших АСК рекомендуется однократная нагрузочная доза 150–300 мг с последующим переходом на 75–100 мг в сутки неопределенно долго. После ЧКВ у больных со стабильной ИБС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) проводится двойная дезагрегантная терапия (ДДТ) АСК с ингибитором P2Y₁₂ на протяжении шести месяцев после имплантации голематического стента или более шести месяцев после имплантации стентов

с лекарственным покрытием, а при высоком риске тромбоза — до 30 месяцев с последующим переходом на однокомпонентную терапию. При высоком риске кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) у данной категории больных ДДТ рекомендуется не менее трех месяцев с минимальным сроком до одного месяца с переходом на пожизненный прием АСК. После ОКС ДДТ с обязательным включением АСК у больных без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) независимо от тактики лечения должна проводиться до одного года, возможно более года. У больных ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) ДДТ до шести месяцев. Установка биодеградируемых стентов (scaffold) требует назначения ДДТ не менее одного года как у пациентов с ОКС, так и со стабильной стенокардией. Пациентам после АКШ со стабильной стенокардией рекомендуется длительный прием АСК в поддерживающей дозе. При развитии ОКС у больных, перенесших АКШ и имеющих высокий риск кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов), ДДТ не менее шести месяцев. При отсутствии высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) у данной группы больных ДДТ проводится до 12 месяцев и допускается более года при высоком риске ишемии [28]. При ишемическом инсульте или транзиторной ишемической атаке своевременное назначение АСК приводит к снижению частоты рецидивов и показателей смертности в течение 2–4 недель. Двойная дезагрегантная терапия не рекомендуется из-за увеличения риска жизнеугрожающих кровотечений. Поэтому у данной категории больных вторичная профилактика проводится монотерапией АСК или комбинацией АСК и дипиридамола, или только клопидогрелом [29, 30, 31]. Пациентам с периферическим атеросклерозом показана длительная терапия АСК [13, 32]. После стентирования артерий рекомендуется двойная антиагрегантная терапия с присоединением клопидогрела не менее одного месяца [33].

Безопасность длительного приема АСК

Вторичная профилактика ССО подразумевает длительный (пожизненный) прием АСК. В связи с этим актуальной является проблема безопасности данной терапии. Одним из основных нежелательных явлений (НЯ) приема АСК являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это связано в первую очередь с необратимым ингибированием ЦОГ-1 и блокадой биосинтеза простагландинов с нарушением цитопротективных свойств слизистой ЖКТ. Кроме этого, АСК оказывает местное раздражающее действие на слизистую. Основными побочными проявлениями, связанными с влиянием АСК на слизистую оболочку ЖКТ, являются диспепсия, рефлюкс, эрозивно-язвенные поражения слизистой, которые встречаются у четверти пациентов [34]. Наиболее частой причиной отказа от приема АСК пациентов, перенесших ОКС, оказывается предположение или наличие признаков гастропатии. Менее часто встречаемым, но более опасным осложнением приема АСК, развивающимся в 2–3 % случаев, является желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [35]. Мета-анализ (Antithrombotic Trialists' Collaboration) показал, что постоянный прием АСК в течение пяти лет приведет к трем дополнительным случаям серьезных ЖКК на тысячу больных [18]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что доза АСК 75–81 мг в сутки наиболее безопасна, чем более высокие дозы препарата. Вместе с этим антиагрегантное действие дозы 75–100 мг в сутки по сравнению с более высокой дозой более 100 мг в сутки достоверно не различается. Однако даже минимальная доза АСК 10 мг в сутки при длительном применении может привести к изъязвлению слизистой оболочки желудка [36]. Назначение АСК должно быть осторожным у пациентов с факторами риска поражения ЖКТ, к которым относятся:

- возраст старше 65 лет;
- наличие язвенной болезни и кровотечений в анамнезе;
- инфекция *Helicobacter pylori*;

- совместное применение ряда препаратов (антиагрегантов и [или] антикоагулянтов, глюкокортикоидов, антидепрессантов из группы обратного захвата серотонина, других НПВП) [37].

При назначении АСК пациентам с язвенной болезнью частота развития серьезных ЖКК повышается в три раза, а дополнительный прием НПВС в комбинации с аспирином увеличивает риск ЖКК в четыре раза по сравнению с монотерапией аспирином [4]. Существует достаточная доказательная база, подтверждающая эффективность ИПП для профилактики и лечения эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих НПВП (SCUR, OPPULENT, OMNIUM и другие). Мета-анализ с оценкой результатов 15 исследований показал эффективность репамипида — индуктора синтеза простагландинов, при лечении гастродуоденальных повреждений, связанных с приемом НПВП, сопоставимую с ИПП, блокаторами рецепторов H_2 , мизопростолом [38]. На основании этого Ассоциация ревматологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация для профилактики ассоциированных с НПВП поражений ЖКТ рекомендуют применять следующую тактику ведения пациентов:

- дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью профилактики осложнений верхних отделов ЖКТ;
- дополнительное назначение репамипида с целью профилактики верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки [39].

Для лечения гастропатий, ассоциированных с НПВП, применяются 4–8-недельные курсы ИПП в одинарной или двойной дозе. При обнаружении *Helicobacter pylori* рекомендуется проведение эрадикационной терапии по стандартным схемам. Снизить риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ можно за счет назначения АСК в виде кишечнорастворимых и буферных форм. Доказано отсутствие существенных различий по влиянию на профилактику осложнений между указанными соединениями [40].

Прием кишечнорастворимых форм позволяет избежать местного раздражающего действия на слизистую желудка.

Таким образом, АСК — уникальный и доступный препарат, позволяющий при оптимальной дозировке избежать тяжелых сердечно-сосудистых катастроф у больных с проявлениями стабильной ИБС, ОКС, цереброваскулярных заболеваний, периферического атеросклероза. Неоспоримой остается значимость препарата во вторичной профилактике ССЗ. Дополнительный прием гастропротективных препаратов позволяет уменьшить частоту развития нежелательных явлений на фоне длительного приема АСК.

Список литературы

- Fuster V., Sweeney J. M. Aspirin. A historical and contemporary therapeutic overview // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 768–778.
- Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M. Cyclooxygenases 1 and 2 // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. Vol. 38. P. 97–120.
- Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005.
- Бубнова М. Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. Российский кардиологический журнал. № 4. (84). 2010. С. 115–121.
- Morita I., Schindler M. et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 10902–10908.
- Smith W. L. Prostanoid biosynthesis and the mechanism of action // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. F118–F191.
- Grosser N., Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1345–1348.
- Sanmuganathan P. S., Gharamani P., Jackson P. R., et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265–271.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998; 351: 1755–1762.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Российский кардиологический журнал 2014, 1 (105): 7–94.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice // *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 89–95.
- Ridker P. M., Cook N. R., Lee I. M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 1293–1304.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
- <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1936801>.
- Juul-Møller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1412–1425.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Short- and long-term risk reduction in vascular events with aspirin. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (1): 95–107.
- Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71–86.
- Lindblad B., Persson N., Takolander R., Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 1993; 24: 1125 trial. *Stroke*. 1993; 24: 1125–1128.
- Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353: 2179 cet. 1999; 353: 2179–2184.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1444–51.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331–7.
- Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: Rationale and design of the Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 263–8.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in venous thrombosis. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1–13.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238–51.
- Верткин А. А., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // *PMJ*. 2009; 17 (9): 570–575.
- Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25. P. 166–181.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017; 0: 1–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.
- De Schryver E. L., Algra A., Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD 001820.
- Sacco R. L., Diener H. C., Yusuf S., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W. A., Palesch Y., Martin R. H., Albers G. W., Bath P., Bornstein N., Chan B. P., Chen S. T., Cunha L., Dahlof P., De Keyser J., Donnan G. A., Estol C., Gorelick P., Gu Y., Hermansson K., Hilbrich L., Kaste M., Lu C., Machnig T., Pais P., Roberts R., Skvortsova V., Teal P., Toni D., Vandermaelen C., Voigt T., Weber M., Yoon B. W. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 1238–251.
- Berger J. S., Krantz M. J., Kittelson J. M., Haff W. R. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909–1919.
- Bates E. R., Babb J. D., Casey D. E. Jr, et al. American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology, ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 126–170.
- Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. *Dig Liver Dis* 2002; 33 (Suppl.2): S 29–S 34.
- Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219–226.
- Cryer B. Reducing the risk of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 287–293.
- Минушкина А. О. Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза? *Consilium Medicum*. 2015; 17(10):57–60.
- Zhang S., Qing Q., Bai Y., Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013; 7: 1991–2000. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
- Насонов Е. А., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н., Мартынов А. И., Арутюнов Г. П., Каратеев А. Е., Алексеева А. И., Чичасова Н. В., Евсеев М. А., Кукушкин М. А., Лиля А. М., Ребров А. П., Новикова Д. С., Копенкин С. С., Абузарова Г. Р., Скоробогатых К. В., Лапина Т. Л., Попкова Т. В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017; 27 (5): 69–75.
- Оганезова А. Г. Ацетилсалициловая кислота от А до Я: азбука применения в кардиологии // *PMJ*. 2018. № 1 (II). С. 104–109.



Исследование ассоциации полиморфного маркера (+1267A>G) с риском развития артериальной гипертензии у пациентов с длительным стрессом

А. В. Ганковская, д.м.н., проф., зав. кафедрой иммунологии МБФ¹

И. И. Чукаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета¹

О. А. Понасенко, студентка, кафедра иммунологии¹

Н. А. Плотникова, ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹

Н. В. Орлова, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹

О. А. Свитич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. кафедры иммунологии¹

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹

Л. А. Хачатрян, к.м.н., зав. боксированным отделением гематологии / онкологии²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Study of polymorphous marker's (+1267A>G) association with risk of hypertension in patients with long-term stress

L. V. Gankovskaya, I. I. Chukaeva, O. A. Ponosenko, N. A. Plotnikova, N. V. Orlova, O. A. Svitich, Ya. G. Spiryakina, L. A. Khachatryan
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, National Medical Federal Research and Clinical Centre for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachyov; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертензия является социально значимым заболеванием. Среди факторов риска артериальной гипертензии выделяют воздействие психологического стресса. В проведенном исследовании изучена экспрессия гена белка теплового шока 70 (HSP70) и его полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене HSP70 у 72 женщин, подверженных воздействию длительного стресса, обусловленного онкологическим заболеванием ребенка. В группу контроля вошли 63 женщины без воздействия длительного стрессорного фактора. Изучен уровень экспрессии гена HSP70 у женщин с эпизодами подъема артериального давления (АД). У женщин под воздействием длительного психологического стресса отмечено увеличение уровня экспрессии гена HSP70. Выявлено статистически достоверное преобладание аллеля А в гене HSP70-21267A>G (rs754888705) в группе матерей с воздействием стресса и подъемом АД, преобладание в контрольной группе аллеля G.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, длительный психоэмоциональный стресс, ген HSP70, экспрессия гена HSP70.

Summary

Hypertension is a socially significant disease. The effects of psychological stress is one of the risk factors for hypertension. The expression of the heat shock protein gene 70 (HSP70) and its polymorphic marker +1267A>G (rs754888705) in the HSP70 gene was studied in 72 women, exposed to prolonged stress due to the oncological disease of the child. The control group included 63 women without long-term stress factors. The expression of the HSP70 gene in women with episodes of high blood pressure (BP) was studied. In women under the influence of prolonged psychological stress an increase level of the HSP70 gene's expression was revealed. The statistically significant prevalence of the A allele in the gene HSP70-21267A>G (rs754888705) was revealed in the group of mothers with stress and BP elevation; prevalence of the allele G noted in the control group.

Key words: hypertension, long-lasting psychoemotional stress, HSP70 gene, HSP70 gene expression.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из актуальных сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих высокую инвалидизацию и смертность населения [1]. Снижение заболеваемости АГ и улучшение прогноза связаны с коррекцией факторов риска ее развития, а также с ранним выявлением заболевания и проведением профилактических мероприятий. Среди факторов риска АГ последнее время особое внимание уделяется влиянию стресса. В международных рекомендациях по артериальной гипертензии выделяется стресс-индуцированная гипертензия.

Психологический стресс влияет на многие патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Сердечно-сосудистая система является эффектором большинства адаптационных реакций организма и очень часто испытывает повреждающее действие тревоги, депрессии и стресса. Психоэмоциональные факторы влияют на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ускоряют развитие атеросклероза и увеличивают частоту тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркта миокарда, существенно ухудшая качество жизни

больных. С влиянием стресса также связывают развитие нарушений ритма сердца, острых нарушений мозгового кровообращения, стенокардии. В развитии стрессорных реакций участвуют различные системы организма. Стресс оказывает влияние на функционирование нервной системы, иммунной системы, эндокринной системы, что обуславливает повышенный риск развития артериальной гипертензии под его воздействием. Одними из участников стрессорных реакций являются белки теплового шока [3, 4]. Белки теплового шока (HSPs), как известно, являются так называемыми

стресс-белками, вырабатываемыми в клетке при воздействии на нее стрессовых условий (гипертермия, гипоксия, свободные радикалы, тяжелые металлы, этанол и др.). Они функционируют как молекулярные шапероны, то есть обеспечивают правильную сборку белка, формирование его третичной структуры. Также участвуют в процессах транспорта протеинов в клеточные компартменты, контроле клеточного цикла, сигналинге, апоптозе. Одновременно с этим существует большое количество работ, где отмечается повышенная продукция *HSP70* при ряде заболеваний человека и животных. Например, повышение уровня *HSP70* отмечено при гипертонии, атеросклерозе, почечных патологиях. Показано, что психологический стресс вызывал быстрый рост уровня мРНК *HSP70* в аорте крыс, но почти не влиял на экспрессию гена *HSP70* в других тканях. Этот результат позволяет сказать, что при психологическом стрессе создаются условия для повышения экспрессии гена *HSP70* и в первую очередь это наблюдается в крупных сосудах, таких как аорта, что может влиять на показатели АД. В условиях риска развития артериальной гипертензии при воздействии длительного психологического стресса экспрессия гена *HSP70* может явиться предиктором заболевания и ранним маркером, позволяющим выявить АГ на ранних стадиях. Полиморфные маркеры в гене *HSP70* могут изменять его функцию. Например, определенные однонуклеотидные замены способны приводить к изменению функционирования гена *HSP70* и влиять на уровень анти-*HSP70* антител, обладающих протективными свойствами в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, Zhang X. с соавт. выяснили, что определенные аллельные варианты полиморфного маркера *+190G/C* в гене *HSPA1A* могут встречаться у людей с повышенным риском развития острого коронарного синдрома, имеющих отличающиеся от контрольной группы уровни анти-*HSP70* антител. Также выявлена ассоциация конкретных аллельных вариантов полиморфного маркера *+1267A/G* гена *HSPA1B* с ожирением и выживаемостью пациентов при пе-

ритонеальном диализе. Определенные аллельные варианты чаще встречались у людей с высоким индексом массы тела, которые, несомненно, подвержены и сердечно-сосудистым заболеваниям (АГ, ИБС). В другой работе получены данные о том, что пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий группы пациентов с генотипами *GG* и *AG* была значительно лучше, чем у группы пациентов с генотипами *AA*, что позволяет сказать о косвенной связи аллельного варианта *AA* полиморфного маркера *+1267A/G* гена *HSPA1B* с наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. Таким образом, определение полиморфных маркеров в гене *HSP70* позволит персонифицировать подход к ведению пациентов с АГ, подвергшихся воздействию длительного психологического стресса.

Цель работы: исследование экспрессии гена *HSP70* и его полиморфного маркера *+1267A>G* (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* у пациентов, находящихся под воздействием длительного стресса, и изучение ассоциации с развитием АГ.

Материал и методы

Для изучения влияния воздействия длительного стресса на развитие артериальной гипертензии была определена группа пациентов, включающая матерей детей, находящихся на стационарном лечении в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Одним из видов длительного психоэмоционального стресса для матери является жизнеугрожающее заболевание ребенка, например, наличие у него онкопатологии, сопряженной с продолжительным лечением и вероятным неблагоприятным прогнозом. В исследование были включены 72 женщины в возрасте от 24 до 45 лет [34,4 (30,5–38,0) года]. В их числе 12 женщин с наличием эпизодов повышения АД (группа 1а) и 60 женщин без зафиксированных эпизодов повышения АД (группа 1б). В группу контроля вошли 63 женщины в возрасте от 24 до 45 лет [31 (27–39) год] без воздействия длительного стрессорного фактора.

Критерии включения: отсутствие АГ в анамнезе, письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность и период лактации, сахарный диабет I и II типа, системные заболевания, хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования, прием алкоголя более одного drinka в неделю, заболевания, приводящие к риску развития вторичной артериальной гипертензии.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

Всем женщинам помимо принятого общеклинического обследования проводились антропометрическое (рост, масса тела, расчет индекса массы тела, окружность талии и бедер), лабораторное (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АСТ, АЛТ, глюкоза, коагулограмма) исследования, ЭКГ в 12 отведениях.

Наличие и выраженность тревоги и депрессии определялись общепринятой стандартной оценочной госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS).

Суточное мониторирование АД проводилось на приборе АВРМ-02 (Meditech, Венгрия) с 24-часовой продолжительностью с интервалами измерения 30 минут. Оценивали средние дневные и ночные показатели систолического АД и диастолического АД. В качестве допустимой границы нормы было принято дневное АД 140/90 и ночное АД 120/80 мм рт. ст.

Определение уровня экспрессии гена *HSP70* и детекция полиморфного маркера данного гена *+1267A>G* (*rs754888705*) в исследуемых группах проводились на базе кафедры иммунологии медико-биологического факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова.

Экстракция нуклеиновых кислот из крови пациенток исследуемых групп проводилась с использованием набора для выделения нуклеиновых

Таблица 1
 Праймеры и эндонуклеаза рестрикции, используемые для выявления полиморфного маркера 1267A>G (rs75488705) в гене HSP70-2

Праймеры	Рестриктаза	Сайт узнавания
5'-CATCGACTTCTACACGTCCA-3' 5'-CAAAGTCCTTGAGTCCCAAC-3'	эндонуклеаза рестрикции PstI (СибЭнзим, РФ);	CTGCA▼G G▲ACGTC

кислот «АмплиСенс РИБО-сорб» («ИнтерЛабСервис», Россия). Принцип метода основан на сорбции нуклеиновых кислот на частицах силикагеля и многократной отмывке от белков, мембран и других клеточных компонентов.

Для обнаружения генетического полиморфизма 1267A>G (rs75488705) в гене HSP70-2 в данной работе применялся ПЦР-анализ с последующим рестрикционным гидролизом образующихся фрагментов. Суть метода заключается в амплификации определенного фрагмента ДНК, содержащего анализируемую точковую мутацию, с последующим расщеплением наработанного ампликона рестриктазой для идентификации аллелей анализируемого гена. В результате после амплификации, рестрикции и процедуры плавления на кривых плавления наблюдаются пики, количество которых может свидетельствовать о наличии или отсутствии однонуклеотидной замены.

В табл. представлены праймеры, использованные в работе, а также характеристика рестриктазы.

Для определения уровня экспрессии гена HSP70 применялся высокотехнологичный метод капельной цифровой ПЦР — DropletDigital (ddPCR™). Методика выполнялась согласно протоколу производителя с использованием системы QX200™ DropletDigital™ PCR System (Bio-Rad, США) при следующих температурных условиях: 95 °C — 5 мин., (95 °C — 30 с, 60 °C — 1 мин.) × 40, 4 °C — 5 мин., 90 °C — 5 мин. Результаты рассчитываются автоматически и выражаются в количестве копий гена HSP70 на микролитр образца кДНК пациента.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов Statistica 10. Проводился расчет частот встречаемости генотипов и аллелей в исследуемой выборке,

отношение шансов (OR). Данные представлены в виде Me (медиана), 25–75-го перцентилей. Для сравнения независимых выборок использовали критерии Манна-Уитни и Фишера. Статистически значимыми считали различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя продолжительность стресса в группе матерей детей составила 7,3 (2,5–11,5) месяца. Выраженность тревоги по HADS в основной группе была значимо повышена и составила 10 (7–12) баллов, в группе контроля 5 (2–7) баллов ($p < 0,05$). Уровень депрессии в основной группе был достоверно выше и составил 9 (7–10) баллов, в группе контроля — 3 (1–5) балла ($p < 0,05$).

Сравнение уровней экспрессии гена HSP70 в лейкоцитах периферической крови молодых женщин основной группы с уровнем экспрессии данного гена в контрольной группе показало статистически значимое преобладание экспрессии гена HSP70 в основной группе. Уровень экспрессии гена HSP70 в лейкоцитах периферической крови пациенток основной группы составил 1880 копий/мкл, контрольной группы — 1022 копий/мкл. Медиана уровня экспрессии гена HSP70 в основной группе достоверно превышает значение контрольной группы в 1,86 раза ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ уровня экспрессии гена HSP70 у женщин, подверженных длительному стрессу, как с эпизодами подъема АД, так и без них (группы 1а 1б), не выявил статистически значимых различий в уровне экспрессии гена HSP70 в лейкоцитах периферической крови ($p > 0,05$). Медиана уровня экспрессии данного гена у пациенток с эпизодами подъема АД (группа 1а) — 1895,87 копии гена HSP70/мкл, у женщин без эпизодов подъема АД (группа 1б) — 1880,63 копии

гена HSP70/мкл, в группе контроля — 1022,00 копии гена HSP70/мкл.

В рамках данной работы также был проведен анализ частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера 1267A>G (rs75488705) в гене HSP70-2 вследствие выявления различий в экспрессии гена HSP70 у исследуемых групп. Выбор именно этого полиморфизма обусловлен имеющимися в научной литературе данными о том, что определенные аллельные варианты данного полиморфного маркера чаще встречаются у пациентов с ИБС, инфарктом миокарда. Поэтому полиморфный маркер 1267A>G (rs75488705) в гене HSP70-2 был выбран с целью изучения его роли у пациентов с эпизодами повышения АД.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера 1267A>G в гене HSP70-2 в исследуемых группах показало, что в основной группе в 1,7 раза чаще встречается аллельный вариант AA (OR = 2,269; $p = 0,178$; CI [0,744–6,923]), и в 2,3 раза чаще аллельный вариант AG (OR = 2,87; $p = 0,19527$, CI (0,686–12,008)) по сравнению с контрольной группой. Однако данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Основной интерес для исследования представляли группы 1а и 1б, так как в них входили женщины, испытывающие длительный стресс, но только у группы 1а были зарегистрированы эпизоды повышения АД. Исследование частоты встречаемости аллелей в данных группах показало достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля А в группе с эпизодами повышения АД в 1,7 и 2,5 раза по сравнению с группой без эпизодов роста АД и контрольной группой соответственно (OR = 7,991; $p = 0,00043$, CI [2,191–29,152]). Эти данные представлены на рис. 1. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа AA у 80% женщин в группе с эпизодами повышения АД (1а) в 2,5 и 2,9 раза по сравнению с группой без эпизодов повышения АД и контрольной группой соответственно (OR = 6,571; $p = 0,00497$, CI [1,217–35,470]). Генотип AG встречался достоверно чаще в 3,6 и 3,0 раза чаще в группе женщин, испытывающих стресс без зарегистрированных эпизодов роста

АД (16) по сравнению с группой 1а и контрольной группой соответственно (OR = 4,429; $p = 0,04301$, CI [1,141–17,187]), что показано на рис. 2.

Обсуждение

В ряде исследований показано, что длительный стресс и эмоциональное неблагополучие оказывают влияние на формирование стойких подъемов АД и могут приводить к развитию АГ.

По данным ряда авторов, существует ассоциация *HSP70* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию. В проведенном нами исследовании в группе лиц с длительным психоэмоциональным стрессом значимо преобладал уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови. Результаты исследования согласуются с данными, полученными Isosaki M. et al. Психологический стресс вызывал повышение уровня экспрессии мРНК *HSP70* в аорте крыс, но почти не влиял на экспрессию гена *HSP70* в других тканях. Данный результат позволяет сказать, что при психологическом стрессе создаются условия для повышения экспрессии гена *HSP70*, и в первую очередь это наблюдается в крупных сосудах, таких как аорта, что может влиять на уровень АД.

При анализе частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера *1267A>G* (*rs754888705*) гена *HSP70-2* в группе женщин с эпизодами подъема АД выявлено статистически значимое преобладание аллельного варианта *AA*. При проведении дополнительных исследований на других популяциях можно предположить, что данный маркер может выступать в качестве предиктивного при оценке риска возникновения синдрома АГ у пациентов молодого возраста, подверженных влиянию длительного психоэмоционального стресса. Генотип *GG* исследуемого полиморфного маркера может являться протективным, так как выявлена его ассоциация с отсутствием стресса и эпизодов повышения АД.

Заключение

В лейкоцитах периферической крови у женщин репродуктивного возраста под воздействием длительного психоэмоционального стресса выявлено повышение уровня экспрессии гена *HSP70*.

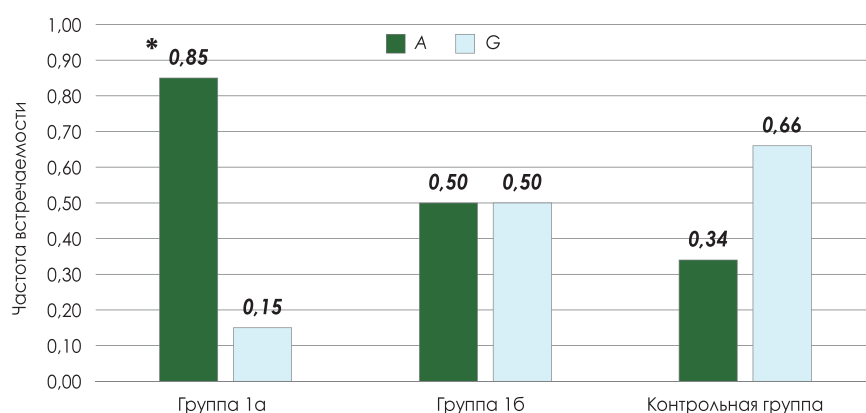


Рисунок 1. Распределение частот встречаемости аллелей полиморфного маркера *1267A>G* (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах 1а и 1б и контрольной. Примечание: * — $p < 0,05$.

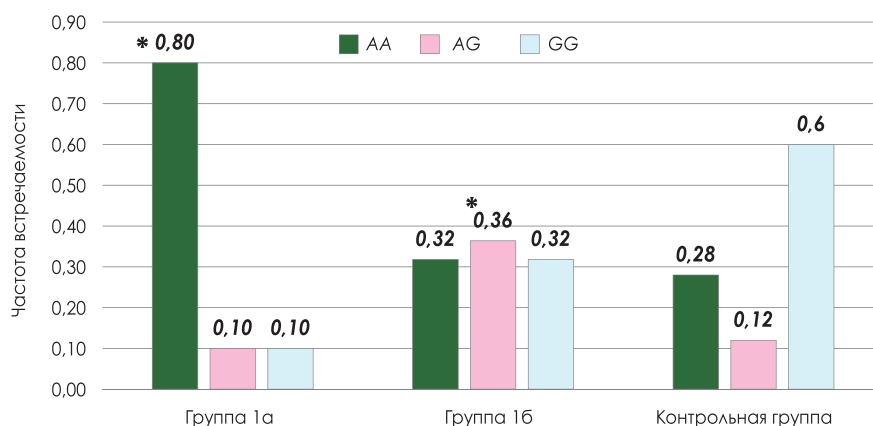


Рисунок 2. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера *1267A>G* (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах 1а и 1б и контрольной. Примечание: * — $p < 0,05$.

Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфного маркера в гене *HSP70-2* *1267A>G* (*rs754888705*) в основной и контрольной группах показал статистически достоверное преобладание аллеля *A* в группе матерей с воздействием длительного психоэмоционального стресса и преобладание в контрольной группе аллеля *G*. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфного маркера в гене *HSP70-2* *1267A>G* (*rs754888705*) выявил достоверное увеличение встречаемости генотипа *AA* у матерей с эпизодами повышения АД в сравнении с женщинами без подъема АД. Дальнейшие исследования могут позволить рассматривать полиморфный маркер *1267A>G* (*rs754888705*) в качестве предиктора риска развития гипертензивных реакций у женщин при воздействии длительного стресса. Женщины, находящиеся под воздействием длительного психоэмоционального стресса, в частности, матери детей, имеющих серьезные заболевания с возможным неблагоприятным прогнозом,

безусловно, заслуживают повышенного внимания врачей. Являясь практически здоровыми и молодыми женщинами, не имея других традиционных факторов риска развития АГ, эти женщины подвержены повышенному риску развития АГ. Рано начатая профилактика АГ, а также психологическая помощь этим женщинам позволят многим из них избежать развития заболевания в будущем.

Список литературы

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В., Оганов Р. Г. Распространенность АГ в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. European Societies on Cardiovascular Disease Prevention 2012, 2016.
3. Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, Faire U, Frostegard J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 235–238.
4. Kamna Srivastava, Rajiv Narang, Jagriti Bhatia, Daman Saluja. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension, 2016.

Перспективы использования флюоресцентных медицинских технологий в диагностике воспалительных заболеваний в оториноларингологии

А. Б. Тимурзиева, аспирант кафедры¹, врач-оториноларинголог
Г. Н. Никифорова, д.м.н., проф. кафедры¹, врач-оториноларинголог
В. М. Свистушкин, д.м.н., проф. кафедры¹, врач-оториноларинголог
В. И. Кукушкин, к.ф.н., м.н.с. лаборатории²

¹Кафедра болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²Лаборатория неравновесных электронных процессов ФГБУН «Институт физики твердого тела» РАН, г. Черноголовка, Московская область

Perspectives of using fluorescent medical technologies in inflammatory ENT-diseases diagnosis

A. B. Timurzieva, G. N. Nikiforova, V. M. Svistushkin, V. I. Kukushkin

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Institute of Solid State Physics, Chernogolovka, Moscow Region; Russia

Резюме

Для обоснования применения флюоресцентных медицинских технологий в диагностике воспалительных заболеваний в оториноларингологии использована технология, базирующаяся на явлении аутофлюоресценции ткани и эффекте комбинационного рассеяния света (эффекте Рамана), в результате которого представляется возможным регистрировать индивидуальные колебания молекул в кристаллической решетке веществ, входящих в состав исследуемой ткани. В перспективе данный эффект позволит использовать медицинскую технологию в качестве диагностической. В исследовании применялось зондирующее излучение с длиной волны лазерного излучения 532 и 405 нм для регистрации показателей ткани как *in vivo*, так и *in vitro*. Также в исследовании представлены данные, полученные в отношении микрофлоры патологического очага (небных миндалин) при воспалительном процессе для оценки вклада микробного фактора в результирующие показатели спектральных характеристик биологического объекта. Результаты исследования демонстрируют возможность использования флюоресцентных технологий для оценки не только метаболических, морфометрических и функциональных показателей ткани в динамике *in vivo*, но и для анализа индивидуальных спектральных данных микробного состава патологического очага, а также гистологических особенностей ткани *in vitro*. В настоящее время активно изучаются диагностические возможности оптических технологий, включая флюоресцентные. В данном исследовании представлен опыт применения данных технологий для обоснования перспектив использования и определения диапазона их клинического применения в клинической ЛОР-практике.

Ключевые слова: флюоресценция, чувствительность, специфичность, неинвазивная медицинская технология, экспресс-диагностика, эффект Рамана (эффект комбинационного рассеяния света), воспалительные заболевания, оториноларингология.

Summary

To assess of diagnostic characteristics of fluorescent medical technologies in inflammatory ENT-diseases a technology based on the phenomenon of autofluorescence of tissue and Raman effect was used. Raman fluorescent spectroscopy is based on recording of individual molecular vibrations of unique substances in tissue. In this study we used laser radiation wavelength 532 and 405 nm for *in vivo* and *in vitro* exams. Also in the study we present spectral data obtained from palatine tonsils' surface and pure microbial cultures *in vitro*. Fluorescent medical technologies help us to register and assess metabolic, morphometric and functional indices of tissue *in vivo* and to analyze individual spectral data of the microbial composition of the pathological focus. This study presents the experience of using such methods to evaluate the prospects of using and determining the range of clinical application of fluorescent technologies in ENT-practice.

Key words: fluorescence, sensitivity, specificity, non-invasive medical technology, express-diagnostics, Raman effect, inflammatory diseases, otorhinolaryngology.

Актуальность

На сегодняшний день воспалительные заболевания ЛОР-органов относятся к одним из наиболее распространенных в общей популяции [4]. В частности, одной из важнейших задач является разработка методов диагностики хронического тонзиллита и других воспалительных заболеваний ЛОР-органов [3]. Известно, что одним из ключевых

факторов в развитии воспалительных заболеваний ЛОР-органов является микробный [5]. Кроме того, нарушение симбиоза между макро- и микроорганизмами, приобретение патогенных свойств последними [2] может приводить также к заболеванию, несмотря на отсутствие патогенной флоры. В дополнение к множеству разнообразных методов

Сокращения: ЛОР — оториноларингология, РФД — раман-флюоресцентная диагностика, ИА — индекс аэробности, НПФ — нормированный показатель флюоресценции, КОЕ — колониеобразующие единицы, ХТ ДФ — хронический тонзиллит, декомпенсированная форма.

диагностики заболеваний глотки, таких как бактериологический, бактериоскопический, цитологический методы, ПЦР-диагностика, следует развивать и изучать флюоресцентные методы, как одни из наиболее чувствительных, специфичных, малоинвазивных и быстрых [1, 6, 8, 9].

К подобным методам можно отнести лазерно-флюоресцентный метод с рамановской составляющей [7]. Эффект Рамана основан на том, что при облучении вещества светом определенной длины волны наблюдается неупругое его рассеяния на молекулах, сопровождающееся существенным изменением частоты излучения [9].

Целью нашего исследования является обоснование перспектив применения флюоресцентных методов в диагностике заболеваний ЛОР-органов.

Основными задачами представленного исследования являются следующие:

- зарегистрировать спектральные характеристики ткани или патологического субстрата при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и проанализировать полученные данные;
- оценить чувствительность и специфичность разработанной методики в ЛОР-клинике;
- сопоставить результаты исследований с особенностями спектральных данных возбудителя (культур микробов в чистом виде) и обосновать возможность использования методики в различных ее вариациях.

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты с хроническим тонзиллитом декомпенсированной (68 спектров) и компенсированной форм (72 спектра), а также пациенты с хроническим риносинуситом (16 спектров) и полипозным риносинуситом (12 спектров), хроническим гнойным средним отитом (14 спектров), здоровые добровольцы (69 спектров).

Для измерений нами были использованы аппаратно-программные комплексы с длинами волн 532 и 405 нм, сертифицированные для использования (сертификат № РЗН 2015/2419 от 18 мая 2015 года). Аппаратно-программный комплекс включает в себя зеленый и синий твердотельные лазеры Nd: YAG (2 W) с длинами волн 532 и 405 нм, CCD-матрицу, спектрометр с дифракционной решеткой

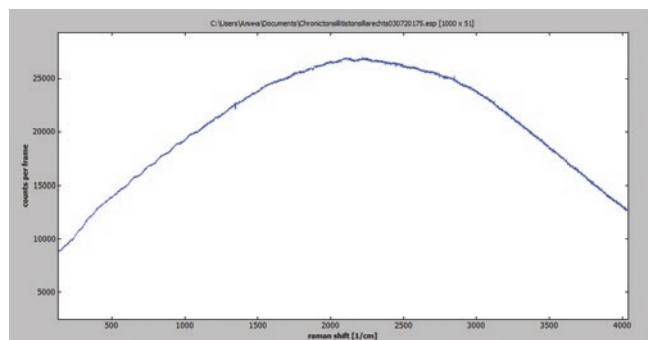


Рисунок 2 а. Спектр ткани небных миндалин пациента с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы. По оси абсцисс — волновые числа (1/см), по оси ординат — интенсивность флюоресценции в абсолютных единицах.

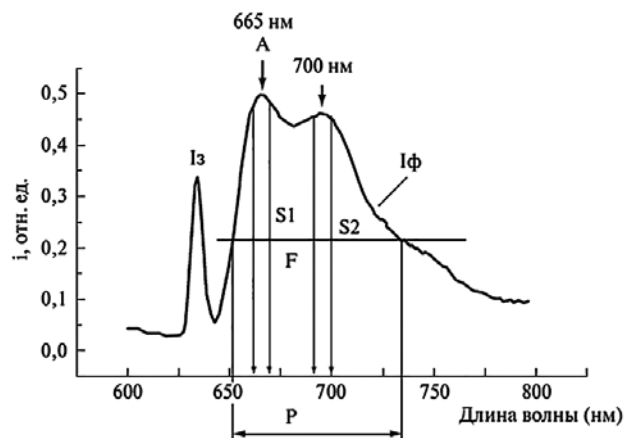


Рисунок 1. Спектр флюоресценции бактерии.

Iз — сигнал на длине волны зондирования; Iф — сигнал на длине волны флюоресценции; P — спектральная полуширина флюоресценции; S1 — интенсивность флюоресценции на длине волны 665 нм; S2 — интенсивность флюоресценции на длине волны 700 нм; A — максимальная амплитуда мощности флюоресценции; F — интегральная интенсивность (мощность) флюоресценции в относительных единицах; S1/S2 — коэффициент, равный отношению интенсивности флюоресценции на длине волны 665 нм к интенсивности флюоресценции на длине волны 700 нм (индекс аэробности), S1/S2 при регистрации дополнительных пиков на различных длинах волн, отношение площади под кривой 1 к площади под кривой 2 на соответствующих длинах волн, что мы называем нормированным показателем флюоресценции; P — спектральная полуширина флюоресценции [1].

1200 штрихов/мм со спектральным разрешением 4 см^{-1} , оптическую систему фокусировки и фильтрации сигнала, контроллер и компьютер с программным продуктом для записи спектров. Мощность лазерного излучения 10 мВт, запись спектров производилась за время экспозиции, равное 1 с. Регистрация с использованием АПК EnSpectr спектральных характеристик ткани при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов проводилась контактным, стабильным способом. Измерения для точности проводились нами в нескольких точках на поверхности исследуемого биологического объекта: от 4 до 10 точек. Чувствительность и специфичность метода были рассчитаны на основе результатов гистологического исследования ткани и составила более 95 %. На рис. 1 проиллюстрированы и расшифрованы использованные нами в работе индексы.

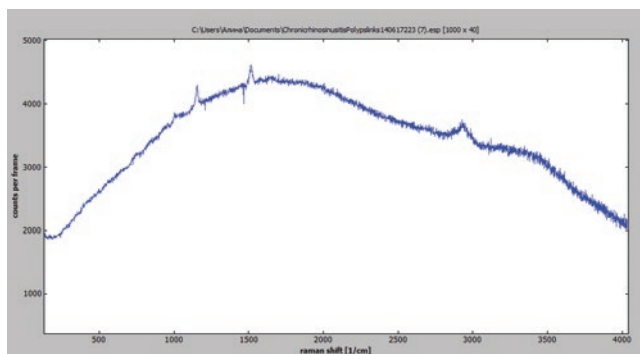


Рисунок 2 б. Спектр патологического субстрата (полипозной ткани) из верхнечелюстной пазухи пациента с полипозным риносинуситом, полученный после эндоскопической операции.

Результаты и обсуждение

По форме флуоресцентной кривой, наличию дополнительных пиков на определенных длинах волн (волновых числах), различию показателей индексов аэробности, нормированных показателей флуоресценции можно прогнозировать наличие воспалительного процесса в изучаемом биологическом объекте.

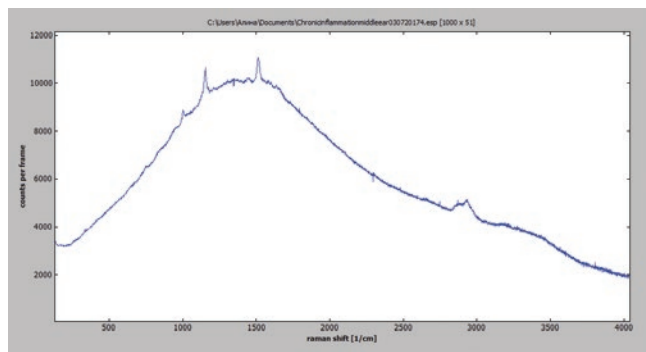


Рисунок 3. Спектр с поверхности слизистой оболочки среднего уха при хроническом гнойном среднем отите. Отмечаются характерные пики на 1100/см, 1500/см, 3000/см, характерные для воспаления, также визуализируются дополнительно пики на 750/см, 1000/см. Как видно на рис. 2 а, 2 б, 3, спектры при хроническом тонзиллите, хроническом риносинусите, включая полипозный процесс в пазухах, а также хроническом гнойном среднем отите различаются. Кроме того, при анализе спектров, полученных с поверхности биологических тканей при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и обработке результатов с использованием методов статистики, была отмечена регистрация пиков на волновых числах 1100/см, 1500/см, 3000/см, которых в норме (при отсутствии заболевания: у здоровых добровольцев) зарегистрировано не было.

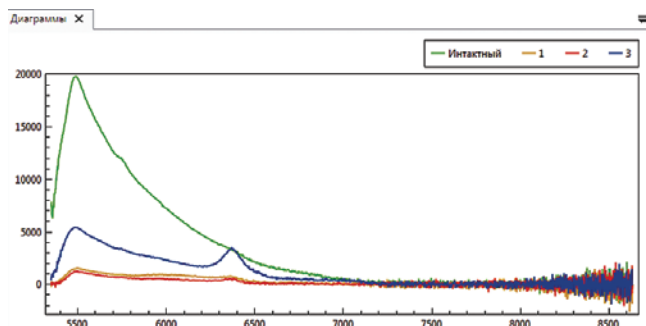


Рисунок 4 а. Спектральные характеристики с поверхности небных миндалин пациента N. с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы (ХТ ДФ). По оси абсцисс — волновые числа (1/см), по оси ординат — интенсивность флуоресценции в абсолютных единицах. Зеленым цветом обозначен спектр с поверхности интактной точки — кожи внутренней поверхности предплечья пациента; красным цветом — точка 1 (верхний полюс небной миндалины); желтым цветом — точка 2 (нижний полюс небной миндалины); синим цветом — точка 3 (лакуна небной миндалины).

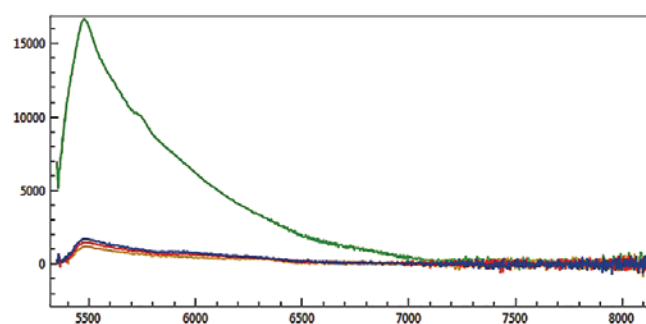


Рисунок 4 б. Спектры ткани небных миндалин здоровых добровольцев.

Отсюда следует вывод о том, что воспалительный процесс характеризуют похожие спектральные данные, однако они имеют свои особенности внутри рассматриваемых групп, которые следует изучать с использованием метода главных компонент, метода проекции на латентные структуры, линейного дискриминантного анализа, непараметрических методов статистики. На рисунках и в таблицах ниже представлены графические и цифровые данные спектральных характеристик ткани небных миндалин и культур микробов с поверхности патологического очага у пациента с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы.

На рис. 4 а видно, что на величине 6350/см регистрируется дополнительный пик, характерный для гипоксии в тканях, что было доказано в предыдущих исследованиях [1]. Данный пик иллюстрирует содержание в тканях протопорфирина IX, накапливающегося в тканях при гипоксии, в частности, при длительном воспалительном процессе, чего не наблюдается в норме (рис. 4 б).

С использованием статистических методов нами было доказано, что данный пик (665–670 нм в пересчете на единицу длины волны) регистрируется у всех пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, однако для проведения дифференциальной диагностики необходим более детальный и глубокий анализ происходящих в тканях на микроуровне процессов с оценкой не только морфометрических показателей, но и метаболических, а также микробного фактора, физиологических изменений в ткани.

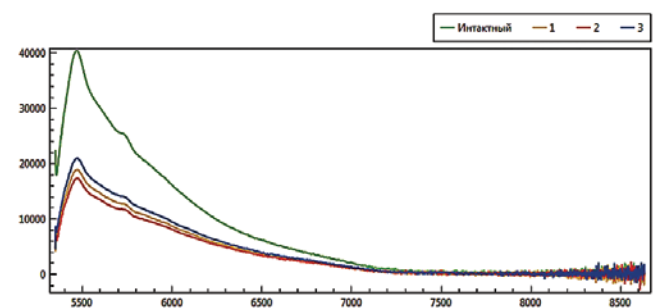


Рисунок 5 а. Спектральные характеристики колоний микробов (*Streptococcus parasanguis* 10 × 6 КОЕ/мл) пациента с ХТ ДФ (биологический материал взят с поверхности небных миндалин и выращен на специальной питательной среде с использованием кровяного агара).

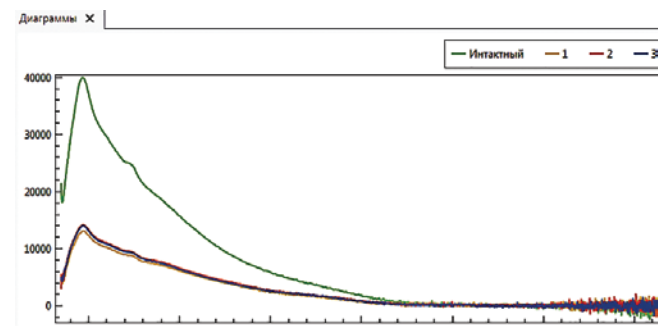


Рисунок 5 б. Спектральные характеристики колоний микробов (*Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл) пациента с ХТ ДФ (биологический материал взят с поверхности небных миндалин и выращен на специальной питательной среде с использованием шоколадного агара).

Таблица 1 а
Показатели индексов аэробности (ИА) и нормированного показателя флюоресценции (НПФ)
в изучаемых точках при ХТ ДФ

Обозначение показателя	ИА 3	НПФ 3	ИА 2	НПФ 2	ИА 1	НПФ 1	ИА интактная	ИФ интактная
Значение показателя (ткань небных миндалин при хроническом тонзиллите)	1,25	0,335	1,63	0,0601	1,95	0,0614	1,77	1,03 E + 07

Таблица 1 б
Индексы аэробности и нормированные показатели флюоресценции — цифровой эквивалент спектральных характеристик колоний *Streptococcus parasanguis* 10 × 6 КОЕ/мл в чистом виде

<i>Streptococcus parasanguis</i> 10 × 6 КОЕ/мл	ИА 3	НПФ 3	ИА 2	НПФ 2	ИА 1	НПФ 1	ИА интактная	ИФ интактная
Культура на кровяном агаре	1,52	0,567	1,51	0,476	1,52	0,51	1,51	2,33 E + 07
Кровяной агар	1,48	0,730	1,47	0,702	1,47	0,573	1,52	2,27 E + 07
З	0,04	0,160	0,04	0,230	0,05	0,060	0,01	0,06 E + 07

Таблица 1 в
Индексы аэробности и нормированные показатели флюоресценции — цифровой эквивалент спектральных характеристик колоний *Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл в чистом виде

<i>Staphylococcus aureus</i> 10 × 6 КОЕ/мл	ИА 3	НПФ 3	ИА 2	НПФ 2	ИА 1	НПФ 1	ИА интактная	ИФ интактная
Культура на шоколадном агаре	1,590	0,394	1,53	0,4110	1,54	0,3820	1,54	2,2 E + 07
Шоколадный агар	0,947	0,0205	2,05	0,0188	1,25	0,0184	1,54	2,31 E + 07
З	0,640	0,370	0,52	0,3900	0,29	0,3600	0,00	0,11 E + 07

Таблица 1 г
Индексы аэробности и нормированные показатели флюоресценции — цифровой эквивалент спектральных характеристик колоний *Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл + *Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл.

<i>Staphylococcus aureus</i> 10 × 6 КОЕ/мл + <i>Staphylococcus aureus</i> 10*6 КОЕ/мл	ИА 3	НПФ 3	ИА 2	НПФ 2	ИА 1	НПФ 1	ИА интактная	ИФ интактная
Культура на шоколадном агаре	1,490	0,4540	1,40	0,6620	1,41	0,5700	1,47	2,23 E + 07
Шоколадный агар	0,947	0,0205	2,05	0,0188	1,25	0,0184	1,54	2,31 E + 07
З	0,540	0,4300	0,65	0,6400	0,16	0,5500	0,07	0,08 E + 07

В таблице резюмированы показатели спектральных характеристик колоний микробов- культуры *Streptococcus parasanguis* 10 × 6 КОЕ/мл на кровяном агаре (биологический материал с поверхности небных миндалин пациента N. с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы); З — обозначение показателей чистой культуры, рассчитанной как разница между показателями питательной среды + колонии и питательной среды в чистом виде.

Полученные данные значительно меньше эквивалентных спектральных характеристик, полученных с поверхности ткани небных миндалин (рис. 5 а).

Полученные данные во всех трех случаях (табл. 1 б, в, г) значительно отличаются от спектральных данных, полученных с поверхности небных миндалин (рис. 5 а), что говорит о том, что, помимо микробного фактора, важную роль играют физиологические процессы, происходящие в ткани, а также морфометрические и метаболические ее характеристики.

Заключение

В соответствии с полученными в ходе исследования данными можно заключить, что флюоресцентные методы являются многообещающими в отношении экспресс-диагностики воспалительных заболеваний *in vivo*, а также являются информативными при оценке характера возбудителя и его концентрации на грамм ткани при воспалительном процессе в исследованиях *in vitro* [8, 9].

Также следует отметить, что методика флюоресцентной спектрометрии с рамановской составляющей, реализуемая с использованием лазерного излучения с длинами волн 532 нм и 405 нм, является высокочувствительной и высокоспецифичной. С использованием представленной технологии возможно регистрировать спектральные характеристики возбудителя или ассоциатов возбудителей при определенном воспалительном процессе *in vitro*, что позволяет значительно снизить сроки диагностики и назначить своевременно рациональное лечение. Однако основной сложностью в использовании данных методов является то, что при регистрации спектральных данных мы получаем генерализованный

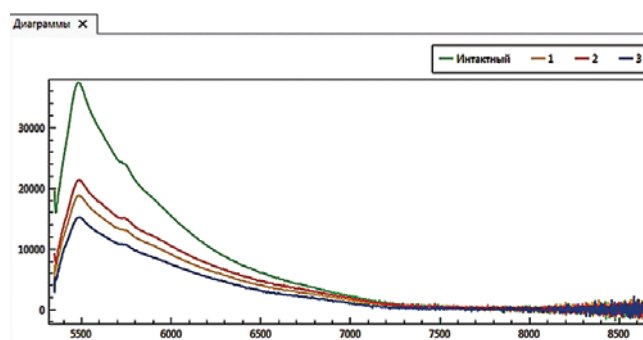


Рисунок 5 в. Спектральные характеристики колоний микробов *Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл + *Staphylococcus aureus* 10 × 6 КОЕ/мл с поверхности небных миндалин пациента N. с ХТ ДФ.

сигнал, который в совокупности характеризует не только микробную составляющую, но и анатомические и гистологические, физиологические показатели самой ткани.

Таким образом, разработка алгоритмов экспресс-диагностики воспалительных заболеваний в оториноларингологии как *in vitro*, так и *in vivo* является совершенно необходимой не только для своевременной быстрой диагностики, но и для проведения эффективной терапии, а также для осуществления мониторинга заболевания на различных его стадиях. В данном аспекте представляют интерес флюоресцентные методы, которые нужно развивать и изучать для внедрения и использования в клинической практике.

Список литературы

1. Александров М. Г. Лазерная клиническая биофотометрия. Теория, эксперимент, практика: Техносфера; 584 с., 2008.
2. Борисова О. Ю., Алешкин В. А., Пименова А. С., Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Гуров А. В., Шадрин Г. Б., Товмасын А. С., Ефимов Б. А., Кафарская Л. И. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией // Инфекция и иммунитет, 2015, Т. 5, № 3, с. 225–232.
3. Куличенко Т. В., Патрушева Ю. С., Редина А. А., Лазарева М. А. Современная диагностика и лечение острого стрептококкового фарингита и тонзиллита у детей и взрослых // ПФ. 2013. № 3.
4. Синева Е. Л., Панкова В. Б., Саранча Е. О. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов // Вестник оториноларингологии, 2, 2015.
5. Anders Jensen, Helena Fagø-Olsen, Christian Hjørt Sørensen, and Mogens Kilian. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. PLoS One. 2013; 8(2): e56418., doi: 10.1371/journal.pone.0056418.
6. Joseph Smolsky, Sukhwinder Kaur, Chihiro Hayashi, Surinder K. Batra, and Alexey V. Krasnoslobodtsev. Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Immunoassay Technologies for Detection of Disease Biomarkers, Biosensors (Basel). 2017; 7 (1). pii: E7. doi: 10.3390/bios7010007.
7. McQueenie, Ross Stevenson, Ross Benson, Robert MacRitchie, Neil McInnes, Iain Maffia, Pasquale Faulds, Karen Graham, Duncan Brewer, James Garside, Paul. Detection of inflammation *in vivo* by surface-enhanced Raman scattering provides higher sensitivity than conventional fluorescence imaging (2012). Analytical Chemistry, 84 (14). pp. 5968–5975. ISSN0003–2700.
8. Simonato L. E., Tomo S., Miyahara G. I., Navarro R. S., Villaverde A. J. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders — a pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Mar; 17: 1–4. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.010. Epub 2016 Oct 29.
9. Supriya Srinivasan, Vinay Bhardwaj, Abhignyan Nagaseethi, Alicia Fernandez-Fernandez and Anthony J. McGoron; Multifunctional Surface-Enhanced Raman Spectroscopy-Detectable Silver Nanoparticles for Combined Photodynamic Therapy and pH-Triggered Chemotherapy Journal of Biomedical Nanotechnology Vol. 12, 2202–2219, 2016.



В исследовании III фазы CAPSTONE-2 балоксавирмарбоксил облегчил симптомы у людей с высоким риском осложнений гриппа

Балоксавирмарбоксил — экспериментальный противовирусный препарат для однократного приема внутрь — первое средство против гриппа с новым механизмом действия за последние почти 20 лет, продемонстрировавшее значительную эффективность у пациентов с высоким риском осложнений

Грипп представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения. В глобальном масштабе ежегодные эпидемии приводят к 3–5 миллионам случаев заболевания с тяжелым течением, миллионам случаев госпитализации и до 650 тысяч случаев смерти [1], [2], [3], [4], [5]

Компания «Рош» объявляет о том, что в исследовании III фазы CAPSTONE-2 по оценке безопасности и эффективности балоксавирмарбоксила у людей с высоким риском осложнений гриппа достигнута основная цель и продемонстрирована более высокая эффективность по первичной конечной точке — времени до облегчения симптомов гриппа по сравнению с плацебо. Согласно определению Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) высокий риск серьезных осложнений гриппа имеют лица в возрасте 65 лет и старше, а также имеющие такие заболевания, как астма, хронические заболевания легких, диабет или болезни сердца — у таких людей заболевание гриппом может привести к госпитализации или даже смерти [6]. Балоксавирмарбоксил также продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с плацебо и осельтамивиром по важным дополнительным конечным точкам, включая сокращение времени, в течение которого вирус продолжал распространяться, и снижение уровней вируса в организме. Кроме того, по сравнению с плацебо препарат значительно снизил количество осложнений, связанных с гриппом. Балоксавирмарбоксил хорошо переносится, никаких сигналов по безопасности не выявлено. Полные результаты исследования CAPSTONE-2 будут представлены на предстоящих медицинских конференциях. Балоксавирмарбоксил открыт и разработан японской компанией Shionogi, он распространяется под торговой маркой Ксофлюза (Xofluza®).

«Балоксавирмарбоксил — первый противовирусный препарат, демонстрирующий клинически значимую пользу у людей, которые наиболее восприимчивы к осложнениям гриппа, включая пожилых людей и людей, имеющих определенные заболевания», — говорит Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Мы планируем представить результаты этого второго исследования III фазы с положительным результатом по балоксавирмарбоксилу в регулирующие органы и с нетерпением ожидаем обсуждения последующих действий, поскольку в настоящее время отсутствуют противовирусные средства, специально одобренные для применения в популяции, характеризующейся высоким уровнем риска».

Ранее в исследовании III фазы CAPSTONE-1 балоксавирмарбоксил уже продемонстрировал клинически значимое преимущество

по сравнению с плацебо у пациентов, не имеющих других заболеваний. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) недавно приняло к рассмотрению и предоставило право на приоритетное рассмотрение заявке на регистрацию балоксавирмарбоксила в качестве средства для однократного приема внутрь при остром неосложненном гриппе у пациентов в возрасте 12 лет и старше на основании результатов исследования CAPSTONE-1 и исследования II фазы. Принятие решения ожидается до 24 декабря 2018 года. В случае одобрения балоксавирмарбоксил станет первым за последние почти 20 лет противовирусным средством, которое предназначено для однократного приема внутрь и имеет новый механизм действия против гриппа.

Об исследовании CAPSTONE-2

CAPSTONE-2 — многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы по оценке однократного применения балоксавирмарбоксила по сравнению с плацебо и осельтамивиром у пациентов в возрасте 12 лет и старше, которые подвергаются высокому риску осложнений гриппа. Согласно определению Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), к людям с высоким риском серьезных осложнений гриппа относятся люди в возрасте 65 лет и старше, а также имеющие такие заболевания, как астма, хронические заболевания легких, диабет или болезни сердца [6]. Исследование проводилось как глобальное компанией Shionogi.

Участники исследования были рандомизированы для получения разовой дозы 40 или 80 мг балоксавирмарбоксила (в зависимости от массы тела), плацебо или 75 мг осельтамивира два раза в день в течение 5 дней. Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности однократной дозы балоксавирмарбоксила по сравнению с плацебо путем измерения времени до облегчения симптомов гриппа. Важные дополнительные конечные точки включали в себя время до устранения лихорадки, время до прекращения распространения вируса и доля участников с положительным титром вируса гриппа или уровнями вируса в организме по времени, также случаи осложнений, связанных с гриппом.

Ссылки

1. World Health Organization. Up to 650000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Интернет; 29 мая 2018 г.]. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>
2. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Интернет; 29 мая 2018 г.]. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
3. Baxter D. Evaluating the case for trivalent or quadrivalent influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12(10):2712–2717
4. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. [Интернет; 6 июня 2018 г.]. Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015–16.htm>
5. Nair H, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1917–30
6. Centers for Disease Control and Prevention. Are you at high risk for serious illness from flu? [Интернет; 3 июля 2018 г.]. Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/features/Huhighrisk/index.html>



IV Всероссийский форум оториноларингологов

Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи

Москва
ул. Якиманка, д. 24,
Президент-отель.

2021
Сентября
2018



Для получения более подробной информации о форуме
Вы можете связаться с организационным комитетом по телефону: +7 (495) 785-15-18
или электронному адресу: pr@mccon.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



Медицинский алфавит

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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

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
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту

ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b
человеческий рекомбинантный

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у детей с рождения и взрослых, включая беременных женщин



Рег. уд. № Р N 000089/01
Рег. уд. № ЛП-001503

ГРИППФЕРОН® с лоратадином

МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых с аллергическим ринитом

Рег. уд. ЛП-002425

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р N 002902/01

ГЕРПФЕРОН®

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального и опоясывающего герпеса
- Снижение зуда и болевых ощущений

Рег. уд. № Р N 003324/01

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



Рег. уд. № ЛП-000656

ВАГИФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол

- Лечение бактериального вагиноза
- Лечение бактериальных (неспецифических) вагинитов
- Лечение вагинитов, вызванных смешанной инфекцией

Рег. уд. ЛП-001339

Информация для специалистов
Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь
с текстом инструкции по медицинскому применению

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firmm.ru



МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество и успешный опыт,
которому доверяют¹⁻⁶:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии⁵
- более 25 лет успешной клинической практики в России¹⁻⁶
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁶

Для сердца, мозга
и сосудов!



Выгодная
упаковка
№20

Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N16028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубльбарного введения, 100 мг/мл; **Фармакотерапевтическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии сосудов глазного дна. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **С осторожностью:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®. Побочное действие:** редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспептические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подъязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). **Особые указания:** пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достоверных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ® у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. **Литература:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., раств.), рег. уд.: ЛС-001115 от 12.05.2011/ П N16028/02 от 23.10.2014. 2. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 3. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 4. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости. –2008. –№1. –С.26-30. 5. Grindex Internal Data. 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.