

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

9 (384) 2019



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА

Том № 1

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

кагоцел > РАБОТАЕТ

ДАЖЕ ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ
ЛЕЧЕНИИ

СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹



ПОМОГАЕТ

даже при запоздалом
начале лечения вплоть
до 4-го дня от начала
болезни²



УЛУЧШАЕТ

самочувствие
при гриппе и ОРВИ
уже в первые сутки
терапии!³



СНИЖАЕТ

вероятность развития
осложнений, требующих
назначения антибиотиков,
на 51%⁴

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2018 Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел – лучший безрецептурный препарат. ² Инструкция по применению. ³ Кагоцел быстро улучшает самочувствие и достоверно сокращает выраженность и продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ уже в первые 24–36 часов от старта терапии вне зависимости от этиологии заболевания (Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №11 (5). – С. 21–23; Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7 (10). – С. 831–835). ⁴ По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии применение противовирусного препарата Кагоцел показало снижение числа осложнений, требующих назначения антибиотикотерапии, на 51% (Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11).



Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Современная поликлиника. Том № 1

Медицинский алфавит № 9 (384) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Сеница

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

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 Малкан Абдуррашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин 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 стили-
стической 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 печат-
ной теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 29 марта 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 Современные тенденции развития медицины
Н.В. Орлова
- 8 Коморбидный пациент с острыми респираторными вирусными
инфекциями. Особенности терапии и профилактики
Н.В. Орлова, Д.Д. Каминер
- 13 Особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста
С.В. Тополянская, Т.М. Колонтай, О.Н. Вакуленко, Л.И. Дворецкий
- 20 Фрагментация узкого QRS-комплекса синусового происхождения
у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом как
прогностический критерий течения ишемической болезни сердца
*Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук, А.В. Бабаев, А.Г. Билич,
А.Е. Мохов, И.Н. Шошина*
- 26 Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца
Т.В. Пинчук, Н.В. Орлова
- 33 Разработка информационной панели для лабораторной диагностики
риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической
болезнью сердца
Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая
- 38 Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме
спрея в практике участкового терапевта
*А.П. Бабкин, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Ю.А. Котова,
Д.Ю. Бугримов, О.В. Кашаева, Н.М. Сизова*
- 47 Роль антиоксидантной терапии в лечении дорсопатии с синдромом
позвоночной артерии
М.В. Путилина, Н.В. Теплова, Д.В. Гришин
- 53 Клинический случай поражения легких у больной с впервые
диагностированной системной красной волчанкой
*Т.Н. Гавва, Л.В. Кузьменкова, Ю.Н. Федулаев, Т.В. Пинчук,
Д.Д. Каминер, А.Ю. Чупракова*
- 58 Подписка

Contents

- 6 *Modern trends in development of medicine*
N. V. Orlova
- 8 *Comorbid patient with acute respiratory viral infections. Features of therapy and
prevention*
N. V. Orlova, D. D. Kaminer
- 13 *Features of diabetes mellitus in very elderly patients*
S. V. Topolyanskaya, T. M. Kolontai, O. N. Vaculenko, L. I. Dvoretzki
- 20 *Fragmentation of narrow QRS complex of sinus origin in patients with
postinfarction cardiosclerosis as prognostic criterion for course of coronary
heart disease*
*Yu. N. Fedulaev, I. V. Makarova, T. V. Pinchuk, A. V. Babaev, A. G. Bilich,
A. E. Mokhov, I. N. Shoshina*
- 26 *Place of nitrates in modern therapy of coronary heart disease*
T. V. Pinchuk, N. V. Orlova
- 33 *Development of information panels for laboratory diagnosis of myocardial
infarction risk in patients with stable ischemic heart disease*
Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
- 38 *Evaluation of clinical efficacy of Derinat® in form of spray in practice of district
therapist*
*A. P. Babkin, A. A. Zuikova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, D. Yu. Bugrimov,
O. V. Kashaeva, N. M. Sizova*
- 47 *Role of antioxidant therapy in treatment of dorsopathy with vertebral artery syndrome*
M. V. Putilina, N. V. Teplova, D. V. Grishin
- 53 *Clinical case of lung lesions in patient with newly diagnosed systemic lupus
erythematosus*
*T. N. Gavva, L. V. Kuzmenkova, Yu. N. Fedulaev, T. V. Pinchuk, D. D. Kaminer,
A. Yu. Chuprakova*
- 58 *Subscription*

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

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Современная поликлиника»

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

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

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

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

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

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

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф. 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 ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G. A., MD, DMSci, professor

Bodnya O. S., MD, PhD

Vizel A. A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O. V., MD, DMSci, professor

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Isakov V. A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I. M., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Mkrtyumyan 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!

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

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. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Современная поликлиника» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — 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 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама

Современные тенденции развития медицины

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета

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

Modern trends in development of medicine

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

С начала 2019 года в России началась реализация национального проекта «Здравоохранение», разработанного Министерством здравоохранения России. Нацпроект предусматривает восемь направлений развития здравоохранения, включая совершенствование оказания первичной медицинской помощи, помощи при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, развитие медицинской помощи детям, подготовку специалистов-медиков, развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий, создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения и развитие экспорта медицинских услуг. Срок реализации нацпроекта: с января 2019-го по 2024 год. Одна из целей проекта — повышение к 2024 году ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет.

Основные тенденции развития медицины связаны с модернизацией оказания медицинской помощи населению и развитием инновационных медицинских технологий. Разработка и применение высоких технологий в медицине значительно превышают прогресс в других областях практической деятельности и науки. В первую очередь это достижения в области биотехнологий, синтез новых лекарственных средств, использование генно-инженерных технологий, развитие персонализированного подхода к ведению пациента, в том числе на основе генотипирования, реализация потенциала использования стволовых клеток. В то же время для практической медицины сохраняют значимость такие факторы, как доступность медицинской помощи для населения, повышение качества медицинского обслуживания и уровня подготовки медицинских кадров. Снижение заболеваемости и смертности населения невозможны без проведения профилактических мероприятий, включая борьбу с факторами риска, раннюю ди-

агностику заболеваний, создание новых вакцин и лекарственных средств для профилактики. На примере московского здравоохранения можно видеть, насколько за последние годы изменилось оказание медицинской помощи в первичном звене здравоохранения. Департаментом здравоохранения г. Москвы для модер-

низации и оптимизации работы первичного амбулаторного звена здравоохранения разработан проект «Московский стандарт поликлиники», выстроена трехуровневая структура оказания медицинской помощи. С введением записи через систему ЕМИАС решена проблема с хроническими многомесячными очередями на запись к специалистам и на обследования, сократилось время ожидания начала приема непосредственно у кабинета врача и отрегулированы сроки плановой госпитализации. В структуре поликлиник организованы сестринские посты, что позволило на 40 % освободить время для приема пациентов. В поликлиниках выделены отдельные выездные бригады для обслуживания вызовов на дому. Для пациентов созданы более комфортные условия пребывания в поликлинике. Организованы отделения патронажной службы для маломобильных больных с тяжелыми хроническими заболеваниями, которые не могут сами передвигаться или обслуживать себя. Отделения патронажной службы тесно взаимодействуют с социальными службами.

В профилактике заболеваний и их осложнений задействованы центры здоровья и профилактические отделения, функционируют школы профилактики инфарктов и инсультов. Активно проводится работа, направленная на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — созданы кабинеты по подбору антикоагулянтной терапии больным с фибрилляцией предсердий, в сосудистых центрах больниц г. Москвы оказывают современную высокотехнологичную и высококвалифицированную помощь больным с острым коронарным синдромом, что привело к снижению смертности от острого инфаркта миокарда на 20 %.

Во всем мире уделяется особое внимание проблеме ведения пациентов с коморбидными заболеваниями. Основную долю пациентов, обращающихся за медицинской помощью, составляют пожилые люди. С возрастом количество заболеваний у больного увеличивается, что оказывает влияние на сложности его ведения и негативно отражается на прогнозе: возрастает риск развития осложнений, инвалидизации, увеличивается число госпитализаций, и повышается вероятность летального исхода. В московских поликлиниках реализуется программа по ведению пожилых пациентов с множественными хроническими заболеваниями. Для курации этой категории больных выделены отдельные врачи, увеличена продолжительность приема пациентов до 40 минут, предоставлена возможность телефонного консультирования с врачом. К настоящему моменту в программу вошли более 200 тысяч человек. В поликлиниках, участвовавших в проекте, в два раза сократилось количество вызовов врача на дом, почти на 10 % снизились число визитов к участковым терапевтам и врачам-специалистам, вызовов скорой



Оказание медицинской помощи на дому патронажной службой ГБУЗ «ДЦ № 3» ДЗМ.

неотложной помощи. В 2019 году запланировано введение оказания помощи больным с множественными хроническими заболеваниями во всех поликлиниках г. Москвы. Для включения пациента в программу необходимо обязательное соответствие следующим критериям: пенсионный возраст, наличие трех и более заболеваний. В их перечень входят: артериальная гипертония и ИБС с осложнениями, фибрилляция и трепетание предсердий, цереброваскулярная болезнь с когнитивным дефицитом после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, хроническая сердечная недостаточность (2А и более), ХОБЛ, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек (стадии С3А).

В России сохраняется рост количества онкологических больных. Одним из основных направлений развития практического здравоохранения на 2019–2021 годы является профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний. Изменились порядок и сократились сроки начала оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Пациент с даты получения направления на консультацию должен быть осмотрен не позднее 5 рабочих дней в первичном онкологическом кабинете или первичном онкологическом отделении. Специализированное лечение пациент должен получить не позднее 10 календарных дней после подтверждения диагноза и не позднее 15 календарных дней с даты установления предварительного диагноза. В России создаются функциональные центры амбулаторной онкологической помощи на базе многопрофильных больниц для упрощения маршрутизации и сокращения сроков обследования. С 2019 года в России вводится скрининг (исследование групп пациентов без симптомов заболевания) трех самых распространенных видов рака: шейки матки, колоректального и молочной железы. Эти локализации рекомендованы ВОЗ и являются общепринятыми в мире для скрининговых программ. В перспективе планируется расширение этого списка.

6 марта 2019 года президент Российской Федерации Владимир Путин подписал федеральный закон о паллиативной медицинской помощи. Она представляет собой комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, направленные на улучшение качества жизни неизлечимо больных граждан и облегчение боли, а также других тяжелых проявлений заболевания. Список заболеваний, при которых паллиативная помощь необходима, был ранее установлен приказом Минздрава России и, кроме онкологических, включает прогрессирующие хронические заболевания в терминальной стадии, травмы с необратимыми последствиями, требующие постоянного ухода за человеком, деменцию различных форм (в том числе болезнь Альцгеймера) в терминальной стадии и ряд других.

Новый закон расширяет само понятие паллиативной помощи. Оказание паллиативной помощи должно включать медицинское вмешательство, а также такие немаловажные аспекты, как психологическая, духовная и социальная поддержка больного, уход за ним. Паллиативная медицинская помощь должна будет оказываться как в условиях медицинских стационаров (в том числе дневных), так и на дому. Документ содержит комплекс мер, которые позволят тяжело больным людям получать сильнодействующие наркотические и психотропные лекарственные препараты, бесплатные медицинские изделия, требующиеся для поддержания



Обследование в Центре здоровья ГБУЗ «ДЦ № 3» ДЗМ.



Оказание медицинской помощи пациентам старших возрастных групп, имеющих три и более хронических неинфекционных заболевания в ГБУЗ «ДЦ № 3» ДЗМ.

функций органов и систем организма человека. Определена возможность получения этой помощи на дому, включая необходимое медицинское оборудование. Паллиативная помощь подразделяется на специализированную медицинскую, врачебную и доврачебную. Специалисты, которые будут ее оказывать, должны пройти специальное обучение.

Перспективный план развития здравоохранения затрагивает широкий спектр направлений совершенствования оказания медицинской помощи. По словам министра здравоохранения В. И. Скворцовой, целью федерального проекта «Здравоохранение» является создание инфраструктурных, транспортных, кадровых условий, «чтобы каждый житель региона мог быть обеспечен современными технологиями профилактики, диагностики и лечения», а особенность его реализации в том, что «целевые показатели имеют интегративный популяционный характер, но достичь их можно только в случае реализации через каждого жителя каждого региона».

Представленный вашему вниманию выпуск журнала «Современная поликлиника» посвящен актуальным проблемам здравоохранения, ведению пожилых пациентов с множественными хроническими заболеваниями, сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, системными и неврологическими заболеваниями.

Список литературы

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».
2. Национальный проект «Здравоохранение».
3. Федеральный закон от 6 марта 2019 г. № 18-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи».

Для цитирования. Орлова Н. В. Современные тенденции развития медицины // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 6–7.

Коморбидный пациент с острыми респираторными вирусными инфекциями. Особенности терапии и профилактики

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии
А. Д. Каминер, ассистент кафедры

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

Comorbid patient with acute respiratory viral infections. Features of therapy and prevention

N. V. Orlova, D. D. Kaminer

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

Резюме

В статье представлено определение коморбидной патологии, рассматриваются вопросы распространенности, особенности ведения, оценка прогноза. Даны характеристика осложнений ОРВИ, групп риска осложнений, влияние сопутствующей патологии на течение ОРВИ, риск осложнений и летального исхода, признаки прогрессирования заболевания, определены показания к госпитализации. Рассмотрены вопросы лечения ОРВИ, этиотропная терапия, интерфероны, индукторы интерферонов. Представлены методы профилактики гриппа и других ОРВИ: специфическая и неспецифическая профилактика.

Ключевые слова: коморбидная патология, прогноз, грипп, ОРВИ, осложнения, лечение, профилактика.

Summary

The article presents the definition of comorbid pathology, discusses issues of prevalence, features of management, assessment of the forecast. The characteristic of complications of acute respiratory viral infections, risk groups of complications, the effect of comorbidity on the course of acute respiratory viral infections, the risk of complications and death, signs of disease progression are given, indications for hospitalization are defined. The treatment of ARVI, etiotropic therapy, interferons, interferon inducers are considered. The methods of prevention of influenza and other acute respiratory viral infections are presented: specific and nonspecific prevention.

Key words: comorbid pathology, prognosis, influenza, ARVI, complications, treatment, prevention.

Определение коморбидной патологии впервые было дано в 80-х годах XX века, однако особую значимость эта проблема приобрела в последнее десятилетие. Это обусловлено многими факторами. В первую очередь социально-экономической значимостью, которая связана с экономическими затратами здравоохранения на ведение этой группы пациентов, с высокой инвалидизацией и смертностью коморбидных пациентов, сложностями диагностики и лечения. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения, а также ухудшающейся экологией количество коморбидных пациентов с каждым годом увеличивается. Термин «коморбидный» обозначает наличие двух и более хронических заболеваний у пациента, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. В структуре коморбидности могут присутствовать различные заболевания. В клинике внутренних болезней лидируют артериальная гипертензия — 80,0%, ИБС — 78,8%, болезни органов дыхания — 80,0%, болезни мочевыделительной системы — 78,0%, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — 69,0% и др. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Если до 19 лет коморбидные заболевания встречаются у 10% пациентов, то в возрасте старше 80 лет коморбидные заболевания отмечаются у 80% из них (АИHW, 2006).

Коморбидная патология имеет особенности, которые влияют на ведение больных: трудности диагностики,

полипрагмазия и возрастание риска побочного действия препаратов за счет увеличения их количества и взаимодействия между собой, снижение приверженности к лечению, ухудшение прогноза заболеваний [4]. При присоединении заболеваний, обусловленных инфекционным агентом, коморбидные пациенты являются уязвимыми в развитии тяжелых осложнений. Среди инфекционных заболеваний наиболее распространенными являются ОРВИ, сезонный подъем заболеваемости которых сопровождается ростом обострений и декомпенсации хронической патологии у коморбидных пациентов. ОРВИ могут приводить к осложнениям со стороны различных органов и систем. Наибольшее число осложнений обусловлено гриппом. В первые дни заболевания тяжелыми осложнениями гриппа являются инфекционно-токсический шок, рабдомиолиз, геморрагический шок. Пациентам с сопутствующей коморбидной патологией более часто при заболевании гриппом требуются госпитализация и оказание медицинской помощи в условиях реанимационного отделения. Тяжелое течение гриппа чаще наблюдается у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническими заболеваниями легких, сахарным диабетом и ожирением, патологией почек. У данного контингента больных, как правило, имеет место нарушение иммунитета и функции органов, обусловленной основным заболеванием, что с одной стороны предрасполагает к инфицированию вирусом гриппа и в дальнейшем присоединению бактериальной инфекции, а с другой

стороны — декомпенсации основного заболевания, обусловленного вирусной интоксикацией. У пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями часто развиваются инфекции дыхательных путей, патология почек, осложнения со стороны ЖКТ, нервной системы, обострения сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем. Среди бактериальных осложнений ОРВИ самым частым осложнением является пневмония. В 30–50 % случаев внебольничные пневмонии развиваются вследствие присоединения бактериальной инфекции у больных с ОРВИ. Одной из важных задач медицины на современном этапе является изучение патогенеза воздействия смешанной микрофлоры, определение критериев ранней диагностики присоединения бактериального возбудителя, профилактики и лечение бактериальных осложнений. По характеру возбудителя выделяют вирусную пневмонию, вирусно-бактериальную, бактериальную и более редкие формы — микоплазменную, риккетсиозную, грибковую, гельминтозную и др. Возбудитель обуславливает сроки развития пневмонии, особенности клинического течения, рентгенологическую картину и требует назначения терапии с учетом патогенной флоры: противовирусной, антибактериальной или сочетанной терапии [10, 13]. Между развитием вирусных инфекций респираторного тракта и бактериальной флорой существует тесная взаимосвязь. Вирусы гриппа подавляют иммунную систему, снижают защитный барьер в верхних дыхательных путях, способствуя бактериальному инфицированию, а также распространению бактерий, колонизирующих ротоглотку, и их внедрению в нижние отделы дыхательных путей. В зоне риска развития осложненного течения гриппа, безусловно, находятся пациенты с хроническими заболеваниями, с коморбидной патологией и пожилые больные. Среди пациентов с тяжелым течением гриппа и развитием осложнений наиболее часто встречаются больные с ожирением (50,0 %), сочетанием ожирения и сахарного диабета (15,4 %), алкоголизмом (11,5 %), сердечно-сосудистыми заболеваниями (11,5 %), болезнями почек (7,7 %) и др. ОРВИ, включая грипп, также являются причиной обострения хронических бронхо-легочных заболеваний: у 80 % больных с бронхиальной астмой, у 20–60 % больных с ХОБЛ. У больных с сахарным диабетом на фоне присоединения вирусной инфекции, опосредованно подавляющей синтез инсулина, имеет место высокий риск развития кетоацидоза или гиперосмолярной комы, что требует более частого контроля уровня глюкозы крови. Число госпитализаций при гриппе у пациентов с сахарным диабетом возрастает в три раза. У пациентов с ожирением II–III степени течение ОРВИ характеризуется стертым началом, длительным течением, более частыми бактериальными осложнениями, что связано с изменением иммунного статуса и выраженностью воспалительного ответа у больных ОЖ [5]. У пациентов с ИБС на фоне гриппа в пять раз чаще развивается острый инфаркт миокарда, в три раза увеличивается число ОНМК. Негативное влияние на риски развития жизнеугрожающих состояний у больных с ССЗ, перенесших грипп,

сохраняется в течение длительного времени. Высокие показатели смертности от ОИМ и ОНМК отмечаются в течение нескольких месяцев после перенесенного заболевания (Dr. Julia, 2014, Рига). По данным изучения развития ОИМ и ОНМК у больных, перенесших ОРВИ, включившим ретроспективный анализ 11 155 случаев инфаркта миокарда и 9208 случаев ОНМК, была выявлена положительная взаимосвязь средней силы: с ОИМ — отношение шансов 2,10; с ОНМК — отношение шансов 1,92 [11]. Риск развития инфаркта миокарда у пациентов на фоне гриппа связывают с гиперкоагуляцией, нарушением целостности атеросклеротической бляшки под действием цитокинов в условиях запуска воспалительного каскада, повышением проницаемости сосудов, а также развитием эндотелиальной дисфункции.

Наибольшие риски осложнений и летальности определяют вирусы гриппа, в то же время и другие ОРВИ также могут протекать с осложненным течением и в ряде случаев приводить к летальному исходу.

На всех этапах ведения пациентов с коморбидной патологией важное значение имеет оценка прогноза, что обуславливает тактику лечения хронических заболеваний. В настоящее время предложены индексы и системы оценки прогноза больных с коморбидной патологией: система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индекс Kaplan-Feinstein и др. Одним из методов, позволяющих оценить прогноз у коморбидного пациента, предложен расчет индекса Чарлсона. Индекс Чарлсона позволяет определить прогноз летального исхода в течение года. К заболеваниям, значимо ухудшающим прогноз, относят лейкозы, злокачественные опухоли, цирроз печени, ХПН, сахарный диабет, перенесенное ОНМК, СПИД (табл. 1). Индекс Чарлсона учитывает ухудшение прогноза с каждым десятилетием после 40 лет — добавление по одному баллу за каждое десятилетие (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д.). Индекс Чарлсона свыше 3 расценивают как высокий риск летального исхода.

Основными причинами летального исхода у коморбидного пациента являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения: ОНМК — 30,0 %, ОИМ — 23,0 %, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 19,0 %, цереброваскулярные болезни (ЦВБ) — 14,5 %. При сочетании хронических заболеваний легких и патологии сердечно-сосудистой системы в условиях инфицирования вирусом гриппа возрастающая нагрузка на дыхательную систему и развивающийся дефицит кислорода обуславливают дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему.

В период эпидемии гриппа летальность больных с сопутствующей соматической патологией и в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно возрастает. Так, смертность от гриппа у больных с сопутствующей ХОБЛ составляет 30,0 % в сравнении с 0,1 % у пациентов без сопутствующей хронической патологии. Изучение наличия хронической патологии у умерших больных от гриппа выявило, что у 20,0 % имели место хронические заболевания дыхательной системы, у 14,4 % — сахарный диабет, у 12,1 % — сер-

Таблица 1
Расчет индекса Чарлсона

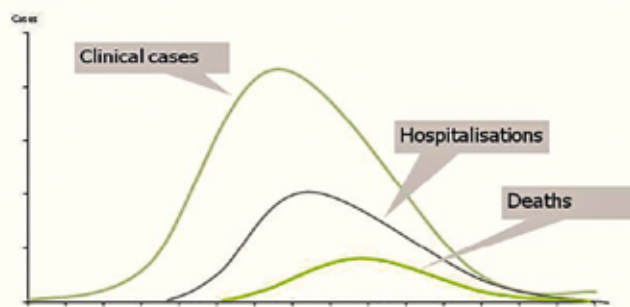
Сопутствующее заболевание	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечечно-органых поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параличом	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
Сахарный диабет с конечечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

дечно-сосудистые заболевания, у 15,8% — ожирение. В группу риска неблагоприятного исхода гриппа также входят иммуносупрессивные состояния, обусловленные наличием СПИДа, химиотерапии и др. [9].

По статистическим данным ОРВИ, включая грипп, являются непосредственной или опосредованной причиной смерти у 3,9 млн человек в мире. Смертность от ОРВИ включает острую токсическую смертность в первые дни заболевания, смертность, обусловленную бактериальными осложнениями (2–3-я неделя заболевания), в первую очередь пневмониями, и отсроченную смертность, связанную с обострениями и осложнениями сопутствующей патологии. Изучение летальности и обострений хронических заболеваний на примере европейских стран демонстрирует отсроченный подъем через 1–3 месяца после эпидемического сезона гриппа (рис. 1).

Анализ смертности от ОРВИ в России за аналогичный период 2015 года показывает идентичную картину со странами Европы. За первые 3 месяца от гриппа и его последствий скончались 4269 пациентов, что привело к повышению общей смертности почти на 5% [1]. Наряду с подъемом смертности в эпидемическом сезоне гриппа, связанной непосредственно с интоксикацион-

Three curves — more hospitalisations and deaths after the peak



1. Meibohm K et al. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015

Рисунок 1. Число госпитализаций и летальных исходов в Европе после пика заболеваемости гриппом в эпидемическом сезоне 2014–2015 годов.

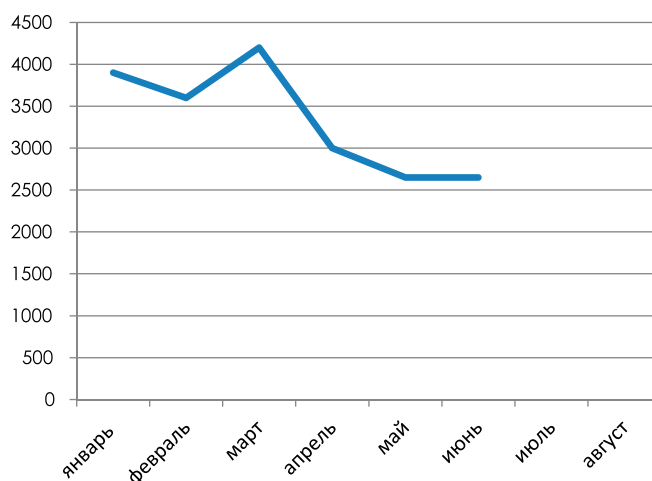


Рисунок 2. Смертность в России после эпидемического сезона 2015 года (данные: Росстат, Минздрав РФ. Межведомственная комиссия по анализу причин смертности в РФ. Аналитическая справка, 2015 год).

ным синдромом и осложнениями, пролонгированная смертность от декомпенсации хронических заболеваний на фоне ОРВИ сохраняется в течение нескольких месяцев (рис. 2).

К группе риска осложненного течения и неблагоприятного исхода гриппа, кроме больных с сопутствующей патологией, также относятся дети до двух лет, беременные и пожилые люди. Смертность от гриппа после 65 лет возрастает более чем в 10 раз.

В связи с тяжелым прогнозом у пациентов с сопутствующей хронической соматической патологией в случае заболеваемости гриппом требуется госпитализация. В список патологий из группы риска входят заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения обмена веществ, хронические заболевания почек и печени, неврологические заболевания (нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия), гемоглобинопатии или иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, прием препаратов, наличие злокачественных образований), а также беременные и пациенты старше 65 лет.

Признаками прогрессирования гриппа и развития осложнений, требующими госпитализации, являются следующие симптомы: нарастание температуры тела или

сохранение высокой лихорадки более 3 дней, появление одышки в покое или при физической нагрузке, цианоз, кровянистая или окрашенная кровью мокрота, боли в груди при дыхании и кашле, артериальная гипотония, изменение психического статуса. Экстренная госпитализация в стационар требуется при тахипноэ более 24 дыханий в минуту, гипоксемия ($SpO_2 < 95\%$), наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки. У пациентов с коморбидной патологией симптомы ОРВИ могут быть неявно выражены, может отсутствовать гипертермия, а симптомы интоксикации ошибочно приниматься за проявления сопутствующих хронических заболеваний. Эти факторы затрудняют своевременную диагностику, приводят к несвоевременному назначению противовирусной терапии и увеличивают риск осложненного течения гриппа.

Существующие подходы к лечению гриппа базируются на следующих правилах: противовирусная терапия (ПВТ) должна назначаться как можно раньше с момента первых симптомов, в первые 48 часов. ПВТ должна начинаться без ожидания лабораторной верификации диагноза. Преимущества ПВТ: снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов. К противовирусным препаратам прямого действия относятся осельтамивир, занамивир, умифеновир, рибавирин, пиремивир [3]. В лечении ОРВИ, возбудителями которых являются более 200 видов респираторных вирусов, в настоящее время существует ряд проблем. При наличии этиотропной терапии для лечения гриппа, для других вирусов ОРВИ этиотропная терапия в виде препаратов прямого противовирусного действия отсутствует. При лечении больных ОРВИ с сопутствующей патологией ограничением к назначению противовирусных препаратов является их воздействие на органы и системы, в то время как тяжелое течение заболевания часто требует назначения высоких доз препарата. Так, препараты, блокирующие нейраминидазу, рекомендовано с осторожностью применять у больных с ХСН, хроническими заболеваниями легких, почечной и печеночной недостаточностью. Препараты могут вызывать обострение бронхиальной астмы и оказывать влияние на гликемический профиль. Также с этиотропными противовирусными препаратами не проводились специальные исследования по изучению взаимодействия препаратов с другими группами лекарств, в то время как у больных с коморбидной патологией часто в схемах лечения присутствуют несколько лекарственных препаратов.

Существуют проблемы со специфической профилактикой: наряду с активной разработкой вакцин против гриппа, отсутствуют вакцины от других возбудителей ОРВИ. В 2013 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), учитывая высокую заболеваемость ОРВИ среди населения, а также их последствия, включая опосредованную смертность, выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ BRaVe (Battle against Respiratory Viruses initiative). В инициативе большое внимание уделено как проблеме гриппа, так и другим возбудителям ОРВИ, определена актуальность разработки противовирусных препаратов и вакцин.

Кроме этиотропной противовирусной терапии, применяемой при гриппе, для лечения ОРВИ, обусловленных другими возбудителями, применяются противовирусные препараты широкого спектра действия: интерфероны, индукторы интерферонов, препараты на основе релиз-активных антител.

В рекомендации Минздрава России по лечению ОРВИ входит индуктор интерферонов Кагоцел®. Препарат разработан учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАН. Эффективность препарата Кагоцел в лечении ОРВИ, а также его безопасность подтверждены в проведенных многочисленных клинических исследованиях. Кагоцел стимулирует выработку альфа- и бета-интерферонов в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, повышает противовирусную защиту организма и может применяться как в лечебных, так и профилактических целях. Противовирусные эффекты Кагоцела также сохраняются и при отсроченном назначении препарата — на 2–3-и сутки заболевания и позже, что обусловлено способностью Кагоцела подавлять вирусную репродукцию.

В проведенных доклинических исследованиях на лабораторных животных было показано, что Кагоцел как и в эквивалентных дозах, так и в дозах, превышающих таковую в десятки раз, не оказывает общетоксического действия [7]. Результаты исследований показали отсутствие сенсибилизирующего, генотоксического, иммунотоксического и канцерогенного действий Кагоцела. Не выявлено негативного влияния Кагоцела на репродуктивную систему лабораторных животных: препарат не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не влияет на генеративные свойства и фертильность животных, не оказывает негативного влияния на развитие плодов в постнатальном периоде развития. В экспериментах *in vivo* на экспериментальных животных была подтверждена противовирусная эффективность препарата в отношении вирусов гриппа A/California/07/09 (H1N1), штаммов вируса гриппа типа A — A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Belgium/145/09 (H1N1), A/X47 (H3N2), A/Aichi 1/68 (H3N2), A/Aichi 1/86 (H3N2) и высокопатогенного штамма птичьего вируса гриппа A (H5N1), так и в отношении штаммов вируса гриппа типа B — B/Memphis/12/97 (Yamagata-подобный штамм) и B/Brisbane/60/08. Таким образом, препарат Кагоцел характеризуется высоким профилем безопасности и эффективности.

Одно из наиболее масштабных наблюдательных проспективных пострегистрационных исследований эффективности и безопасности Кагоцела при лечении ОРВИ у взрослых было проведено в 2016 году с участием 18 946 пациентов, в том числе 3 154 пациентов старше 60 лет. Исследование FLU-EE проводилось в 262 центрах России, Армении, Молдовы, Грузии, включало пациентов с гриппом и другими ОРВИ. В группе пациентов, получавших в качестве противовирусного препарата Кагоцел, в сравнении с ведением пациентов без противовирусной терапии, которые получали комплексное лечение ОРВИ и гриппа по стандартным схемам лечения (без Кагоцела), было выявлено более быстрое купирование гипертермии, респираторных симптомов.

ракторных симптомов, сокращение сроков выздоровления, регистрировалось меньшее количество осложненного течения ОРВИ, в том числе требовавших назначения антибактериальной терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности препарата Кагоцел. Зарегистрировано всего 14 случаев нежелательных реакций (НР) (0,08% от 17266 пациентов, принимавших Кагоцел; 0,07% от всех 18946 пациентов). Все случаи НР были несерьезными [8]. Таким образом, Кагоцел является эффективным и безопасным противовирусным препаратом. Препарат внесен в перечень ЖНВЛП с 2011 года (распоряжение Правительства РФ от 11.11.2010 № 1938-р). Перечень ЖНВЛП ежегодно пересматривается и утверждается Правительством РФ. Начиная с 2011 года и по настоящее время Кагоцел присутствует в перечне ЖНВЛП.

Важным фактором снижения осложнений и летальности от ОРВИ является профилактика. Больные с коморбидной патологией входят в группу риска и подлежат обязательной вакцинации. Согласно приказу Минздрава России от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинации против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым в том числе относятся лица старше 60 лет и пациенты с хроническими заболеваниями из группы риска тяжелого течения гриппа: заболеваниями эндокринной системы (диабет), нарушениями обмена веществ (ожирение), болезнями системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), хроническими заболеваниями дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма), хроническими заболеваниями печени и почек [2, 6]. Наряду с необходимостью проведения вакцинации от гриппа, данные проведенных исследований свидетельствуют о снижении эффективности вакцинации при ряде патологий [12]. Так, по данным канадских ученых, у вакцинированных взрослых пациентов, страдающих ожирением, грипп и гриппоподобные заболевания развивались в два раза чаще (Melinda Beck, Scott Neidich, 2015). С профилактической целью возможно использование неспецифической медикаментозной профилактики с применением индукторов интерферонов, препаратов интерферона и релиз-активных антител. Профилактика ингибиторами нейраминидазы ограничена исключительными случаями в связи с высоким риском развития резистентных штаммов вирусов гриппа. Исследования показывают наибольшую эффективность использования двойной защиты: специфической иммунопрофилактики с добавлением неспецифической медикаментозной профилактики в период риска инфицирования. В качестве профилактического препарата возможно использование Кагоцела по схеме семидневными циклами: 2 дня подряд — по две таблетки (взрослым) один раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторяется.

Длительность профилактического курса — от одной недели до нескольких месяцев. Изучение профилактической эффективности Кагоцела, проведенное в НИИ гриппа РАН (г. Санкт-Петербург) выявило снижение заболеваемости ОРВИ в 3,4 раза в группе из 208 человек, получавших Кагоцел с профилактической целью по стандартной схеме, в сравнении с 123 пациентами контрольной группы. В основной группе зарегистрировано снижение в два раза числа случаев осложненного течения ОРВИ. Опыт применения препарата медицинским персоналом инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы с целью профилактики гриппа, проведенного в период эпидемии 2009 года, показал, что из 580 сотрудников, получавших с профилактической целью Кагоцел, ОРВИ заболел только один человек.

Коморбидная патология в условиях заболеваемости ОРВИ является состоянием, значимо отягощающим прогноз заболевания. Основными мерами, снижающими смертность и риски развития осложнений, являются проведение профилактических мероприятий, включающих специфическую и неспецифическую защиту, раннюю диагностику, госпитализацию пациентов и своевременное назначение противовирусной терапии.

Список литературы

1. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 4. — С. 4–13.
2. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 1 (92). — С. 55–61.
3. 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.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
5. Петров И.М. Взаимосвязь гормонально-иммунологического статуса и особенностей течения ОРВИ у пациентов с ожирением. — Автореферат диссертации, 2006. — 24 с.
6. Селькова Е.П., Алешкин В.А., Гренкова Т.А. и др. Итоги иммунопрофилактики гриппа в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 1. — С. 20–28.
7. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В. и др. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2017, Т. 163, С. 176–179.
8. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. Терапевтический архив. — 2017. — № 8. — С. 113–120.
9. Суранова Т.Г., Полежаева Н.А. Итоги мониторинга эпидемиологической обстановки в России по гриппу в сезон 2015–2016 гг. Медицина катастроф. — 2016. — № 4 (96). — С. 48–51.
10. Brundage JF. Lancet Infect Dis 2006; Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell G, Bennett JE;
11. Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. Eur Heart J. 2008 Jan; 29 (1): 96–103.
12. Dolin R editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New-York, USA: Churchill Livingstone, Inc; 1995: 1811–1826.
13. Grabowska K et al. BMC Infect Dis 2006; 6: 58.

Для цитирования. Орлова Н.В., Каминер Д.Д. Коморбидный пациент с острыми респираторными вирусными инфекциями. Особенности терапии и профилактики// Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 8–12.



Особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста

С. В. Тополянская, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2¹

Т. М. Колонтай, врач-эндокринолог²

О. Н. Вакулenco, зав. 6-м гериатрическим отделением²

Л. И. Дворецкий, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 2¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы

Features of diabetes mellitus in very elderly patients

S. V. Topolyanskaya, T. M. Kolontai, O. N. Vaculenko, L. I. Dvoretzki

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Hospital for Veterans of Wars No. 3, Moscow, Russia

Резюме

В статье отражены современные представления об особенностях течения сахарного диабета у пациентов старческого возраста. Особое внимание уделено терапевтическим подходам к ведению таких больных. Представлены результаты исследования клинических особенностей сахарного диабета у больных ИБС старше 75 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкоза, гликированный гемоглобин, гликемический профиль, метформин, старческий возраст.

Summary

Modern concepts about features of diabetes mellitus in very elderly patients are described in the article. Special attention to the therapeutic methods of management of very elderly patients with diabetes mellitus has been devoted. The results of diabetes mellitus study in patients with coronary artery disease older than 75 years in comparison with younger patients are presented.

Key words: diabetes mellitus, glucose, glycated hemoglobin, glycemic profile, metformin, very elderly.

Сахарный диабет — хроническое метаболическое заболевание, обусловленное гипергликемией и повышенным уровнем гликированного гемоглобина. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению и недостаточности различных органов и систем — в первую очередь сосудов, сердца, глаз, почек и периферических нервов, к развитию микро- и макроангиопатии. Патологические изменения углеводного обмена возникают в результате нарушения либо секреции инсулина поджелудочной железой, либо воздействия инсулина на периферические ткани (инсулинорезистентности), либо вследствие обоих патологических процессов.

В основе сахарного диабета у лиц пожилого возраста лежит прежде всего инсулинорезистентность. Определенную роль играет также снижение секреции инсулина по мере старения и увеличения продолжительности жизни. Имеет значение, кроме того, саркопеническое ожирение, развивающееся у большинства пожилых людей и усугубляющее инсулинорезистентность. На формирование сахарного диабета влияют и снижение

физической активности, и нарушения питания, характеризующие современный образ жизни. По современным представлениям, значение в развитии сахарного диабета у лиц пожилого возраста принимают участие и другие факторы. Так, в недавних исследованиях продемонстрирована роль аргинина вазопрессина и его с-терминального фрагмента под названием копейтин, снижающего чувствительность периферических тканей к инсулину. Аргинин вазопрессин влияет также на гликогенолиз в печени и секрецию глюкагона [1, 2].

Дополнительным патогенным фактором у пожилых людей становится дефицит витамина D. По мнению ряда авторов, дефицит витамина D может быть связующим звеном между инсулинорезистентностью, остеопорозом, ожирением, сахарным диабетом и когнитивными нарушениями, особенно болезнью Альцгеймера. Существуют экспериментальные доказательства того, что витамин D ингибирует накопление жира, предохраняет клетки поджелудочной железы, стимулирует синтез инсулина и уменьшает чувство голода [3, 4].

Помимо того, дефицит других микронутриентов (в частности, магния и калия) следует учитывать при возникновении сахарного диабета у лиц пожилого возраста и неудовлетворительном гликемическом контроле. Так, магний — кофактор различных ферментов — участвует и в механизме транспорта глюкозы, и в процессах секреции инсулина, и в его эффектах; поэтому дефицит магния может индуцировать инсулинорезистентность. Дефицит магния в организме пожилых людей может быть следствием недостаточного его потребления, патологических изменений желудочно-кишечного тракта, заболеваний почек. В целом гипомagneмия ассоциируется с плохим гликемическим контролем и повышенным риском таких осложнений, как ретинопатия, нефропатия и диабетические язвы нижних конечностей [5].

Распространенность сахарного диабета возрастает во всем мире, приобретая характер эпидемии с возрастающей социальной и экономической нагрузкой. По данным Международной диабетической федерации, в 2015 году сахарным диабетом страдали 415 мил-

лионов взрослых жителей планеты. Не исключено, что к 2040 году каждый десятый взрослый в мире будет страдать сахарным диабетом [6].

Распространенность сахарного диабета существенно выше у пожилых людей. В среднем около 20% лиц старших возрастных групп страдают сахарным диабетом; примерно у такого же числа людей диабет остается не диагностированным. Данные по распространенности диабета в пожилом возрасте варьируют от 18 до 33%; такой разброс может отражать возрастные различия, особенности образа жизни и генетические характеристики изучаемых популяций. Так, согласно данным американских авторов, распространенность как диагностированного, так и недиагностированного сахарного диабета в США у лиц старше 65 лет составляет 10,9 миллиона случаев. Предполагается, что этот показатель возрастет до 26,7 миллиона случаев к 2050 году. По данным тех же авторов, почти у 8 из 10 пожилых жителей США существуют те или иные формы нарушений углеводного обмена при выполнении различных тестов. Вместе с тем почти у 30% пожилых людей выявляют нарушение толерантности к глюкозе, что предрасполагает, в свою очередь, к формированию сахарного диабета. Таким образом, сахарный диабет представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины [1, 7, 8, 9].

Диагностика сахарного диабета в пожилом возрасте не отличается от распознавания этой болезни в других возрастных группах. Так, диагноз сахарного диабета устанавливают при уровне гликемии натощак больше или равном 7 ммоль/л или выше 11,1 ммоль/л после перорального глюкозотолерантного теста. Пациенты с уровнем постпрандиальной гликемии между 7,7 и 11,1 ммоль/л страдают от нарушенной толерантности к глюкозе [1, 6].

Для ранней диагностики сахарного диабета целесообразно регулярное определение постпрандиальной гликемии или гликемии после нагрузки с глюкозой, особенно у лиц с ожирением и другими факторами риска сахарного диабета [9, 10]. Гликированный гемоглобин не может

быть точным инструментом диагностики и контроля сахарного диабета у пожилых людей, так как в этих случаях нередко ситуации, способствующие уменьшению продолжительности жизни эритроцитов. К ним относятся случаи анемии (вне зависимости от ее причины), трансфузии компонентов крови, острых патологических процессов и хронических заболеваний печени [1, 9].

Проявления сахарного диабета у пожилых людей могут отличаться от симптомов заболевания в более молодом возрасте. Так как почечный порог экскреции глюкозы с возрастом повышается наряду с изменением механизмов жажды, типичных проявлений сахарного диабета (например, полиурии и полидипсии) обычно не бывает. Наиболее частыми симптомами, способствующими диагностике сахарного диабета, являются уже осложнения: нейропатия, нефропатия, сердечно-сосудистая патология, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или патология кожи. Повышенная утомляемость, артериальная гипотензия, недержание мочи, когнитивные расстройства и признаки депрессии могут быть первыми проявлениями сахарного диабета, но расцениваются обычно как отражение старения организма. У пожилых людей сахарному диабету часто сопутствует артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, патология щитовидной железы (в первую очередь, субклинический гипотиреоз), саркопения и склонность к падениям [1, 10].

Больные пожилого и старческого возраста представляют собой довольно гетерогенную группу с различными физиологическими профилями, разными функциональными способностями и разной продолжительностью жизни. В связи с этим IDF (Международная федерация сахарного диабета) подразделяет пожилых людей на три группы.

1. В первую группу включают функционально независимых людей; сахарный диабет у них может быть единственной медицинской проблемой или сочетаться с некоторыми не угрожающими жизни заболеваниями.

2. Ко второй группе относятся функционально зависимые пациенты, неспособные осуществлять адекватный гликемический контроль и отличающиеся повышенным риском как гипер-, так и гипогликемии. Эту группу подразделяют, в свою очередь, на две подгруппы:

- пациентов с проявлениями старческой астении, характеризующейся сочетанием повышенной утомляемости, потери массы тела, выраженным ограничением мышечной силы и подвижности (функциональных способностей), что увеличивает риск падений и госпитализаций;
- пациентов с деменцией, то есть с наличием когнитивных нарушений, вызывающих утрату способности к самообслуживанию.

3. В третью группу включают пациентов в терминальной стадии болезни; у них отмечаются, по сути, неизлечимые заболевания, в частности злокачественные новообразования, поэтому ожидаемая продолжительность жизни у них коротка [11].

Опубликованные в медицинской литературе противоречивые данные относительно распространенности сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения особенностей углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца старше 75 лет и сравнения их с более молодыми пациентами, страдающими сахарным диабетом. Данная работа была выполнена на клинической базе госпиталя для ветеранов войн № 3 (г. Москва). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 75 лет и старше, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «ишемическая болезнь сердца». Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС и сахарным диабетом.

В исследование включены 158 больных старческого возраста с ИБС и нарушениями углеводного обмена. У 78,5% из них был сахарный диабет второго типа, у 21,5% — на-

Таблица 1
Средние показатели гликемии (ммоль/л)

Глюкоза натощак	6-час. глюкоза	9-час. глюкоза	12-час. глюкоза	16-час. глюкоза	18-час. глюкоза	21-час. глюкоза	23-час. глюкоза
6,8 ± 2,6 (3,2–18,5)	6,0 ± 1,8 (4,0–14,6)	6,2 ± 1,8 (3,6–13,9)	8,98 ± 3,4 (3,4–21,4)	8,2 ± 2,7 (3,9–17,3)	7,7 ± 2,43 (3,8–17,0)	8,0 ± 2,5 (4,0–15,2)	8,2 ± 2,4 (5,7–12,7)

рушение толерантности к глюкозе. В целом у 20,7 % из 555 обследованных больных ИБС старческого возраста отмечался сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе. Абсолютное большинство пациентов (84,8 %) составили женщины, на долю мужчин пришлось лишь 15,2 %. Возраст пациентов варьировал от 75 до 98 лет, составляя в среднем 85,6 года. Подавляющее большинство включенных в исследование больных находились в возрастной группе старше 80 лет, в группе пациентов от 75 до 80 лет насчитывалось лишь 9,6 % обследованных. Время от момента постановки диагноза «сахарный диабет» варьировало от 0 до 40 лет, составляя в среднем 11,9 года. Возраст на момент постановки диагноза «сахарный диабет» варьировал от 40 до 92 лет, составляя в среднем 73,2 года.

Наряду с ИБС и нарушениями углеводного обмена включенные в исследование пациенты старческого возраста отличались множественной коморбидной патологией, весьма типичной для лиц данного возраста. Инфаркт миокарда в анамнезе зарегистрирован у 37,6 % больных, острое нарушение мозгового кровообращения — у 25,6 % пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), соответствующая III–IV функциональному классу по классификации NYHA и II–III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 22,4 % больных, а фибрилляция предсердий — у 31,2 % пациентов.

Средние показатели гликемии в изучаемой группе больных представлены в табл. 1.

Глюкозурия выявлялась лишь в 11,8 % случаях; уровень глюкозы в моче варьировал от 1,5 до 55,0 ммоль/л.

Средний уровень гликированного гемоглобина составил $7,2 \pm 1,3$ %, варьируя от 5,6 до 10,9 %.

При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная корреляция между уровнем глюкозы в 6 часов утра и возрастом пациентов ($r = -0,27$; $p = 0,01$). При анализе взаимосвязи уровня гликемии с длительностью сахарного диабета была продемонстрирована достоверная позитивная корреляция между длительностью заболевания и уровнем гликемии в 12 часов ($r = 0,34$; $p = 0,005$) и в 21 час ($r = 0,38$; $p = 0,005$), а также соответствующие отрицательные корреляции между возрастом начала сахарного диабета и уровнем гликемии ($r = -0,31$; $p = 0,01$ — для 12-часовой гликемии; $r = -0,27$; $p = 0,04$ — для 21-часовой гликемии). Достоверных взаимосвязей между длительностью сахарного диабета и уровнем гликированного гемоглобина, а также глюкозурией не отмечено.

Достоверных корреляций между уровнем гликемии и индексом массы тела, а также уровнем гликемии и мочевой кислоты в сыворотке крови в данной группе больных не обнаружено. Не выявлено также достоверной взаимосвязи между уровнем гликемии и показателями липидного профиля (общим холестерином, триглицеридами, ХС-ЛПНП, индексом атерогенности) за исключением положительной корреляции между уровнем триглицеридов и уровнем глюкозы в плазме крови натощак ($r = 0,27$; $p = 0,01$), а также отрицательной корреляции между содержанием ХС-ЛПВП в сыворотке крови и 21-часовой гликемией ($r = -0,35$; $p = 0,04$). Кроме того, не установлена значимая корреляция между уровнем гликемии и показателями азотемии (креатинином и мочевиной), а также уровнями систолического и диастолического артериального давления.

Различий между мужчинами и женщинами старческого возраста с нарушениями углеводного обмена по всем изучаемым показателям не найдено.

У 16,8 % больных в изучаемой группе диагностирован также гипотиреоз, однако никаких значимых различий в отношении показателей углеводного обмена между больными, страдающими гипотиреозом, и без него, выявлено не было.

Сравнительная характеристика группы больных ИБС старческого возраста с нарушениями углеводного обмена и лиц без данной патологии приведена в табл. 2. Как видно из представленной таблицы, наибольшие различия между группами касались перенесенного инфаркта миокарда; это осложнение было зарегистрировано более чем у трети (у 37,6 %) больных с сахарным диабетом и лишь у 21,1 % пациентов с нормальным углеводным обменом ($p = 0,0001$). Кроме того, при наличии сахарного диабета в анамнезе чаще выявлялось острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,003$). При сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе у больных чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, встречался повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (у 59,4 по сравнению с 36,6 %, $p < 0,0001$).

В целом по группе избыточная масса тела и ожирение достоверно чаще наблюдались при сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе, а индекс массы тела у этих больных был достоверно выше — $31,2 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с $28,7$ у лиц без нарушений углеводного обмена ($p = 0,001$).

Наряду с этим обнаружено, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена регистрировались более высокие цифры как систолического ($146,2$ по сравнению с $141,8$ мм рт. ст.; $p = 0,01$), так и диастолического ($81,8$ и $79,6$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,03$) артериального давления.

Достоверных различий в содержании общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, кре-

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных ИБС старческого возраста с нарушениями углеводного обмена и без этой патологии

Показатель	Больные с СД	Больные с нормальным углеводным обменом	p
Возраст, лет	85,6 ± 4,7	86,90 ± 5,02	
ИБС, %	100	100	Н/д
Гипертоническая болезнь, %	100	100	Н/д
Инфаркт миокарда, %	37,6	21,1	0,0001
ХСН, %	20,6	14,5	0,1
Фибрилляция предсердий, %	31,2	30,7	0,7
ОНМК, %	26,0	14,5	0,003
Гиперурикемия, %	59,4	36,6	< 0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	31,2 ± 4,3	28,7 ± 5,2	0,001
АД _{сист.} мм рт. ст.	146,2 ± 18,3	141,8 ± 19,6	0,01
АД _{диаст.} мм рт. ст.	81,8 ± 9,7	79,6 ± 10,6	0,03
Общий холестерин, ммоль/л	4,90 ± 1,07	4,90 ± 1,16	0,92
Креатинин, мкмоль/л	104,40 ± 25,09	106,8 ± 34,3	0,95
Мочевина, ммоль/л	7,9 ± 2,8	7,6 ± 3,1	0,15
Мочевая кислота, ммоль/л	360,2 ± 106,5	348,7 ± 117,9	0,20

Таблица 3

Показатель	Больные старческого возраста	Больные 50–65 лет	p
Глюкоза натощак	6,8 ± 2,6	8,5 ± 2,8	0,0003
6-час. глюкоза	6,0 ± 1,8	8,0 ± 2,7	0,0005
9-час. глюкоза	6,2 ± 1,8	8,1 ± 2,6	0,0001
12-час. глюкоза	8,98 ± 3,4	10,6 ± 4,1	0,03
16-час. глюкоза	8,2 ± 2,7	10,7 ± 4,6	0,01
18-час. глюкоза	7,7 ± 2,4	9,5 ± 3,9	0,19
21-час. глюкоза	8,0 ± 2,5	10,3 ± 3,9	0,002
23-час. глюкоза	8,2 ± 2,4	8,8 ± 3,6	0,8

атинина, мочевины, а также других лабораторных и Эхо-КГ параметров у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе и лиц с нормальным углеводным обменом не найдено.

При сравнении углеводного обмена у лиц старческого возраста и лиц 50–65 лет получены следующие данные. Во все временные точки уровень глюкозы у больных сахарным диабетом старческого возраста был ниже. Наибольшие различия зарегистрированы для уровня глюкозы в 9 часов утра ($p = 0,0001$), в уровне глюкозы натощак ($p = 0,0003$) и в 6 часов утра ($p = 0,0005$). Различия в уровне глюкозы в 18 часов ($p = 0,19$) не достигали степени статистической достоверности. Число наблюдений в 23 часа

было невелико (6 и 7 больных соответственно), поэтому различия в данной временной точке не анализировались. Показатели углеводного обмена у больных старческого возраста и молодых представлены в табл. 3 и на рис. 1.

В группе больных 50–65 лет глюкозурия выявлялась в 27,8% случаях, тогда как среди лиц старческого возраста — у 11,8% больных ($p = 0,004$). Уровень глюкозурии у больных более молодого возраста был существенно выше ($p = 0,02$). Кроме того, зарегистрированы существенные различия между больными старческого возраста и более молодыми в уровне триглицеридов (1,6 и 3,6 ммоль/л соответственно; $p = 0,0003$) и ХС-ЛПВП (1,20 и 0,87 ммоль/л соответственно; $p = 0,03$).

Терапия сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста

Наиболее эффективна профилактика сахарного диабета. Физическая активность и снижение потребления продуктов, богатых жирами и углеводами — основной способ предотвратить ожирение и инсулинорезистентность у лиц как среднего, так и пожилого и старческого возраста. При ожирении и других факторах риска сахарного диабета важно регулярно контролировать постпрандиальную гликемию, чтобы своевременно диагностировать развитие этого заболевания до появления осложнений.

При лечении уже возникшего сахарного диабета у лиц пожилого возраста важен принцип *start low and go slow* (начинать с низких доз и постепенно, при необходимости, их

повышать). Целевые значения гликированного гемоглобина в пожилом и старческом возрасте различаются в зависимости от функциональных и когнитивных особенностей больного. Для функционально независимых людей целевые значения гликированного гемоглобина должны быть в пределах 7,0–7,5%. Для других категорий таких пациентов гликемический контроль должен быть менее жестким и индивидуализированным, чтобы избежать случаев гипогликемии, опасных в связи с угрозой возникновения патологических изменений головного мозга и сердца. Для функционально зависимых лиц уровень гликированного гемоглобина должен находиться в пределах от 7,0 до 8,0%, а для лиц со старческой астенией и деменцией — до 8,5%. Для лиц в терминальной стадии болезни целесообразен индивидуально подобранный уровень гликемии для предупреждения угрозы симптоматической гипергликемии [9, 10, 11, 12].

Модификация образа жизни, основанная на адекватной физической активности, снижении массы тела у больных с ожирением и соблюдении диеты с ограничением потребления жиров и углеводов, так же необходима для лиц пожилого и старческого возраста, как и для

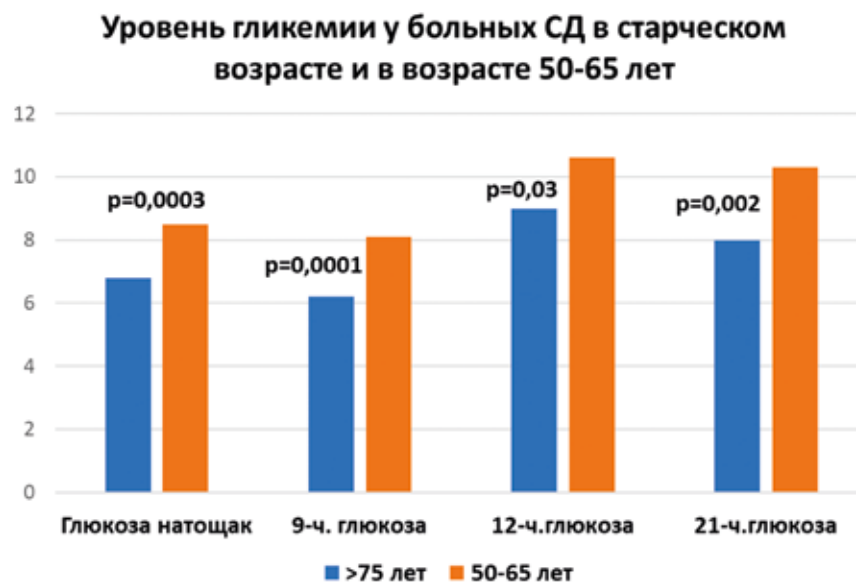


Рисунок 1.

более молодых пациентов [10, 12]. В диете следует избегать потребления даже напитков с добавлением сахара, так как эти напитки влияют на массу тела, инсулинорезистентность и способность β -клеток поджелудочной железы преодолевать инсулинорезистентность. Ограничение калорийности пищи показано только лицам с ожирением, причем целевое снижение массы тела должно быть не более 5% от исходной величины, так как более значительная потеря

массы тела в пожилом возрасте приводит к увеличению заболеваемости и смертности вследствие недостаточности питания. Соблюдение строгой диеты у пожилых больных с сахарным диабетом далеко не всегда возможно и не всегда обязательно. Финансовые затруднения, социальная изоляция, неспособность приготовить разнообразную диетическую пищу, мнестические расстройства (приводящие даже к пропуску приемов пищи), проблемы с зубами и изме-

Таблица 4

Пероральные сахароснижающие препараты, используемые для лечения сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста

Препарат	Положительные эффекты	Ограничения к применению	Противопоказания
Метформин	Эффективное уменьшение инсулинорезистентности, низкая цена, профилактика онкозаболеваний, замедление старения (геропротектор?)	Желудочно-кишечная патология, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, использование рентген-контрастных веществ	Лактацидоз, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения
Препараты сульфонилмочевины	Эффективность, низкая цена, низкий риск гипогликемии	Гипогликемия, увеличение массы тела, избегать при алкоголизме, когнитивных нарушениях, диарее	Аллергия, острый коронарный синдром
Тиазолидиндионы	Низкий риск гипогликемии, снижение риска развития диабета при НТГ	Задержка жидкости (отеки), увеличение риска переломов, высокая цена	Застойная сердечная недостаточность
Ингибиторы α -глюкозидазы	Эффективны при постприандальной гипергликемии	Диарея, вздутие живота, отсутствие долгосрочных исследований у пожилых	
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4	Низкий риск гипогликемии, отсутствие влияния на массу тела	Высокая стоимость, отсутствие долгосрочных исследований у пожилых	
Агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1	Низкий риск гипогликемии, снижение массы тела, нейропротективное действие	Высокая стоимость, титрование дозы	
Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа	Низкий риск для гипогликемии, положительное влияние на сердечно-сосудистые события	Риск мочеполовых инфекций, гиповолемия, увеличение риска ухудшения почечной недостаточности	Противопоказаны у функционально-зависимых лиц и в терминальной стадии болезни

нение вкусовых ощущений — все это затрудняет соблюдение диеты. Занятия физическими упражнениями в пожилом возрасте имеют ограничения из-за наличия различных мышечно-скелетных заболеваний с болевыми синдромами, а также из-за страха падения [1].

Медикаментозная терапия сахарного диабета представлена в табл. 4.

В качестве одного из наиболее предпочтительных сахароснижающих средств для пожилых больных выделяют метформин — давно известный, но остающийся препаратом первого ряда [9, 10, 11, 12]. Метформин уменьшает инсулинорезистентность, эффективно снижает уровень гипергликемии и отличается невысоким риском развития гипогликемии. Наряду с этим он обладает рядом эффектов, замедляющих старение. Так, метформин способен подавлять воспалительный ответ путем супрессии ядерного фактора транскрипции NF- κ B [13]. В свою очередь, провоспалительные медиаторы, в частности, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, способны активировать различные внутриклеточные процессы, ведущие к повреждению и гибели клеток и тканей. Интерлейкин-6 может индуцировать пролиферацию фибробластов и продукцию коллагена, что способствует ремоделированию миокарда. Интерлейкин-6 способствует гипертрофии миоцитов, снижению сократительной способности миокарда и апоптозу. Следует отметить, что метформин снижает продукцию кислородных радикалов, которые могут вызывать повреждение ДНК и мутации [13].

Предполагается, что высокие концентрации церамидов в скелетных мышцах вовлечены в процесс старения. Церамиды способствуют снижению пролиферации миоцитов и накоплению популяции старых миоцитов. Применение метформина может предотвратить негативные эффекты церамидов, предотвращая тем самым старение миоцитов. Потенциально этот эффект может оказаться очень полезным для все возрастающей популяции пожилых людей с саркопеническим ожирением [13].

Другие экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что метформин может увеличивать продолжительность жизни и замедлять процесс старения [13]. В ряде исследований показано, что метформин, оказывая нейропротективные эффекты, уменьшает повреждение нейронов, улучшает нейрональную выживаемость и предотвращает апоптоз нейронов [13]. На культуре клеток обнаружено, что метформин может предотвращать появление молекулярных и патологических феноменов, характерных для болезни Альцгеймера. По некоторым данным можно предполагать возможный кардиопротективный эффект метформина, так как он способен стимулировать ревазуляризацию миокарда путем воздействия на синтез оксида азота [13, 14].

Метформин может снижать уровни высокочувствительного С-реактивного белка и улучшать эндотелиальную функцию. Влияние препарата на воспаление, эндотелиальную функцию и ангиогенез повышает преимущества этого лекарственного средства в отношении процесса старения [13].

В плацебо-контролируемом китайском исследовании с участием больных сахарным диабетом и депрессией легкой и умеренной степени выраженности метформин способствовал уменьшению выраженности депрессии, возможно, за счет лучшего контроля гликемии [15].

Вместе с тем существуют доказательства того, что метформин может улучшать когнитивные способности у лиц с умеренными их нарушениями или даже деменцией (по сравнению с другими сахароснижающими препаратами или отсутствием терапии) [16, 17, 18]. Так, в тайваньском исследовании показано, что метформин заметно снижает риск возникновения деменции [17]. В других исследованиях было отмечено снижение риска умеренных когнитивных нарушений при сахарном диабете и улучшение когнитивных функций у лиц, не страдающих диабетом [18]. В одном из наблюдательных исследований обнаружено, что метформин снижает вероятность развития старческой астении и других гериатрических синдромов [19].

Применения метформина следует избегать, однако у больных с риском возникновения лактацидоза (например при инсульте, инфаркте миокарда, сердечной или почечной недостаточности). К другим лимитирующим факторам относятся потеря массы тела и желудочно-кишечные расстройства. Терапию метформином необходимо прекратить перед хирургическим вмешательством с использованием рентгенконтрастных йодсодержащих препаратов в связи с опасностью развития почечной недостаточности, риск которой повышен у пожилых людей. Помимо того, метформин может приводить к дефициту витамина B₁₂ у больных сахарным диабетом; дефицит цианкобаламина коррелирует с возрастом пациента, дозой метформина и длительностью его применения. Дефицит витамина B₁₂ может обуславливать развитие анемии, периферической нейропатии и ухудшение когнитивных функций у пожилых людей [1].

В нашей группе больных сахарным диабетом 5,6% пациентов не принимали никаких препаратов и не соблюдали строгую диету, 11,2% старались не нарушать диету. Монотерапию инсулинами проводили у 10,4%, комбинированную терапию инсулинами и пероральными сахароснижающими препаратами — у 6,4%; остальные 72,0% пациентов принимали различные пероральные препараты. Чаще всего использовали такие пероральные сахароснижающие средства, как препараты сульфонилмочевины (гликлазид у 44 больных и глимеипирид у 11 больных, глибенкламид у 17 пациентов) и метформин (у 29 больных). Из новых классов лекарственных средств лишь в одном случае (0,8%) применяли онглизу (саксаглиптин).

Заключение

Повышение продолжительности жизни наряду с увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни будет способствовать нарастанию числа случаев сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста. В этой возрастной категории сахарный диабет имеет свои особенности, зачастую клинически не проявляется, так как является асимптомным или сим-

птомы его неспецифичны. В связи с этим систематический скрининг постпрандиальной глюкозы представляет собой наилучший способ ранней диагностики сахарного диабета и профилактики развития его осложнений. Кроме того, старение ассоциируется с высокой частотой коморбидных заболеваний и риском старческой астении. Таким образом, очень важно оказывать больным старческого возраста с сахарным диабетом высококачественную и специфическую помощь. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от функциональных особенностей пациентов и наличия коморбидных заболеваний для того, чтобы избежать ятрогенных осложнений, особенно гипогликемий и дегидратации.

Список литературы

- Chentli F., Azzoug S., Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19 (6): 744–752.
- Wannamethee S. G., Welsh P., Papacosta O., Lennon L., Whincup P. H., Sattar N. Copeptin, insulin resistance and risk of incident diabetes in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3332–9.
- Li Y. X., Zhou L. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2015; 61: 35–38.
- Cândido F. G., Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (4): 6569–6591.
- Dasgupta A., Sarma D., Saikia U. K. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: 1000–1003.
- Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. *Доктор.Ру.* 2017 № 13 (142)–14 (143). С. 44–51.
- Sloan F. A., Bethel M. A., Ruiz D. Jr., Shea A. M., Feinglos M. N. The growing burden of diabetes mellitus in the US elderly population. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (2): 192–199.
- Caspersen C. J., Thomas G. D., Boseman L. A., Beckles G. L., Albright A. L. Aging, diabetes, and the public health system in the United States. *Am J Public Health.* 2012; 102: 1482–1497.
- American Diabetic Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S119–S125.
- Yakaryılmaz F. D., Öztürk Z. A. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J. Diabetes* 2017; 8 (6): 278–285.
- Sinclair A., Dunning T., Colagiuri S. Managing older people with type 2 diabetes: Global guideline IDF 2013. Available from: idf.org/component/attachments/attachments.html?id=985&task.
- Graydon S. Meneilly M. D., Knip A. R. N., et al. Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes in Older People Diabetes. 2018 Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes.* 2018; 42: S283–S295.
- Valencia W. M., Palacio a., Tamariz L., Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia* 2017; 60: 1630–1638.
- Griffin S. J., Leaver J. K., Irving G. J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620–1629.
- Guo M., Mi J., Jiang Q. M., et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014; 41: 650–656.
- Ng T. P., Feng L., Yap K. B., et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41: 61–68.
- Hsu C. C., Wahlqvist M. L., Lee M. S., Tsai H. N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011; 24: 485–493.
- Luchsinger J. A., Perez T., Chang H., et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2016; 51: 501–514.
- Wang C. P., Lorenzo C., Habib S. L., Espinoza S. E. Differential effects of metformin on age-related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2017; 31: 679–68.

Для цитирования. Тополянская С. В., Колонтай Т. М., Вакуленко О. Н., Дворецкий Л. И. Особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 13–19.



ЕКАТЕРИНБУРГ

24–25 апреля 2019 года

ЦК «УРАЛ» Ул. Студенческая, 3

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ
С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)
ФГБОУ ВО «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» ИЗ РФ
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

НАСКИ
национальная ассоциация специалистов
по контролю инфекций

2019

М П

«Инфекции, связанные с оказанием
медицинской помощи —
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
К ПРОФИЛАКТИКЕ»

Официальные мероприятия в рамках конференции:

- Пленарные заседания, секционные заседания, семинары, Школы НАСКИ, мастер-классы
- Заседание профильной комиссии по эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Общее собрание членов НП «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»
- Совместное заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» и заведующих кафедрами эпидемиологии медицинских вузов

www.nasci.ru

Организационный комитет: E-mail: info_nasci@mail.ru

Организационный партнер: медицинское издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru

Фрагментация узкого QRS-комплекса синусового происхождения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом как прогностический критерий течения ишемической болезни сердца

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

И. В. Макарова, клинический ординатор¹

Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент¹

А. В. Бабаев, зав. кардиологическим отделением № 2²

А. Г. Билич, к.м.н., доцент¹, зав. ОРХМДиЛ²

А. Е. Мохов, зав. ОРИТ № 2²

И. Н. Шошина, зав. кардиологическим отделением³, гл. внештатный кардиолог ЮВАО г. Москвы

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

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

³ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 109» Департамента здравоохранения г. Москвы

Fragmentation of narrow QRS complex of sinus origin in patients with postinfarction cardiosclerosis as prognostic criterion for course of coronary heart disease

Yu. N. Fedulaev, I. V. Makarova, T. V. Pinchuk, A. V. Babaev, A. G. Bilich, A. E. Mokhov, I. N. Shoshina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, City Clinical Hospital No. 13, City Polyclinic № 109; Moscow, Russia

Резюме

Фрагментация QRS-комплекса — ЭКГ-феномен, возникающий вследствие неоднородной активации миокарда желудочков на фоне рубцовых, фиброзных изменений. Данный показатель ассоциирован с неблагоприятными исходами (в том числе с развитием жизнеугрожающих аритмий, внезапной смертью) у больных с различной сердечно-сосудистой патологией, включая ишемическую болезнь сердца. Цель. Изучить влияние фрагментации узкого синусового QRS-комплекса на частоту обращений в АПУ амбулаторного звена, госпитализаций в кардиологические стационары, частоту имплантации ЭКС, повторных инфарктов и летальных исходов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Оценить прогностическую значимость распространенности и различной локализации фрагментации QRS. Материал и методы. В исследование были включены 137 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, находившихся на стационарном лечении в 2013–2018 гг. Основная группа (с фрагментацией QRS) включала 39 пациентов, контрольная группа (без фрагментации) — 98. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Нами был проведен анализ поверхностных ЭКГ в 12 отведениях с использованием следующих критериев фрагментации: зазубина зубца R (S) или RSR не менее чем в двух отведениях, соответствующих одной зоне происхождения при длительности QRS менее 120 мс. Результаты. Общая смертность (12 [30,8%] против 14 [14,3%]) и частота внезапной смерти (5 [12,8%] против 3 [3,1%]) оказались достоверно выше в группе с фрагментацией QRS. В случаях с летальным исходом медиана числа отведений с фрагментацией QRS оказалась больше (5 против 2; $p < 0,001$). При благоприятном исходе в 96,3% случаев фрагментация наблюдалась в отведениях, соответствующих только одной из стенок левого желудочка, при летальном исходе — в 25% случаев ($p < 0,001$). Наличие фрагментации по трем стенкам ассоциировалось с неблагоприятным исходом. У 75,0% умерших отмечалась фрагментация по боковой стенке ($p < 0,001$). Частота обращений в АПУ амбулаторного звена, частота госпитализаций в основную группу были достоверно выше ($p < 0,001$). Была выявлена прямая статистически значимая связь высокой тесноты между числом отведений с фрагментацией QRS и частотой госпитализаций ($r_{xy} = 0,77$; $p < 0,001$). Риск повторного инфаркта в основной и контрольной группе достоверно не различался. Шансы

Summary

Fragmentation of a QRS complex is an ECG-phenomenon resulting from non-uniform activation of the ventricular myocardium in the background of cicatricial, fibrous changes. This indicator is associated with adverse outcomes (including the development of life-threatening arrhythmias, sudden death) in patients with various cardiovascular pathologies, including ischemic heart disease. Objective. To study the effect of fragmentation of a narrow sinus QRS complex on the frequency of visits to outpatient hospitals, hospitalization in cardiology hospitals, the frequency of implantation of ECS, recurrent heart attacks and deaths in patients with myocardial infarction in history. Assess the prognostic significance of the prevalence and different localization of QRS fragmentation. Material and methods. The study included 137 patients with postinfarction cardiosclerosis and CHF with preserved LV EF, who were hospitalized in the years 2013–2018. The main group (with QRS fragmentation) included 39 patients, the control group (without fragmentation) had 98 ones. The groups were comparable in age and sex. We analyzed the surface ECG in 12 leads using the following fragmentation criteria: notch R (S) or RSR notch in at least two leads corresponding to the same zone of origin with a QRS duration of less than 120 ms. Results. Total mortality (12 [30.8%] vs 14 [14.3%]) and the frequency of sudden death (5 [12.8%] vs 3 [3.1%]) were significantly higher in the group with QRS fragmentation. In cases with a fatal outcome, the median number of leads with QRS fragmentation was greater (5 vs 2; $p < 0.001$). With a favorable outcome in 96.3% of cases, fragmentation was observed in the leads corresponding to only one of the walls of the left ventricle, with a fatal outcome in 25% of cases ($p < 0.001$). The presence of fragmentation along the three walls was associated with an unfavorable outcome. In 75.0% of the dead, fragmentation along the side wall was observed ($p < 0.001$). The frequency of visits to outpatient hospitals, the frequency of hospitalizations in the main group were significantly higher ($p < 0.001$). A direct statistically significant association of high closeness between the number of leads with QRS fragmentation and hospitalization rate was detected ($r_{xy} = 0.77$; $p < 0.001$). The risk of recurrent heart attack in the main

имплантации ЭКС среди пациентов с фрагментацией были в 20,1 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$; ОШ: 20,1; 95% ДИ: 6,2–65,7). Среди пациентов, которым потребовалась установка ЭКС, фрагментация желудочкового комплекса в среднем встречалась в большем количестве отведений ($p = 0,049$). Фрагментация по нижней стенке левого желудочка являлась фактором, увеличивающим шансы имплантации ЭКС в 18,7 раза ($p = 0,005$; ОШ: 18,7; 95% ДИ: 2,1–167,3). **Выводы.** Наличие фрагментации узкого синусового QRS-комплекса в двух и более отведениях ЭКГ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом ассоциировано с достоверным увеличением частоты обращений в ЛПУ амбулаторного звена и частоты госпитализаций; частоты развития аритмических событий, требующих имплантации ЭКС; ростом общей смертности и риска внезапной смерти, но не ассоциировано со значимым риском повторных инфарктов. С увеличением числа отведений с фрагментацией QRS возрастает частота госпитализаций. Фрагментация по нижней стенке увеличивает шансы установки ЭКС, а фрагментация по боковой стенке является маркером неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: фрагментация QRS, узкий QRS-комплекс, ЭКГ, отведение, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, смертность, внезапная смерть, госпитализация, ЭКС.

and control groups was not significantly different. The chances of an ECS-implantation among patients with fragmentation were 20.1 times higher than in the control group ($p < 0.001$; OR: 20.1; 95% CI: 6.2–65.7). Among patients requiring installation of an ECS, fragmentation of the ventricular complex was on average encountered in a larger number of leads ($p = 0.049$). Fragmentation on the lower wall of the left ventricle was a factor that increased the chances of implanting an ECS by 18.7 times ($p = 0.005$; OR: 18.7; 95% CI: 2.1–167.3). **Findings.** The presence of fragmentation of a narrow sinus QRS complex in two or more ECG leads in patients with post-infarction cardiosclerosis is associated with a significant increase in the frequency of visits to outpatient medical facilities and the frequency of hospitalizations; the frequency of arrhythmic events requiring the implantation of an ECS; an increase in overall mortality and the risk of sudden death, but not associated with a significant risk of recurrent heart attacks. With increase in number of assignments with fragmentation of QRS the frequency of hospitalizations increases. Fragmentation on the bottom wall increases the chances of installing an ECS, and fragmentation on the side wall is a marker of an unfavorable outcome.

Key words: QRS fragmentation, narrow QRS complex, ECG, lead, myocardial infarction, coronary heart disease, postinfarction cardiosclerosis, mortality, sudden death, hospitalization, ECS.

Фрагментация QRS-комплекса представляет собой ЭКГ-феномен, отражающий нарушение процессов деполяризации миокарда. Появление фрагментации обусловлено неоднородной активацией миокарда желудочков на фоне рубцовых, фиброзных изменений. По данным Das et al. [1] фрагментация QRS-комплекса оказалась более чувствительным, хотя и менее специфичным маркером рубцовых изменений миокарда по сравнению с патологическими зубцами Q (чувствительность — 85,6 и 36,3 %, специфичность — 85,6 и 99,2 %). Учитывая снижение частоты Q-образующих инфарктов миокарда в популяции, а также возможность уменьшения амплитуды или исчезновения патологического зубца Q в постинфарктном периоде [2], фрагментация желудочкового комплекса может оказаться единственным ЭКГ-признаком ранее перенесенного инфаркта в данной группе больных. Помимо этого, анализ выживаемости с применением метода Каплана-Майера не выявил значимых различий между группами больных с фрагментацией QRS-комплекса и зубцами Q в отношении частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности [2].

Фрагментация QRS-комплекса ассоциирована с неблагоприятными исходами (в том числе с развитием жизнеугрожающих аритмий, внезапной смертью) у больных с различ-

ной сердечно-сосудистой патологией, включая ишемическую болезнь сердца. В исследовании Pietrasik et al. [3] изучалась частота повторных сердечно-сосудистых событий (нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, внезапной смерти) у пациентов, впервые перенесших Q-образующий инфаркт миокарда, в зависимости от динамики зубцов Q и наличия фрагментации QRS. При исчезновении зубцов Q через два месяца после инфаркта регистрация фрагментации QRS на ЭКГ ассоциировалась с более высоким сердечно-сосудистым риском.

Не меньший интерес представляет оценка фрагментации QRS-комплекса в динамике. У пациентов, проходивших курс реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда, отмечалось исчезновение фрагментации желудочкового комплекса примерно в трети случаев (сравнивались стандартные ЭКГ покоя до начала курса реабилитационных мероприятий и по его окончании). Подобный феномен был описан как «преходящая фрагментация», в то время как отсутствие динамики фрагментации QRS обозначалось как «персистирующая фрагментация». Исчезновение фрагментации может быть объяснено развитием адекватного коллатерального кровотока и, как следствие, улучшением электрических свойств миокарда [4]. Таким образом, преходящая фрагментация представляется маркером благоприятного прогноза.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ данных 137 пациентов (62 мужчин и 75 женщин, возраст 46–67 лет) ЛПУ ЮВАО г. Москвы, ранее перенесших инфаркт миокарда, которые находились на стационарном лечении в 2013–2018 гг.

Общие критерии включения:

1. ранее перенесенный инфаркт миокарда (давностью от 4 до 15 лет);
 2. ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка (ФВ > 50 %);
 3. ширина желудочкового комплекса менее 120 мс.
- Общие критерии исключения:
5. фибрилляция, трепетание предсердий (по ЭКГ и из анамнеза);
 6. полные внутрижелудочковые блокады;
 7. АВ-блокада III степени;
 8. увеличение интервала QT свыше 460 мс;
 9. ТМЖП и ТЗС ЛЖ более 13 мм по данным Эхо-КГ.

Пациенты были разделены на две группы: основную (39 пациентов, 43,6% мужчин, средний возраст $56,1 \pm 9,4$ года) и группу контроля (98 пациентов, 42,9% мужчин, средний возраст $57,3 \pm 9,8$ года). В основную группу включались пациенты с фрагментацией узкого QRS-комплекса на фоне синусового ритма. В контрольной группе фрагментация QRS-комплекса не регистрировалась.

Использовались следующие критерии фрагментации:

	Наличие фрагментации (n = 39)		Отсутствие фрагментации (n = 98)		p	ОШ; 95% ДИ
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент		
Летальный исход	12	30,8	14	14,3	0,048*	2,7; 1,1–6,5
Внезапная смерть	5	12,8	3	3,1	0,042*	4,7 (1,1–20,5)

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Исход	Неблагоприятный		Благоприятный		p
	Me (Q1–Q3)	Min–max	Me (Q1–Q3)	Min–max	
Количество отведений с фрагментацией QRS	5 (4–7)	3–7	2 (2–3)	2–5	< 0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

1. зубина зубца R (S) не менее чем в двух отведениях, соответствующих одной зоне происхождения;
2. RSR не менее чем в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения (V1–V4 — передняя; II, III, AVF — нижняя; I, AVL, V5, V6 — боковая стенки).

Фрагментация оценивалась в узких QRS-комплексах синусового происхождения на 12-канальных поверхностных ЭКГ.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с использованием программы SPSS 20.0 для Windows (SPSS, IBM, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. При описании средних величин в группах с нормальным распределением указывались средняя $\pm$ SD. Для

сравнения двух несвязанных совокупностей с ненормальным распределением использовался U-критерий Манна-Уитни. При описании средних величин в группах с ненормальным распределением указывались медиана и значения 25-го и 75-го % перцентилей. Для анализа номинальных данных использовались χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, критерий Фишера, отношение шансов. Корреляционная связь оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. $P < 0,05$ означал статистически значимые различия.

Результаты

Частота летальных исходов в основной группе составила 30,8%, в контрольной группе — 14,3%, различия статистически значимы ($p = 0,048$; ОШ: 2,7; 95% ДИ: 1,1–6,5). Частота внезапной смерти в основной группе составила 12,8%, в контрольной — 3,1%, различия статистически значимы ($p = 0,042$).

Среди больных с неблагоприятным (летальным) исходом медиана числа отведений с фрагментацией желудочкового комплекса оказалась больше, чем аналогичный показатель в группе с благоприятным исходом ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание, что в группе с благоприятным исходом чаще всего (в 96,3% случаев) фрагментация наблюдалась в отведениях, соответствующих только одной из стенок левого желудочка (передней, нижней или боковой), в то время как в группе с неблагоприятным исходом подобная ситуация отмечалась всего в четверти наблюдений ($p < 0,001$). Наличие фрагментации по трем стенкам ассоциировалось с неблагоприятным исходом.

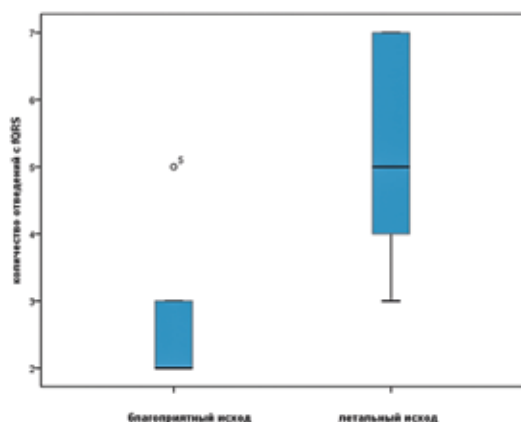
Дальнейший анализ общей смертности показал, что у 75,0% умерших отмечалась фрагментация по боковой стенке (в отведениях I, AVL, V5, V6). Среди больных с благоприятным исходом данная локализация встречалась лишь в 3,7% случаев ($p < 0,001$).

Частота обращений в ЛПУ амбулаторного звена по поводу сердечно-сосудистой патологии (в том числе в связи с аритмическими событиями), частота госпитализаций в ЛПУ в основной группе оказались достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$). Риск повторного инфаркта в группе с фрагментацией QRS и в контрольной группе достоверно не различался (23,1 против 17,3%; $p = 0,569$).

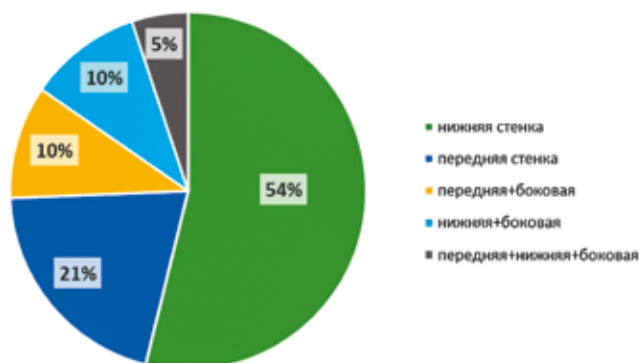
Нами также была оценена связь количества отведений ЭКГ, в которых регистрируется фрагментация желудочкового комплекса, с частотой госпитализаций. Корреляционная связь была оценена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и оказалась статистически значимой ($p < 0,001$), прямой, высокой по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,77$).

В группе с фрагментацией желудочкового комплекса 46,2% пациентов потребовалась установка ЭКС, тогда как в группе контроля (без фрагментации) — 4,1% пациентов, то есть шансы выявления нарушений ритма, требующих установки ЭКС, среди пациентов с фрагментацией были в 20,1 раза выше, чем среди пациентов без фрагментации ($p < 0,001$; ОШ: 20,1; 95% ДИ: 6,2–65,7).

Сравнение числа отведений с фрагментацией QRS у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами



Локализация фрагментации QRS-комплекса в основной группе



Проведя анализ электрокардиограмм пациентов основной группы, мы обнаружили, что среди пациентов, которым потребовалась установка ЭКС, фрагментация желудочкового комплекса в среднем встречалась в большем количестве отведений, различия оказались статистически значимыми ($p = 0,049$).

По результатам нашего исследования фрагментация по нижней стенке левого желудочка оказалась одним из факторов, увеличивающих шансы имплантации ЭКС ($p = 0,005$; ОШ: 18,7; 95 % ДИ: 2,1–167,3).

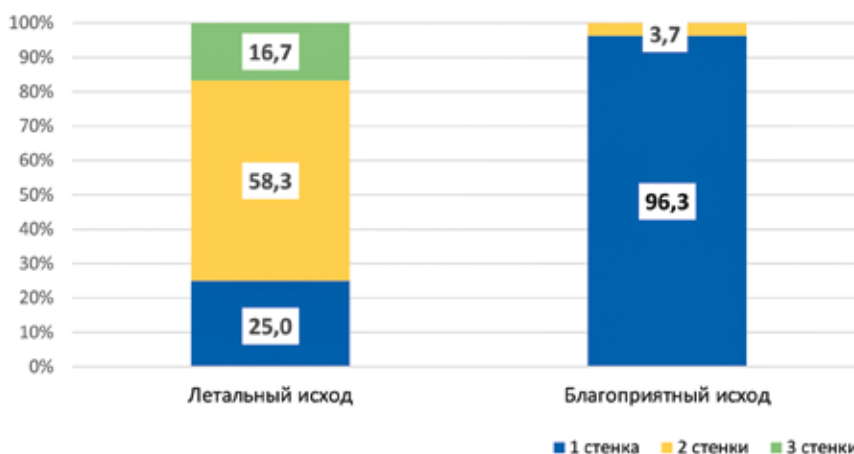
Обсуждение

В работе Das et al. [2] фрагментация QRS-комплекса рассматривалась в качестве фактора риска сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда, необходимости проведения реваскуляризации, сердечной смерти ($p < 0,001$) и общей смертности ($p = 0,02$) у пациентов с ишемической болезнью сердца, что было подтверждено методом Каплана-Мейера (медиана наблюдения 66 месяцев, 95 % ДИ: 55,5–76,0). Тем не менее анализ с использованием метода регрессии Кокса показал, что наличие фрагментации является независимым фактором риска крупных сердечно-сосудистых событий (ОР = 1,62; 95 % ДИ: 1,29–2,05; $p = 0,0001$), но не летального исхода (ОР = 1,07; 95 % ДИ: 0,82–1,34). Авторы [2] предполагают, что полученные результаты могут быть связаны с более агрессивной тактикой ведения пациентов основной группы — пациентам с фрагментацией QRS достоверно чаще проводилась

Исход	Количество стенок			p
	1	2	3	
Благоприятный,% (абс. число)	96,3 (26)	3,7 (1)	0 (0)	< 0,001*
Неблагоприятный,% (абс. число)	25,0 (3)	58,3 (7)	16,7 (2)	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Распространенность фрагментации QRS у больных с разными исходами



	Наличие фрагментации (n = 39)		Отсутствие фрагментации (n = 98)		p	ОШ; 95 % ДИ
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент		
Установка ЭКС	18	46,2	4	4,1	< 0,001*	20,1; 6,2–65,7

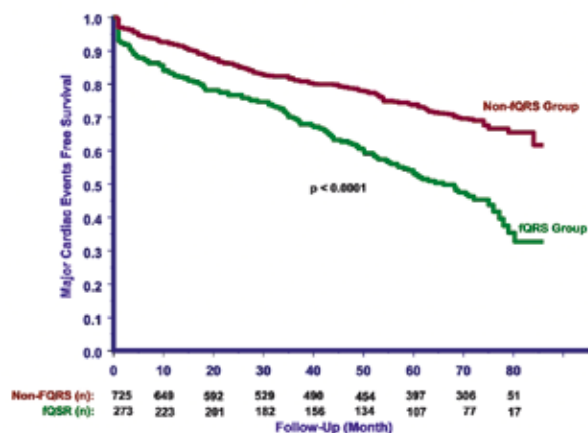
Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Показатель	Есть показания для имплантации ЭКС		Нет показаний для имплантации ЭКС		p
	Me (Q1–Q3)	Min–max	Me (Q1–Q3)	Min–max	
Количество отведений с фрагментацией QRS	3 (2–3)	2–7	2 (2–5)	2–7	0,049*

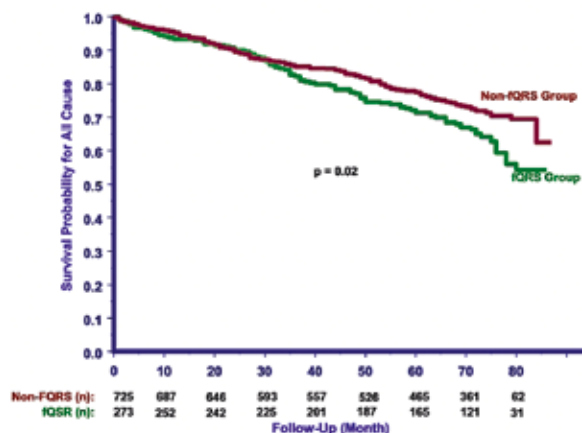
Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Фактор	Частота установки ЭКС (%)		p	ОШ; 95 % ДИ
	Есть	Нет		
Фрагментация по нижней стенке	63,0	8,3	0,005*	18,7; 2,1–167,3

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.



Кривые Каплана-Майера для выживаемости без развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с фрагментацией QRS и без фрагментации QRS (данные Das et al.).



Кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие общую смертность у пациентов с фрагментацией QRS и без фрагментации QRS (данные Das et al.).

реваскуляризация и имплантировались ИКД, назначались более высокие дозы статинов.

Результаты нашего исследования подтверждают роль фрагментации QRS-комплекса как одного из факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. В основной группе отмечалась более высокая частота обращений в ЛПУ амбулаторного звена и госпитализаций, регистрировался рост смертности (в том числе внезапной смерти). Тем не менее риск повторного инфаркта в группе с фрагментацией оказался сопоставим с риском в контрольной группе.

Torigoe et al. [5] проанализировали связь между количеством отведений с фрагментацией QRS, частотой госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и летальностью. При использовании регрессии Кокса только возраст ($OR = 1,09$; 95 % ДИ: 1,04–1,14; $p < 0,001$) и количество отведений с фрагментацией QRS ($OR = 1,33$; 95 % ДИ: 1,11–1,60; $p = 0,002$) оказались независимыми факторами риска частых госпитализаций и смертности. В другой работе [6], посвященной оценке прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия фрагментации QRS, средний возраст и частота развития крупных сердечно-сосудистых событий (в том числе сердечно-сосудистая смертность, повторные инфаркты, повторная реваскуляризация значимого

сосуда) оказались достоверно выше ($p < 0,01$) в группе с фрагментацией QRS-комплекса. Наличие фрагментации в более чем четырех отведениях ЭКГ, а также разных типов фрагментации на одной ЭКГ ассоциировалось с большей частотой неблагоприятных событий.

По нашим данным, была выявлена достоверная прямая связь высокой тесноты между количеством отведений с фрагментацией QRS и частотой госпитализаций, что согласуется с данными Torigoe et al.

Помимо анализа общего количества отведений с фрагментацией, мы сопоставили отведения со стенками ЛЖ (V1–V4 — передняя; II, III, AVF — нижняя; I, AVL, V5, V6 — боковая стенка) и оценили исходы в зависимости от распространенности и локализации поражения, соответствующей определенной зоне кровоснабжения миокарда. Фрагментация QRS в отведениях, соответствующих боковой стенке левого желудочка, а также в отведениях, соответствующих всем трем стенкам, ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом.

В исследовании MADIT II наличие фрагментации по нижней стенке левого желудочка на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса у пациентов с низкой фракцией выброса и имплантированным ИКД ассоциировалось с достоверным ростом общей смертности и риска внезапной смерти, в то время как фрагментация сама по себе не являлась фактором неблагоприятного исхода.

Vandenberk et al. [7] проанализировали исходы у больных с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза, которым в качестве первичной профилактики внезапной смерти был имплантирован ИКД. Оказалось, что фрагментация QRS достоверно чаще регистрировалась у больных с ишемической кардиомиопатией ($p = 0,004$). Локализация фрагментации по передней стенке была ассоциирована с общей смертностью на протяжении всего периода наблюдения ($4,2 \pm 3,3$ года; $OR\ 2,22$, 95 % ДИ: 1,33–3,69), а фрагментация по боковой стенке — только с поздней (более трех лет наблюдения) общей смертностью ($HR: 2,22$; 95 % CI: 1,33–3,69). Локализация фрагментации по нижней стенке оказалась достоверным предиктором ранних жизнеугрожающих аритмий (срабатывания ИКД). По нашим данным, именно эта локализация фрагментации достоверно чаще встречалась у пациентов, которым потребовалась установка ЭКС.

Выводы

1. Фрагментация узкого QRS-комплекса синусового происхождения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом является одним из маркеров неблагоприятного исхода.
2. Наличие фрагментации в двух и более отведениях ЭКГ ассоциировано с достоверным увеличением частоты обращений в ЛПУ

амбулаторного звена по поводу сердечно-сосудистой патологии (в том числе в связи с аритмическими событиями), частоты госпитализаций в стационары кардиологического профиля ($p < 0,001$); частоты развития аритмических событий, требующих имплантации ЭКС ($p < 0,001$), ростом общей смертности ($p = 0,048$) и риска внезапной смерти ($p = 0,042$), но не ассоциировано со значимым риском повторных инфарктов.

3. Среди больных с благоприятным исходом в 96,3 % случаев фрагментация была выявлена только по одной из стенок — передней, боковой или нижней ($p < 0,001$). Наличие фрагментации по трем стенкам ассоциировалось с неблагоприятным исходом.
4. В случае неблагоприятного исхода фрагментация QRS в среднем регистрировалась в пяти отведениях, при благоприятном исходе — в двух ($p < 0,001$). В 75 % случаев

летальных исходов была выявлена фрагментация по боковой стенке ($p < 0,001$).

5. С увеличением числа отведений, в которых регистрируется фрагментация QRS, возрастает частота госпитализаций в кардиологические стационары ($p < 0,001$; $r_{xy} = 0,77$).
6. Среди пациентов, которым была показана установка ЭКС, фрагментация желудочкового комплекса в среднем встречалась в большем количестве отведений ($p = 0,049$). При наличии фрагментации по нижней стенке шансы развития состояний, требующих установки ЭКС, увеличивались в 18,7 раза ($p = 0,005$).

Список литературы

1. Das M. K., Khan B., Jacob S., Kumar A., Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q-wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 2495–2501.
2. Das M. K., Saha C., El Masry H., Peng J., Dandamudi G., Mahenthiran J., et al. Frag-

mented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1385–1392.

3. Pietrasik G., Goldenberg I., Zdzienicka J., Moss A.J., Zareba W. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 583–586.
4. Mustafa Bulut, Rezzan Deniz Acar, Sunay Ergün, Çetin Geçmen, Mustafa Akçakoyun. Cardiac Rehabilitation Improves the QRS Fragmentation in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015; 7 (3): 96–100.
5. Torigoe K., Tamura A., Kawano Y., Shinozaki K., Kotoku M., Kadota J. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol*, 2012; 59: 36–41.
6. İzzet Erdinler et al: The relationship between fragmentation on electrocardiography and in-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Medical Science Monitor*, 2014; 20: 913–919.
7. B. Vandenberg, T. Robyns, G. Goovaerts, S. Van Soest, V. Floré, C. Garweg, S. Van Huffel, J. Ector, R. Willems. Inferior and anterior QRS fragmentation have different prognostic value in patients who received an implantable defibrillator in primary prevention of sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology*, 2017; 243: 223–228.

Для цитирования. Федутаев Ю.Н., Макарова И.В., Пинчук Т.В., Бабаев А.В., Билич А.Г., Мохов А.Е., Шошина И.Н. Фрагментация узкого QRS-комплекса синусового происхождения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом как прогностический критерий течения ишемической болезни сердца // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 20–25.



Первый национальный
конгресс с международным участием

ЛАБРИН²⁰¹⁹

Лабораторные технологии в репродуктивной медицине
и неонатологии: от науки к практике

Организаторы:

При поддержке:



Контакты:

За информацией по поводу участия обращайтесь:
САВЕЛЬЕВА АЛИСА
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 222
Моб.: +7 929 908-40-77
e-mail: info@labrin.pro

22-23 апреля
2019 года, Москва

www.labrin.pro

Ключевые темы

- Клинические аспекты диагностики отдельных состояний
- Клиническая микробиология
- Молекулярно-генетические исследования
- Инфекционный контроль
- Общеклинические, биохимические и гемостазиологические исследования
- Иммунологические исследования
- Патоморфологические исследования (цитология, гистология)
- Генетика человека, пренатальный скрининг
- Биобанкинг
- Разработка и внедрение инноваций в лабораторной службе
- Клеточные технологии
- Химико-токсикологические исследования и лекарственный мониторинг
- Управление качеством лабораторий

Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца

Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент
Н. В. Орлова, д.м.н., проф.

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

Place of nitrates in modern therapy of coronary heart disease

T. V. Pinchuk, N. V. Orlova

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

Резюме

В статье представлена информация о различных группах нитропрепаратов, освещены их патогенетические эффекты, возможности их применения в различных клинических ситуациях. Рассмотрены проблемы, возникающие при назначении нитратов и пути их решения. Освещена роль нитропрепаратов в лечении стенокардии. Даны преимущества современных форм лекарственных препаратов, в том числе Эфокс® лонг. Приведены результаты клинических исследований препарата.

Ключевые слова: стенокардия, нитропрепараты, толерантность, лечение, профилактика.

Summary

The article provides information on various groups of nitropreparations, their pathogenetic effects, the possibility of their application in various clinical situations. The problems arising from the appointment of nitrates and their solutions are considered. The role of nitro drugs in the treatment of angina pectoris is highlighted. Advantages of modern forms of drugs, including Efox® long, are given. The results of clinical studies of the drug.

Key words: angina, nitropreparations, tolerance, treatment, prevention.

Одними из самых изученных препаратов в терапевтической и кардиологической практике, применяемых для купирования ангинозных болей, являются нитраты. В 1847 году Ascanio Sobrero впервые создал нитроглицерин для промышленных целей, а уже через 6 лет в 1853 году Harring впервые применил его для лечения грудной жабы, с 1879 года нитроглицерин, как препарат первого ряда, стали широко использовать при купировании приступов стенокардии. Спустя более 100 лет, после изучения биофармакодинамики нитратов и открытия эндотелийзависимого фактора релаксации, органические нитраты приняты за основу лечения заболеваний, связанных с коронарной патологией. В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными средствами при лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Гемодинамические эффекты нитратов помогают облегчить симптомы стенокардии за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и улучшения миокардиального кровотока. В терапевтических дозах нитраты воздействуют преимущественно на со-

суды венозной системы, а также расширяют крупные и средние коронарные артерии и артериолы. Расширение периферических вен приводит к уменьшению венозного возврата, что ведет к снижению конечного диастолического давления наполнения левого желудочка (преднагрузки) и объема, уменьшению работы миокарда и снижению его потребности в кислороде, а также косвенному увеличению субэндокардиального кровотока. При более высоких дозах нитраты приводят к расширению артерий, уменьшая системное сосудистое сопротивление (постнагрузка) и кровяное давление. Кровоток миокарда улучшается за счет дилатации эпикардиальных и коллатеральных коронарных артерий. Нитраты расширяют нормальные коронарные артерии на 18% и снижают коронарное сопротивление на 38% в артериях с выраженным стенозом. Общее гемодинамическое влияние нитратов на коронарное кровообращение — повышение кровотока в зонах ишемии. В целом нитраты не оказывают значительного влияния на сердечный выброс при стабильной стенокардии и оказывают ограниченное влияние на артериальное давление.

У нитратов также есть важные действия вне их роли как вазодилатора. Некоторые из них могут быть кардиопротективными, тогда как другие связаны с повышенным сердечным риском. Нитраты ингибируют адгезию и активацию тромбоцитов. Повышенный уровень цГМФ тромбоцитов снижает связывание фибриногена с рецептором гликопротеина IIb / IIIa, что важно для агрегации тромбоцитов. Антитромбоцитарное действие нитратов также опосредовано активацией NO-управляемой циклооксигеназы / простациклина 2. Хотя антитромбоцитарное действие нитратов теоретически может быть полезным в контексте острого коронарного синдрома (ОКС), однако это предположение не нашло подтверждения в клинических исследованиях.

Другим потенциально полезным действием нитратов является активация ишемических механизмов митохондриального preconditionирования. Было высказано предположение, что NO-индуцированные активные формы кислорода могут оказывать парадоксально благотворное влияние на клетки миокарда через активацию

Таблица
Фармакологические свойства нитратов (А. М. Шилов, 2010)

Фармакологический профиль	Глицерола тринитрат (нитроглицерин)	Изосорбида динитрат	Изосорбида моонитрат
Эффект первого прохождения (first pass effect)	Есть	Есть	Нет
Биодоступность	50% (сублингвально)	50% (сублингвально) 22% (внутрь)	100% (внутрь)
Продолжительность действия	10–30 мин. (сублингвально)	30–60 мин. (сублингвально) 180–360 мин. (внутрь)	300–380 мин. (внутрь)
Период полувыведения	2–4 мин.	30–40 мин.	240–360 мин.
Форма выпуска (пути введения)	Чрескожно сублингвально, внутрь, внутривенно	Сублингвально, внутрь, внутривенно	Внутрь

открытия протеинкиназы С и (или) транзитного перехода пор митохондриальной проницаемости во время ишемической реперфузии. Нитраты активируют сигнальные пути оксида азота (NO)-циклического гуанозин-3',-5'-монофазата, лежащие в основе расслабления клеток гладких мышц сосудов. Анализ данных из Глобального реестра острых коронарных событий (GRACE), в том числе 52 693 пациентов из 123 центров в 14 странах, показал, что у пациентов с длительным приемом нитратов, страдающих ОКС, частота случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и уровень повышения сердечных ферментов ниже чем у тех, кто нитраты не принимали.

Одной из проблем применения нитратов является развитие толерантности. Вследствие лекарственной толерантности нитраты теряют клинический эффект через 12–24 часа непрерывной терапии. Причина толерантности к нитратам многофакторная и для ее объяснения было предложено несколько теорий:

- метаболическая — развитие толерантности за счет истощения сульфгидрильных SH-групп, ингибирование превращения нитратов в оксид азота, повышение активности фосфодиэстеразы цГМФ;
- нейрогормональная активация — развитие компенсаторной активации констрикторных биологически активных субстанций: эндотелин-1, ренин, ангиотензин, катехоламины, тромбоксаны);
- оксидативный стресс — повышение содержания свободных радикалов.

Профилактика развития толерантности к органическим нитратам возможна при соблюдении следующих положений:

- 1) прерывистое назначение нитратов в течение суток;
- 2) отмена препарата (замена другими антиангинальными препаратами: β -блокаторы, антагонисты кальция);
- 3) назначение корректоров (донаторы SH-групп, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиоксиданты);
- 4) титрация дозы препарата.

Известно, что антиангинальный эффект нитратов имеет четкую связь с принятой дозой. Большая часть неудач с использованием нитропрепаратов обусловлена недостаточными дозами. Так, таблетка глицерола тринитрата по гемодинамическим и антиангинальным эффектам соответствует 10 мг изосорбида динитрата. При этом для большинства больных более оптимальные дозы изосорбида динитрата составляют 60–120 мг в сутки. Вопрос о терапевтической эквивалентности доз изосорбида динитрата и изосорбида моонитрата недостаточно изучен. Доступны результаты лишь нескольких сравнительных исследований, часть из которых была проведена без учета возможности развития толерантности к нитратам. Однако можно предположить, что доза изосорбида моонитрата, соответствующая по антиангинальной эффективности 20 мг изосорбида динитрата, составляет 30–60 мг. Следовательно, титрацию дозы изосорбида моонитрата при недостаточном эффекте имеет смысл продолжать по крайней мере

до 80 мг в сутки. Тактика начала лечения нитратами с небольших доз с постепенным увеличением их до достижения оптимального антиангинального эффекта или вышеуказанных доз имеет ряд достоинств. Она исключает недооценку лекарственного средства вследствие применения неадекватно малой дозы и значительно увеличивает переносимость и безопасность терапии. Доказано, что при постепенном увеличении дозы изосорбида моонитрата частота развития головной боли уменьшается в несколько раз.

Нитраты быстро всасываются из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и кожи. У различных нитратных препаратов имеются особенности начала действия, биодоступности и продолжительности действия (см. табл.). Концентрация нитроглицерина в плазме после сублингвального применения высокая, но быстро элиминируется. Нитроглицерин и изосорбида динитрат подвергаются интенсивному метаболизму при прохождении через печень, что приводит к низкой биодоступности, поэтому нитроглицерин короткого действия неэффективен при проглатывании. Пероральный изосорбида моонитрат полностью абсорбируется и обладает 100-процентной биодоступностью, что приводит к более предсказуемой дозозависимости с меньшим изменением концентрации в плазме по сравнению с другими нитратами.

Для снятия приступа стенокардии обычно назначают нитроглицерин в виде сублингвальной таблетки (0,3–0,6 мг) или спрея (доза 1,25 мг). Время начала его действия состав-

ляет 1–3 минуты, а продолжительность действия — 90 минут (для спрея Изокет). Из-за риска возникновения ортостатической гипотензии пациентам рекомендуется принимать нитроглицерин в сидячем положении. Дозы можно повторять с пятиминутными интервалами, пока боль не исчезнет, но следует немедленно обратиться к врачу, если боль в груди сильная или сохраняется более 15 минут. Нитроглицерин и изосорбид динитрат также могут применяться для снятия приступа стенокардии в виде сублингвальной таблетки (2,5–15,0 мг), жевательной таблетки (5 мг) или спрея (доза 1,25 мг).

При применении нитратов возможно развитие ряда побочных эффектов, что в отдельных случаях приводит к отказу от их использования. Головная боль является наиболее распространенным побочным эффектом нитратов, что препятствует их применению у 10 % пациентов. Головные боли, возникающие в течение первого часа приема нитрата, обычно связаны с вазодилатацией, которой можно избежать, используя низкую начальную дозу с медленным титрованием. Простые головные боли, как правило, исчезают через 1–2 недели после лечения, и одновременный прием аспирина для вторичной профилактики может помочь уменьшить этот симптом. Нитраты могут, однако, также вызывать мигрень и другие виды головной боли. Среди других общих побочных эффектов нитратов выделяют головокружение и ортостатическую гипотензию с риском развития обморока.

Клинические эффекты нитратов были подтверждены в многочисленных исследованиях. В клинических исследованиях нитраты продемонстрировали повышение толерантности к физической нагрузке. Анализировалось время до появления симптомов стенокардии и время до депрессии сегмента ST во время физических нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. В мета-анализе, проведенном в 2009 году для оценки эффективности нитратов при

стабильной стенокардии было проанализировано 51 рандомизированное контролируемое или перекрестное исследование, включающее в общей сложности 3595 пациентов. Авторы пришли к выводу, что в целом прерывная нитратная терапия снижала количество приступов стенокардии в 2,45 раза в неделю, оказывая более выраженное влияние на толерантность к физической нагрузке и депрессию ST по сравнению с непрерывной дозировкой. Прием за 3–5 минут до теста с нагрузкой сублингвального спрея нитроглицерина устраняет или задерживает начало стенокардии и депрессии сегмента ST с более выраженным эффектом, чем плацебо. Стандартное высвобождение изосорбида динитрата увеличивает время до стенокардии во время физических нагрузок после начальной дозы на срок до 6–8 часов, но опять же эффективность теряется при длительном приеме 3 или 4 раза в день из-за толерантности. Хотя применение три раза в день буккального нитроглицерина не вызывает толерантности из-за его короткого периода полураспада, важно отметить, что частичная перекрестная толерантность притупляет гемодинамический ответ на сублингвальный нитроглицерин, когда он назначается пациентам, также принимающим пролонгированный изосорбид динитрат. В исследовании, сравнивающем низкие и высокие дозы перорального приема изосорбида динитрата, не было явного преимущества более высокой дозы при продолжительной физической нагрузке.

Опрос пациентов со стенокардией напряжения показал, что пациенты с большей вероятностью придерживались режима дозирования изосорбида мононитрата один раз в день, чем два раза в день, что в целом привело к уменьшению стенокардии в этой группе. В двойном слепом контролируемом исследовании, включающем 313 пациентов со стабильной стенокардией, вызванной физическим напряжением, наблюдалось значительное увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с плацебо через 4 и 12 часов после введения

изосорбида мононитрата с пролонгированным высвобождением. В этом исследовании изосорбида мононитрат в дозах 120 или 240 мг приводил к большему улучшению толерантности к физической нагрузке, чем более низкие дозы, без развития толерантности.

В последние годы произошел пересмотр подходов к терапии стенокардии. В российских рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии и в рекомендациях Европейского общества кардиологов антиангинальное лечение рекомендуют начинать с бета-блокаторов. Европейские специалисты провели оценку двух многоцентровых исследований, в которых отмечен более выраженный антиангинальный эффект бета-блокаторов по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипином и нифедипином), в другом исследовании — выраженный эффект верапамила перед метопрололом. Что касается нитратов, то специалисты сослались на результаты мета-анализа P. Hidenreich и соавт., которые показали отсутствие преимущества нитратов перед бета-блокаторами. Очевидно, что в данном анализе не было обнаружено никаких различий ни между нитратами и бета-блокаторами, ни между нитратами и антагонистами кальция ни по одному из показателей антиангинальной активности (уменьшение частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина, время достижения 1 мм депрессии сегмента ST в нагрузочном тесте и др.). Следовательно, результаты представленных сравнительных исследований не дают достоверных данных для предпочтения бета-блокаторов или антагонистов кальция нитратам.

Вторая дискутируемая претензия, которая посвящена нитратам, заключается в том, что они являются препаратами только симптоматического действия и влияют на риск сердечно-сосудистых событий. Для подтверждения этой версии члены Европейского общества кардиологов опираются на результаты двух

исследований GISSI-3 и ISIS-4. Однако способность бета-блокаторов уменьшать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была доказана. В то же время при более детальном рассмотрении вопроса ситуация оказывается более сложной. Оба упомянутых исследования показали эффекты краткосрочного применения нитропрепаратов в острой стадии инфаркта миокарда (4 и 6 недель соответственно). Нитроглицерин в форме пластыря и изосорбида мононитрат не показали достоверных отличий от плацебо. Однако бета-блокаторы в этом отношении, по-видимому, не имеют преимуществ перед нитратами. Результаты мета-анализа всех доступных исследований не показали снижения смертности у пациентов, получавших бета-блокаторы, в течение первых 6 недель с момента развития инфаркта миокарда. Защитный эффект этих препаратов воплощается при более длительном использовании. Рандомизированные исследования, в которых бы сравнивался длительный прием нитратов и плацебо у больных, перенесших инфаркт миокарда или страдающих стенокардией напряжения, не проведены. И мало надежды, что они будут проведены в будущем. Тем не менее есть основания предполагать кардиопротективные свойства и у пролонгированных нитратов.

Нитраты нашли свое применение и в лечении сердечной недостаточности. В рекомендациях ACCF / АНА предлагается рассмотреть применение вазодилаторов внутривенно в качестве вспомогательной терапии к диуретикам у пациентов с острой сердечной недостаточностью с целью уменьшения одышки. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 года указывают, что вазодилаторы для внутривенного введения могут рассматриваться для улучшения симптомов у пациентов с острой сердечной недостаточностью с систолическим артериальным давлением (САД) выше 90 мм рт. ст. и без симптомов гипотонии. Проведенные исследования продемонстрировали гемодинамические и клинические преимущества нитропруссид на-

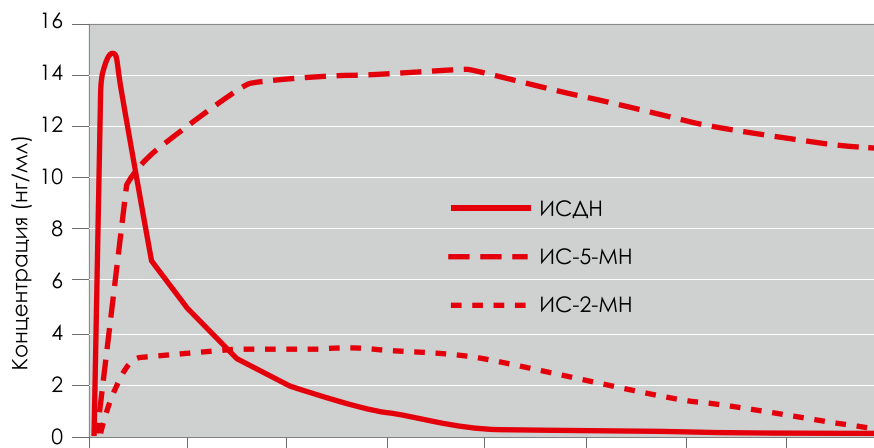


Рисунок. Концентрации активных метаболитов в плазме крови после приема Изокет® спрея (Hutt V., 1993).

трия у пациентов с острой сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (Randomized controlled trial of vasodilator therapy after myocardial infarction; Effect of Short-Term Infusion of Sodium Nitroprusside on Mortality Rate in Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Failure — Results of a Veterans Administration Cooperative Study). Тем не менее не было обнаружено существенных различий в смертности от всех причин через год наблюдения (28 % [7 / 25] в группе нитропруссид натрия против 36 % [9 / 25] в группе фуросемида; p не значимо). Аналогичным образом показатели смертности за 21 день (10,4 % [42 / 405] в группе плацебо и 11,5 % [47 / 407] в группе нитропруссид натрия) и через 13 недель (19,0 % [77 / 405] и 17,0 % [69 / 407], соответственно) не показали статистически значимых различий между группами. Одновременно это исследование показало, что нитропруссид натрия увеличивал смертность, когда назначался в течение 9 часов после появления симптомов (смертность через 13 недель — 24,2 против 12,7 %; $p = 0,025$), но уменьшал ее, когда назначался позже (смертность через 13 недель — 14,4 против 22,3 %; $p = 0,04$).

В условиях острой сердечной недостаточности, не связанных с инфарктом миокарда, было проведено исследование сравнения пациентов, получавших нитропруссид натрия ($n = 78$), с теми, кто его не получал

($n = 97$) (Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart Failure). Нитропруссид натрия приводил к улучшению гемодинамических показателей, а пациенты имели более низкий уровень смертности от всех причин (29 % [23 / 78] в группе нитропруссид натрия против 44 % [43 / 97] в контрольной группе; $p = 0,005$). Как ранняя, так и поздняя смертность от всех причин (определяемая как в течении так и после 30 дней от момента поступления, соответственно) была значительно ниже у пациентов, получавших нитропруссид натрия ($p < 0,01$).

Среди препаратов первой линии для купирования приступа стенокардии, а также с целью ситуационной профилактики рекомендовано применение нитроглицерина 0,5 мг под язык или аэрозоля. Эффект наступает через одну-полторы минуты и продолжается 10–15 минут. Возможно использование современных форм короткодействующих нитратов: нитроглицерин в виде спрея, подъязычные капли, пленки на десну. В настоящее время применяется пролонгированная форма для купирования ангинозного приступа Изокет® спрей, эффект при использовании которого достигается мгновенно и продолжается до полутора часов. В сравнении с другими нитропрепаратами при применении Изокет® спрея мгновенный эффект достигается за счет быстрой абсорбции ИСДН в кровоток с достижением клинически активных концентраций за секунды (см. рис.).

Таблица 2
Результаты клинических исследований Эфокс® лонг

Исследование	Число пациентов	Длительность лечения	Снижение частоты приступов стенокардии на:
Marten, 1984	2665	2 недели	47–52%
von Hasselt, 1984	8769	2 недели	81%
Herrmann, 1988	838	4 недели	68%
Cyran, 1985	36	1 год	60–90%
Menzel, 1984	14	1 год	
Sehnert, 1985	60	1 год	
May, 1991	30	3 года	

Флакон Изокет® спрея содержит 300 доз по 1,25 мг ИСДН и имеет ряд преимуществ перед традиционным нитроглицерином в форме таблеток. Активное вещество достаточно нестабильно в таблетированной форме и зависит от многих факторов. Изокет® спрей имеет более продолжительный срок хранения, а также в затемненном флаконе исключен контакт со светом, который способствует разрушению препарата. Таблетки нитроглицерина легко разрушаются от механического воздействия, например, при хранении в карманах и сумочках больных. Пациенты также указывают на неудобство таблетированных форм для применения в условиях, когда нет возможности помыть руки. Изокет® спрей лишен этих недостатков. Действие нитроглицерина в сравнении с Изокет® спреем имеет отсроченное начало действия, более короткую продолжительность эффекта, а также зависимость от состояния и сухости слизистой оболочки полости рта. Сравнительное исследование Изокет® спрея и нитроглицерина выявило преимущество в начале наступления обезболивающего эффекта на 18 с в сравнении с таблетками нитроглицерина. Еще одним преимуществом нитропрепарата в виде спрея является более редкое развитие побочных эффектов в виде головных болей, тахикардии, головокружения. Во флаконе Изокет® спрея не используется фреон, лекарственное вещество извлекается с помощью насоса и дозатора, имеется индикатор маленького остатка, что позволяет больному своевремен-

но приобрести препарат. Изокет® спрей рекомендован для быстрого купирования приступа стенокардии у больного с любым функциональным классом (ФК) и является средством ситуационной профилактики приступа стенокардии у больных с первым ФК. Для профилактики незадолго до физической нагрузки или стрессовой ситуации производится 1–3 впрыскивания с интервалом 30 с. Изокет® спрей может быть применен в случае жизнеугрожающих ситуаций на догоспитальном этапе — при остром инфаркте миокарда и острой левожелудочковой недостаточности: 1–3 дозы с интервалом 30 с, при отсутствии эффекта применяется еще одна доза препарата.

Для длительного лечения ИБС, а также профилактики приступов стенокардии, вторичной профилактики инфаркта миокарда, лечения тяжелой хронической сердечной недостаточности в составе комбинированной терапии применяются нитраты с пролонгированным действием, одним из представителей которых является препарат Кардикет. Кардикет характеризуется сочетанием быстрого наступления эффекта с продолжительностью действия, что позволяет его использовать как для купирования ангинозных болей, применяя сублингвально, и в этом случае действие препарата наступает через 1–5 минут, а также для постоянного применения, в этом случае препарат назначается перорально с началом действия через 15–30 минут и продолжительностью эффекта до 4–6 часов. В зависимости от функционального

класса стенокардии подбираются индивидуальная доза и кратность применения: 20–40 мг 1–2–3 раза в сутки, что позволяет оптимизировать лечение и минимизировать риск побочных эффектов, в том числе развитие гипотензии. Обычно препарат хорошо переносится. Оценка переносимости препарата выявила присущие нитратам возможные побочные реакции: головную боль, тахикардию, тошноту, головокружение, рвоту, покраснение кожи. Клинические исследования выявили более редкое развитие побочных реакций Кардикета в сравнении с другими нитропрепаратами. Головная боль как правило может беспокоить в первые дни приема препарата, в последующем эта жалоба больных перестает беспокоить.

До 10 % пациентов со стенокардией не достигают обезболивающего эффекта при применении нитратов, что в первую очередь связано с развитием толерантности. Проблему толерантности к нитропрепаратам возможно нивелировать несколькими путями: путем титрации дозы и кратности приема, а также использования новых современных форм лекарственных препаратов с медленным высвобождением. Представителем нитратов с медленным высвобождением является немецкий препарат Эфокс® 20. Дозированное высвобождение препарата, с одной стороны, позволяет достигать необходимых терапевтических концентраций в сыворотке крови, а с другой стороны — обеспечить безнитратный период продолжительностью 7–8 часов. Этого периода достаточно для



НИТРАТЫ ДЛЯ ВСЕХ ФОРМ ИБС



КАРДИКЕТ® 20/40 мг

**«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»
ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ**



ЭФОКС® ЛОНГ 50 мг, капсулы
ЭФОКС® ЛОНГ
ЭФОКС® 20

**С УТРА ДО ВЕЧЕРА
БЕЗ СТЕНОКАРДИИ**



ИЗОКЕТ® спрей

**ВЫИГРЫВАЯ СЕКУНДЫ —
СПАСАЕТ ЖИЗНЬ**



КАРДИКЕТ, ЭФОКС 20, ЭФОКС ЛОНГ и ИЗОКЕТ спрей входят в Перечень ЖНВЛП и доступны для обеспечения льготных пациентов и стационарного лечения



ООО «Алвоген Фарма» 123112, г. Москва, Пресненская наб., 6, стр. 2, МФК «Башня Империя», оф. 1708
E-mail: inforussia@alvogen.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

восстановления рецепторов и включения развития толерантности. За счет медленного высвобождения уменьшается риск гипотензии, что позволяет с успехом использовать препарат в комбинированной терапии ИБС с сопутствующей артериальной гипертонии, требующей назначения гипотензивной терапии. Эфокс® 20 может применяться в лечении сопутствующей сердечной недостаточности у пациентов с низким артериальным давлением или пациентов, получающих другие вазодилататоры. Медленное высвобождение препарата значительно снижает развитие у пациента головных болей и других побочных реакций у пациентов.

Эфокс® лонг — единственный в мире оригинальный моонитрат с доказанной эффективностью в крупнейших международных клинических испытаниях (таблетки 20 мг ИСМН № 50) (табл. 2).

Международное исследование IQOLAN (главный координатор IQOLAN в России — Ю. Н. Беленков), включившее для наблюдения 280 больных со стабильной стенокардией, подтвердило высокую эффективность Эфокса® лонг. В исследовании было изучено, как влиял переход от многократного приема короткодействующих нитратов к приему Эфокса® лонг раз в сутки. Оценивались изменение функционального класса стенокардии (по NYHA) и качество жизни. На фоне терапии Эфоксом® лонг у 280 пациентов через 3 месяца увеличилась дистанция ходьбы и подъем по лестнице без возникновения боли в груди или одышки, сократилась продолжительность приступов стенокардии, повысилась толерантность к физической нагрузке. Больные отметили также уменьшение количества приступов стенокардии, уменьшилось число больных, считающих, что наличие у них ИБС ограничивает их физические возможности. В результате лечения у пациентов уменьшился функциональный класс стенокардии, улучшилось качество жизни: повысилась удовлетворенность эффектом лечения, снизилась вы-

раженность психологического дискомфорта, тревожность, связанная с наличием у них ИБС, больных достоверно меньше стали беспокоить чувство усталости, боли в руках или ногах, улучшилось качество сна. Однократный прием препарата повысил приверженность к терапии. Прием пролонгированной формы нитратов с дозированным высвобождением лекарственного вещества значительно снизил количество побочных эффектов. Через 3 месяца 94,3 % пациентов хотели бы продолжить терапию Эфоксом® лонг.

Таким образом, разнообразие форм препаратов позволяет с эффективностью использовать их в различных клинических ситуациях: короткодействующие нитраты с успехом применяются для купирования приступов стенокардии, профилактики болевого синдрома, оказания неотложной доврачебной помощи при остром коронарном синдроме и острой левожелудочковой недостаточности; пролонгированные формы используются для предупреждения приступов стенокардии, и их применение значительно снижает приступы кардиальных болей, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни пациентов; растворы нитропрепаратов используются в стационаре для лечения острого инфаркта миокарда. Индивидуализированный подход к терапии нитратами позволяет снизить развитие толерантности и уменьшить побочные реакции. Нитраты включены в рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 в качестве симптоматической терапии. Несмотря на расширение применения реваскуляризации, проблема потребности пациентов препаратах, купирующих ангинозные боли, остается, и в данной ситуации применение в кардиологической практике нитропрепаратов сохраняет актуальность.

Список литературы

1. Жилев Е. В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты. *Consilium medicum*. 2010; 12: 14–18.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации

(Второй пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (7, Прил. 4): 1–40.

3. Терещенко С. Н., Карпов Ю. А., Жиров И. В. и др. Заключение экспертного совета по целесообразности использования изосорбида динитрата в форме спрея у пациентов ишемической болезнью сердца/Атеросклероз и дислипидемии. — 2014. — № 1. — с. 55–58.
4. Шилов А. М., Осмиян А. О. Нитраты в практике врача первого звена. *Трудный пациент*. 2010; 8 (11): 4–6.
5. André M. Travessa, L. Menezes Falcão. Vasodilators in acute heart failure — evidence based on new studies. *European Journal of Internal Medicine* 51 (2018) 1–10.
6. Jason M. Tarkin, Juan Carlos Kaski. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2016; 30; 4: 367–378.
7. Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol Elsevier Ltd*. 2013; 13: 251–9.
8. Nitrates as an Integral Part of Optimal Medical Therapy and Cardiac Rehabilitation for Stable Angina: Review of Current Concepts and Therapeutics. 2015. pp. 1–9.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
10. Sidhu M, Boden WE, Padala SK, Cabral K, Buschmann I. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *DDDT*. 2015; 4793–13.
11. Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 287–301.
12. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology*. Elsevier Ireland Ltd. 2011; 146: 4–12.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Jr Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1476–88.
14. Zhou R-H, Frishman WH. The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? *Cardiol Rev*. 2010; 18: 198–203.

Для цитирования. Пинчук Т. В., Орлова Н. В. Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 26–32.



Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент
А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент

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

Development of information panels for laboratory diagnosis of myocardial infarction risk in patients with stable ischemic heart disease

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

Резюме

Высокий уровень заболеваемости стабильной ишемической болезнью сердца, растущая частота инфарктов миокарда, инвалидизации и смертности обуславливают актуальность поиска новых маркеров риска и лабораторных критериев прогнозирования данного тяжелого осложнения. Целью исследования стало разработать информационную панель для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, включающую значимые общепринятые и потенциально возможные новые лабораторные показатели, характеризующие различные патогенетические звенья коронарного атеросклероза. В исследование включены 168 пациентов, которые были разделены на две группы: группа 1 — с инфарктом миокарда в анамнезе, группа 2 — без инфаркта миокарда в анамнезе. Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования всем больным были определены параметры эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и уровень шаперонной активности в качестве потенциальных маркеров инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Оценка риска развития инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила наиболее информативные по результатам предварительного сравнительного и корреляционного анализа лабораторные показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности, имеющие значение в возникновении и прогрессировании коронарного атеросклероза. Основой для разработки информационной панели стал метод деревьев решений. Исследование подтвердило взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза с возникновением инфаркта миокарда. Сравнительный анализ выделенных групп пациентов продемонстрировал более высокий уровень окислительного стресса, концентрации гомоцистеина сыворотки крови и более низкие значения шаперонной активности в группе 1. У больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, С-реактивный белок оказался значительно выше по сравнению с группой 2, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с большим атеросклеротическим поражением. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности использования математических информационных панелей, основанных на деревьях решений, в качестве системы оценки риска острого инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. В результате анализа полученной модели выделены лабораторные биохимические факторы высокого риска инфаркта миокарда. Такими факторами оказались шаперонная активность, уровень гомоцистеина сыворотки крови, концентрация С-реактивного белка сыворотки крови и активность супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, шаперонная активность, ишемическая болезнь сердца, лабораторная диагностика.

Summary

The high incidence of stable coronary heart disease, the increasing frequency of myocardial infarction, disability and mortality determine the relevance of the search for new risk markers and laboratory criteria for predicting this severe complication. The aim of the study was to develop an information panel for diagnosing the risk of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease, including significant generally accepted and potentially possible new laboratory parameters characterizing various pathogenetic links of coronary atherosclerosis. The study included 168 patients who were divided into 2 groups: Group 1 — with a history of myocardial infarction, Group 2 — without a history of myocardial infarction. In addition to the standard laboratory and instrumental examination, all patients were identified parameters of endothelial dysfunction, oxidative stress and chaperone activity as potential markers of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease. Assessment of the risk of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease was carried out using a logical and mathematical model, which combined the most informative laboratory indicators of oxidative stress, endothelial dysfunction, and chaperone activity, which are important in the occurrence and progression of coronary atherosclerosis, according to the results of preliminary comparative and correlation analysis. The basis for the development of the information panel was the method of decision trees. The study confirmed the relationship between the severity of coronary atherosclerosis and the occurrence of myocardial infarction. Comparative analysis of the selected groups of patients showed a higher level of oxidative stress, serum homocysteine concentrations and lower values of chaperone activity in Group 1. In patients with a history of myocardial infarction, C-reactive protein was significantly higher than in Group 2, indicating a more pronounced inflammatory response in patients with large atherosclerotic lesions. The study suggests the possibility of using mathematical information panels based on decision trees as a system for assessing the risk of acute myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease. As a result of the analysis of the obtained model, laboratory biochemical factors of high risk of myocardial infarction were identified. Such factors were chaperone activity, serum homocysteine level, serum C-reactive protein concentration and superoxide dismutase activity.

Key words: endothelial dysfunction, oxidative stress, chaperone activity, coronary heart disease, laboratory diagnostics.

Введение

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых катастроф, прежде всего острого инфаркта миокарда, у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) является важной медико-социальной проблемой. Это обусловлено высокой распространенностью, частотой госпитализаций, значительным уровнем инвалидизации и смертности от данных осложнений.

По данным Росстата, стабильной ИБС страдают более 7,5 млн человек в России. Патология является ведущей причиной обращаемости в медицинские организации среди всех сердечно-сосудистых причин и составляет 28 %. По данным различных регистров, среди всех больных стабильной ИБС общая ежегодная смертность составляет от 1,2 до 2,4 % и увеличивается с возрастом. От инфаркта миокарда ежегодно погибают до 0,6–1,4 % больных, а нефатальные инфаркты случаются с частотой 0,6–2,7 % в год [1].

Согласно мировым данным, ситуация также оказывается неблагоприятной: до 12–14 % мужчин в возрасте 65–84 лет страдают стабильной ИБС. Тем не менее среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца индивидуальный прогноз может существенно отличаться в зависимости от клинических, функциональных и анатомических особенностей. Поэтому и ежегодная смертность в различных европейских исследованиях колеблется от 0,63 до 3,80 % [2].

Важным представляется учет этих показателей традиционных факторов высокого риска. Долгосрочный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция левого желудочка, результаты нагрузочных проб и оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов. Традиционно стратификация риска начинается со сбора клинического анамнеза, физикального обследования, проведения ЭКГ, оценки результатов лабораторных методов исследования. Было показано, что сахарный диабет, артериальная

гипертензия, курение и высокий уровень общего холестерина (без лечения и несмотря на лечение) являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [3]. Также предлагается учитывать возраст, поражения почек и периферических артерий, признаки сердечной недостаточности, паттерн возникновения и тяжесть стенокардии, ее резистентность к терапии. Тем не менее такая информация слишком сложна, чтобы ее разместить в виде клинически полезной панели или шкалы риска событий у больных.

Остальные шкалы стратификации риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца основаны на оценке функции левого желудочка, результатах нагрузочных проб. Следует отметить, что многие из учитываемых при стратификации риска факторов не обладают высокой специфичностью, а некоторые методы могут оказаться небезопасными для пациента и малодоступными для общеклинической практики.

Несмотря на наличие достаточного большого числа изученных показателей и разработанных систем прогнозирования течения стабильной ишемической болезни сердца, актуальным представляется поиск новых предикторов острого инфаркта миокарда у данной категории пациентов. Новые маркеры для оценки риска острого инфаркта миокарда, в том числе лабораторные, должны отвечать требованиям высокой точности и доступности для рутинного использования в общеклинической практике.

В этом аспекте перспективным представляется использование среди таких факторов, как показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, а также иммунного компонента в формировании ишемической болезни сердца [4, 5, 6, 7]. В связи с этим становится актуальным изучение роли эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и шаперонной активности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, а также их изменения в зависимости от риска развития инфаркта миокарда.

Целью исследования стало разработать информационную панель для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, включающую значимые общепринятые и потенциально возможные новые лабораторные показатели, характеризующие различные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материалы и методы

Материалом для исследования стало обследование 168 человек со стабильным течением ишемической болезни сердца, в том числе 90 женщин и 78 мужчин в возрасте от 37 до 77 лет, средним возрастом $59,1 \pm 6,02$ года, находившихся на лечение в кардиологическом отделении № 2 ВГКБ СМП № 1 (г. Волгоград).

Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 — с инфарктом миокарда в анамнезе (средний возраст — 64 года [62,7; 68,2]), группа 2 — без инфаркта миокарда в анамнезе (средний возраст — 61 год [54; 67]).

Всем пациентам в стационарных условиях было проведено комплексное стандартное клиничко-лабораторное обследование. Для подтверждения диагноза стабильной ишемической болезни сердца всем пациентам была проведена инвазивная коронароангиография. Для оценки степени выраженности коронарного атеросклероза был рассчитан индекс Gensini.

Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования всем больным были определены параметры эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и уровень шаперонной активности в качестве потенциальных маркеров инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Шаперонную активность определяли с помощью добавления к сыворотке дитиотриетолола и инсулина с определением оптической плотности раствора.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [6] (реакция взаимодействия окис-

ленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов). Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе спектрофотометр СФ-36 на длине волн 356, 370, 430 и 530 нм. При длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм — альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом.

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

Для определения уровня С-реактивного белка использовали тест-систему для количественного определения в человеческой сыворотке или плазме (каталожный № 7033–96 определений, фирма-производитель Biomerica, фирма-поставщик — «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием библиотек scikit-learn, seaborn и numpy языка Python3 и его оболочки Jupiter Notebook.

Характер распределения оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описание признаков с распределением отличным от нормального представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й квартили. Попарное сравнение проводилось критерием Манна-Уитни ($p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$.

Таблица
Значения изученных показателей у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Показатель	Группа 1	Группа 2
Индекс Gensini	30,5 [16,6; 32,6]	10 [0; 18]*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,8 [11,7; 12,1]	10,4 [9,2; 11,6]*
Шаперонная активность, %	51,3 [47,6; 59,8]	68,5 [62,6; 76,9]*
С-реактивный белок, мг/л	0,76 [0,36; 0,87]	0,02 [0,01; 0,26]*

Примечание: * — $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка риска развития инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила в себе наиболее информативные окислительные, липидно-липопротеиновые, воспалительные и метаболические биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

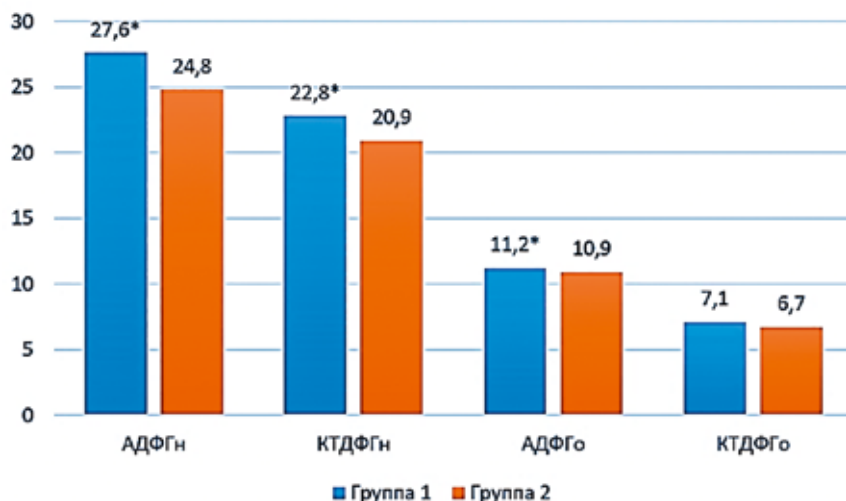
На первом этапе было определено, что выраженность коронарного атеросклероза была в три раза выше в группе больных, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с группой 2 (см. табл.). Корреляционный анализ Спирмена выявил взаимосвязь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и значением индекса Gensini ($r = 0,51$; $p = 0,000$). Это подтверждает патогенетическую взаимосвязь между степенью выраженности коронарного атеросклероза и уровнем риска больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Уровень гомоцистеина сыворотки крови, по данным некоторых исследований, также имеет взаимосвязь со степенью выраженности и наличием коронароатеросклероза [7]. Гипергомоцистеинемия повышает риск развития атеросклероза и атеротромбоза — двух составляющих одного процесса. Следовательно, у больных стабильной ишемической болезнью сердца риск инфаркта миокарда может быть выше при наличии гипергомоцистеинемии. В нашем исследовании уровень гомоцистеина сыворотки крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, оказался

в среднем на 13,5% выше по сравнению с группой больных без инфаркта миокарда в анамнезе (см. табл.). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и уровнем гомоцистеина сыворотки крови ($r = 0,41$, $p = 0,003$).

Как показано в таблице, уровень шаперонной активности сыворотки крови оказался значительно сниженным в группе 1 по сравнению с больными, не имевшими инфаркта миокарда в анамнезе. Это снижение было статистически достоверным и достигло в среднем значения 25% относительно группы 2 (см. табл.). Корреляционная связь между уровнем шаперонной активности сыворотки крови и фактом наличия инфаркта миокарда в анамнезе оказалась достоверной и обратной ($r = -0,56$; $p = 0,000$), подтверждая то, что чем ниже шаперонная активность, тем выше риск инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Было определено повышение С-реактивного белка у больных с инфарктом миокарда в среднем от 4 до 36 раз по сравнению с больными группы 2 (см. табл.). Далее оценивалась корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка и наличием инфаркта миокарда у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца в анамнезе: она оказалась прямой и статистически достоверной при достаточно высоком уровне коэффициента корреляции ($r = 0,52$; $p = 0,000$). Это подтверждает данные о том, что атеросклеротическое повреждение сосудов является проявлением



Примечание: * — $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни

Рисунок 1. Показатели окислительного стресса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе (группа 1) и без него (группа 2).

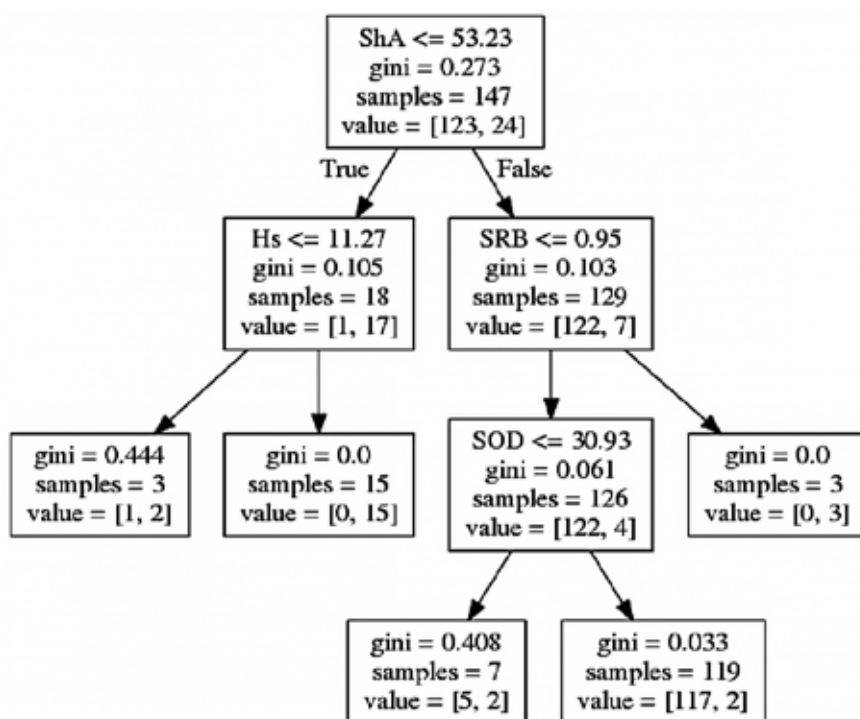


Рисунок 2. Дерево решений для модели прогнозирования инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

воспалительной реакции. В стенке сосуда развивается сложный воспалительный процесс, приводящий к формированию, росту и дестабилизации бляшки и повышающий коагуляционную активность крови, что завершается развитием сосудистых катастроф, в том числе инфаркта миокарда. С-реактивный белок является показателем прогноза больных стабильной ишемической болезнью

сердца, отражая, вероятно, степень повреждения миокарда. На основании полученных данных можно предположить, что С-реактивный белок является самостоятельным маркером риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Уровень окислительного стресса оценивался путем определения окислительной модификации белков сыво-

ротки крови. Были определены более высокие значения исследуемых показателей в группе больных с инфарктом миокарда по сравнению с пациентами без инфаркта (рис. 1).

Значения КДФГн оказались на 9,1 % в среднем выше в группе 1 по сравнению с группой без инфаркта миокарда, АДФГо — на 2,8 % ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). Максимальные изменения среди белков были выявлены при изучении АДФГн — увеличение на 11,9 % при наличии инфаркта миокарда ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). КДФГо оказался выше в группе 1 на 6 % по сравнению с группой 2, но эти изменения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). Значения СОД были выше в группе 2 — в среднем на 10,1 % ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

Более выраженная степень окислительного стресса у больных с инфарктом миокарда может быть объяснена смещением прооксидантной системы и антиоксидантной защиты в сторону первой, что свидетельствует о высоком значении окислительного стресса в формировании риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Это было подтверждено при проведении корреляционного анализа Спирмена. Наибольшая взаимосвязь среди маркеров окислительной модификации белков была выявлена между АДФГн и инфарктом миокарда ($r = 0,46$; $p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют об этапности свободно-радикального окисления, так как альдегид-динитрофенилгидразоны являются ранними маркерами повреждения. Патогенетически важным звеном представляется то, что в основе повреждающего действия гомоцистеина лежит механизм вовлечения окислительного стресса [7].

Достоверность корреляционных связей подтвердили выявленные в общей логистической модели значимые ($p < 0,001$) ассоциации некоторых изученных биомаркеров (в модели — независимые определяющие переменные) с фактом на-

личия инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца (в модели — зависимая переменная): стандартизованные коэффициенты В для уровня шаперонной активности, гомоцистеина, С-реактивного белка и супероксиддисмутазы были равны 0,125; 0,235; 0,055; 0,098 соответственно.

Таким образом, для построения модели-классификатора для предсказания риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца были использованы следующие показатели: уровень шаперонной активности сыворотки крови, гомоцистеин и С-реактивный белок сыворотки крови, активность супероксиддисмутазы крови.

Для оценки фактора риска развития инфаркта миокарда на основании вышеупомянутых признаков было построено дерево решений (рис. 2).

Точность метода (ассигасу) на трехфолдовой кросс-валидации составила $0,937 \pm 0,023$, AUC ROC — $0,970 \pm 0,021$.

Выводы

Исследование подтвердило взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза с возникновением инфаркта миокарда. Сравнительный анализ выделенных групп пациентов продемонстрировал более высокий уровень окислительного стресса, концентрации гомоцистеина сыворотки крови и более низкие значения шаперонной активности в группе больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, по сравнению с больными стабильной ишемической болезнью сердца без инфаркта в анамнезе. У больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, С-реактивный белок оказался значительно выше по сравнению с группой без инфаркта, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с большим атеросклеротическим поражением.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности

Пример 1

Показатели пациента: ША = 30,76; Гц = 13,78; СРБ = 0,012; СОД = 44,63.

Вопрос в корне дерева: ША $\leq 53,23$? Да, переход в левую часть вершины.

Гц $\leq 11,27$? Нет, переход в правую часть вершины.

Процесс закончен, терминальной вершине соответствуют 0 элементов класса «Не было ИМ» и 15 элементов класса «ИМ». Вероятность инфаркта — 100%.

У пациента действительно был ИМ.

Пример 2

Показатели пациента: ША = 76,3; Гц = 8,11; СРБ = 0,008; СОД = 39,5.

Вопрос в корне дерева: ША $\leq 53,23$? Нет, переход в правую часть вершины.

СРБ $\leq 0,95$? Да, переход в левую часть вершины.

СОД $\leq 30,93$? Нет, переход в правую часть вершины.

Процесс закончен, терминальной вершине соответствуют 117 элементов класса «Не было ИМ» и 2 элемента класса «ИМ». Вероятность инфаркта — 1,7%.

У пациента действительно не было ИМ.

использования математических информационных панелей, основанных на деревьях решений, в качестве системы оценки риска острого инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. В результате анализа полученной модели выделены лабораторные биохимические факторы высокого риска инфаркта миокарда. Такими факторами оказались шаперонная активность, уровень гомоцистеина сыворотки крови, концентрация С-реактивного белка сыворотки крови и активность супероксиддисмутазы.

Научная работа выполнена на средства гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук, грант № МК-552.2018.7. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации) / Ю.А. Карпов [и др.] // Кардиологический вестник. — 2015. — № 3. — С. 3–33.

2. Steg PG, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197–206.
3. Hjemdahl P, et al. Favorable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (ASPI). Heart 2006; 92: 177–82.
4. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьев [и др.] // Acta Biologica Sibirica. — 2016. — № 2 (1). — С. 21–40.
5. Wick G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // Annu. Rev. Immunol. — 2017. — № 22. — P. 361–403.
6. Тихомирова Ю.Р. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях / Ю.Р. Тихомиров // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. — Т. 2, № 1 (2). — С. 62–66.
7. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 48 с.
8. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1995. — № 1. — С. 24–26.
9. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
10. Мюллер А., Гвидо С. Введение в машинное обучение с помощью Python. Руководство для специалистов по работе с данными: Пер. с англ. — СПб.: ООО «Альфа-книга», 2017. — 480 с.: ил. — Парал. тит. англ. ISBN 978-5-9908910-8-1.

Для цитирования. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Красноручкая О.Н. Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 33–37.

Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в практике участкового терапевта

А. П. Бабкин, д.м.н., проф.¹
 А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹
 О. Н. Красноруцкая, к.м.н. доцент¹
 Ю. А. Котова, к.м.н. доцент¹
 Д. Ю. Бугримов, к.м.н. доцент¹
 О. В. Кашаева, к.м.н. доцент²
 Н. М. Сизова, врач-ординатор³

¹Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²Кафедра патологической физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Evaluation of clinical efficacy of Derinat® in form of spray in practice of district therapist

A. P. Babkin, A. A. Zuykova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, D. Yu. Bugrimov, O. V. Kashaeva, N. M. Sizova
 Voronezh State Medical University n.a. Burdenko, Voronezh; Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Russia

Резюме

Широкое распространение во всем мире острых респираторных заболеваний является актуальной проблемой в здравоохранении. Выраженная полиэтиологичность респираторных заболеваний не позволяет ограничиться применением только специфических вакцинных препаратов и диктует необходимость использования для борьбы с ними различных неспецифических средств, стимулирующих естественную резистентность организма человека. Главным фармакологическим действием натрия дезоксирибонуклеата является стимуляция фагоцитирующей активности Т-хелперов и Т-киллеров, повышения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, обеспечивающих процессы регенерации и репарации в эпителиальном компоненте противовирусной защиты организма. На основании вышеизложенного изучение клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в терапии ОРВИ представляется актуальным.

Ключевые слова. ОРВИ, деринат, спрей, натрия дезоксирибонуклеат.

Summary

The widespread worldwide spread of acute respiratory diseases is an urgent problem in health care. Expressed polyetiology of respiratory diseases does not allow to limit the use of specific vaccine preparations and dictates the need to use to combat them a variety of non-specific means that stimulate the natural resistance of the human body. The main pharmacological action of sodium deoxyribonucleate is the stimulation of phagocytic activity of T-helpers and T-killers, increasing the functional activity of neutrophils and monocytes/macrophages, providing regeneration and repair processes in the epithelial component of antiviral protection of the body. Based on the above, the study of the clinical efficacy of Derinat® in the form of spray in the treatment of acute respiratory viral infections is relevant.

Key words: acute respiratory viral infections, Derinat®, spray, sodium deoxyribonucleate.

Широкое распространение во всем мире острых респираторных заболеваний (ОРЗ) является актуальной проблемой в здравоохранении, которое оказывает не только физические неудобства для человека, но и вызывает экономический ущерб как отдельным лицам, так и обществу в целом [1, 7]. Ведущее место в клинической практике специалиста первичного амбулаторно-поликлинического звена занимает лечение острой респираторной инфекционной патологии, являющейся одной из самых распространенных нозологий во всех возрастных группах [4, 9, 11]. В последние десятилетия наблюдаются тенденции, способствующие

росту и распространенности заболеваний верхних отделов дыхательных путей, охватывающие все большее количество работоспособного населения и проявляющиеся в увеличении числа листов временной нетрудоспособности. Вовремя не диагностированные, запущенные и неадекватно пролеченные респираторные инфекции становятся причиной увеличения частоты заболеваемости больного, способствуют хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, охватывающей до 7% всего взрослого населения России [3, 7, 10]. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний нередко

вызывают определенные затруднения у специалистов, поэтому ОРЗ до сих пор остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Данное обстоятельство во многом определено отсутствием возможности установления возбудителя заболевания, лабораторная диагностика дорогостоящая и, как правило, проводится при возникновении эпидемически неблагополучной ситуации, в инфекционных стационарах [4, 5]. Большинство (до 90%) ОРЗ вызывают респираторные вирусы и вирус гриппа. В амбулаторно-поликлинических условиях крайне тяжело провести экспресс-диагностику иден-

тификации вируса, вызвавшего заболевание, поэтому вполне оправданно использование термина «острая респираторно-вирусная инфекция» (ОРВИ) в качестве диагноза, поскольку он указывает на небактериальную этиологию заболевания и делает нецелесообразным назначение антибактериальных средств [3, 7, 8]. В среднем взрослые люди болеют ОРВИ 2–3 раза за год.

В настоящее время в качестве этиологии ОРВИ выявлено уже более 180 вирусов и их серотипов. Спектр вирусных возбудителей ОРЗ представляют вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, адено-, рино-, корона-, энтеровирусы [12].

Выраженная полиэтиологичность респираторных заболеваний не позволяет ограничиться применением только специфических вакцинных препаратов [6, 10] и диктует необходимость использования для борьбы с ними различных неспецифических средств [10, 13, 14], стимулирующих естественную резистентность организма человека. Кроме того, иммуномодуляторы широко представлены на фармацевтическом рынке, и оценить реальную заявленную эффективность крайне сложно, вдобавок нередко эффективность клинически неразличима между препаратами. Во многих исследованиях [4, 6, 8, 11, 15, 16] показано, что максимальный клинический эффект иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении ОРВИ может быть получен при сочетании иммуностропного действия и репаративного эффекта препаратов, что в комплексе формируют выраженную клиническую эффективность [13].

В настоящее время определенный интерес в качестве терапии ОРВИ представляет препарат Деринат®, раствор 0,25 % во флаконе по 10 мл с насадкой — распылителем, который вводится в виде спрея, и содержит активное действующее вещество — натрия дезоксирибонуклеат. Главным фармакологическим действием препаратов этой группы является стимуляция фагоцитирующей активности Т-хелперов и Т-киллеров, повышение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов / макрофагов, обеспечивающих за счет гиперсекреции

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора процессы регенерации и репарации в эпителиальном компоненте противовирусной защиты организма [13, 17]. На основании вышеизложенного изучение клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в терапии ОРВИ представляется актуальным.

Цель исследования: выявить степень эффективности препарата Деринат® в форме спрея в лечении больных острыми респираторными вирусными инфекциями на амбулаторно-поликлиническом приеме.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Бурденко и кафедры патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова и Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова. Проведенное исследование инициировалось держателем регистрационного удостоверения препарата Деринат® (ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) и соответствовало структуре пострегистрационного исследования эффективности по однородности выборок групп, возрасту пациентов, полу, частоте заболеваний за период исследования, фоновой патологии.

В основную исследовательскую группу пациентов были включены 112 человек в возрасте от 18 до 73 лет с установленным диагнозом ОРВИ, продолжительность симптомов у которых не превышала 48 часов, не подвергавшихся противовирусной и иммуномодулирующей терапией один месяц до текущего обращения к врачу. К критериям исключения пациентов из исследования относились: индивидуальная непереносимость применяемой терапии; наличие заболеваний, требующих назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии и (или) хронических заболеваний верхних

и нижних дыхательных путей; участие в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего месяца и (или) отказ пациента принимать участие в исследовании. Все больные, включенные в исследование, получали лечение в условиях терапевтических отделений № 3, 4 и 5 Воронежской городской клинической поликлиники № 4. На первом визите к участковому терапевту производились сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, общий анализ крови, мочи, иммунофлюоресцентное исследование (ПИФ) соскобов из нижних носовых ходов на вирусные антигены, уровень содержания sIgA и динамику цитоторм плоских клеток поверхностного слоя эпителия. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Равнозначные по клиническому диагнозу пациенты были распределены на две группы.

Исследовательские группы представлены: группа 1 (основная) — 54 пациента, которые ежедневно получали дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор для наружного и местного применения 0,25 %, флакон с насадкой-распылителем 10 мл, производитель ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) по две дозы в каждый носовой ход через каждые час-полтора в течение первых суток, далее по два распыления в каждый носовой ход три раза в день параллельно симптоматической терапии. Симптоматическая терапия включала обильное теплое питье, деконгестанты, местные комбинированные препараты для лечения боли в горле, жаропонижающие препараты, муколитические, отхаркивающие, противокашлевые средства (по показаниям). Группа 2 (сравнения) — 58 пациентов, получавших только симптоматическую терапию.

Врачебный осмотр производился ежедневно (в течение пяти дней), его результаты регистрировались в мультипараметрической таблице (МПТ) (табл. 3). Степень выраженности симптома оценивалась в баллах (0 — полное отсутствие, 1 — легкая выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — высокая выраженность симптома), что в дальнейшем позволило оценить динамику регресса каждого патоло-

гического признака в отдельности. На 6-й день, по окончании курса лечения, проводили регистрацию жалоб, тщательное физикальное и лабораторное обследование. Для определения итогового балла врач подсчитывал сумму баллов по каждому симптому в отдельности и вносил полученные данные в МПТ, регистрировал все случаи развития побочных реакций, наблюдавшихся в процессе применения препарата, а также оценивал приверженность больного к соблюдению терапии. Через 30 дней после начала лечения врач по телефону опрашивал пациентов о случаях болезни в период, прошедший с момента окончания приема исследуемого препарата. Безопасность и переносимость исследуемых препаратов оценивали на основании анализа частоты возникновения неблагоприятных явлений у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата Деринат® в форме спрея. Эффективность терапии оценивали согласно полученным данным о частоте элиминации возбудителя, регрессе клинических проявлений ОРВИ, наличии осложнений и повторных обращений к врачу, причиной которых служили повторные эпизоды респираторной инфекции. Регрессом симптома считали достижение 0 баллов по МПТ (то есть полное его отсутствие).

Лабораторные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории Воронежской городской клинической поликлиники № 4»: общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (Япония, сертификат соответствия по РФ: 360074895–2014), ПИФ соскобов из нижних носовых ходов на люминесцентном микроскопе МИКМЕД-2 — вариант 11, (Россия), оценку уровня содержания sIgA на ИФА-анализаторе Immulite 2000 XPI (ФРГ, сертификат соответствия по РФ: 360001019–2011), динамику цитоформ плоских клеток поверхностного слоя эпителия на прямом световом микроскопе Nikon ECLIPS Ni+ (ФРГ).

Определение концентрации в носовых смывах (вращательным движением ватного зонда, смоченного в 0,9-процентном растворе NaCl, собирают в одну пробирку выделения из обеих ноздрей исследуемого) секре-

торного иммуноглобулина А осуществлялось методом иммуноферментного анализа (тест-система для ИФ-анализа, производитель Immundiagnostik, поставщик ООО «БиоХимМак», каталожный № К8870).

Для оценки состояния цитологических форм плоского эпителия слизистой носа применяли метод мазков-отпечатков [8]. Манипуляцию проводили ватным тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе, на уровне нижних носовых раковин.

Вращательными движениями без надавливания наносили мазки на обезжиренные стекла, высушивали, фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Микроскопию проводили под иммерсией при увеличении (ок. $7\times$ об. 9.0). Подсчитывали 200 клеток на предметном стекле. В лейкоцитограммах определяли количество и цитоформы плоского эпителия с оценкой характера расположения клеток в микропрепарате, вакуолизации цитоплазмы и ядер, дисхромии цитоплазмы и ядер, формы и размера клеток и ядер, наличия многоядерных клеток. Для оценки деструктивных процессов согласно методике, предложенной Л. А. Матвеевой [8], в слизистой носа определяли пять классов деструкции (0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й), индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК).

Характеристика исследуемого препарата

В исследовании оценивали клиническую эффективность препарата Деринат® в форме спрея в комплексной терапии ОРВИ у пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Препарат относится к фармакотерапевтической группе иммуномодулирующих средств, регенерантов, репарантов. Согласно литературным данным Деринат® обладает свойствами агониста толл-подобных рецепторов 9 (Toll-like receptors 9, TLR 9, CD289) [13, 17]. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата (цитозин-гуанин [CG]) с патоген-распознающими рецепторами (TLR 9) на иммунокомпетентных клетках, что

приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов. Прежде всего стимуляция толл-подобных рецепторов в дендритных клетках повышает их способность влиять на дифференцировку Т-хелперов в сторону образования Т-хелперов 2-го типа (Th2). Под влиянием Th 2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG2, IgG4, Ig M. А стимулируемые Деринатом через TLR 9 эпителиальные клетки усиливают секрецию sIgA, выполняющего как барьерную функцию, так и функцию опсонина для взаимодействия с клеточным звеном местного иммунного ответа: макрофагами и NK [17]. Таким образом, стимуляция TLR 9 макрофагов, а также их IFN γ приводит к активации трех уровней противовирусного макрофагального ответа.

При интерпретации результатов использовали стандартные методы вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS for Windows с использованием параметрических или непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна-Уитни и Вилкоксона соответственно). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных. Для оценки эффективности изучаемых схем терапии были обследованы 112 пациентов (49 мужчин и 63 женщины) с установленным диагнозом ОРВИ, у которых продолжительность симптомов до начала терапии не превышала 48 часов. Возраст участников составил от 18 до 73 лет ($43,6 \pm 12,1$).

При первичном обследовании клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1 и не имела существенных различий. В результате врачебного осмотра на первичном визите установлено, что у пациентов в обеих группах исследования при интоксикационном синдроме доминировали слабость и астения

(частота встречаемости в группе 1 составила 0,96 и 0,91, а в группе 2—0,95 и 0,88 соответственно).

Лихорадочный синдром максимально проявлялся температурой тела 37,0–38,0 °С проявлялся у 41 пациента группы 1 и у 46 пациентов группы 2 исследования. Ринорея, заложенность носа и гиперемия ротоглотки, как компоненты катарального синдрома, максимально проявлялись у пациентов группы 1: 44 / 0,82; 49 / 0,91 и 35 / 0,65 соответственно. Проявления катарального синдрома у обследуемых группы 2 имели схожую тенденцию встречаемости (табл. 1): ринорея выявлялась у 46 пациентов (встречаемость 0,78); заложенность носа у 52 пациентов (встречаемость 0,88) и визуализация патоморфологической гиперемии ротоглотки — у 38 пациентов группы (встречаемость 0,64).

Средний анализ выраженности клинических синдромов, рассчитанных по дням терапии, у пациентов, принявших участие в исследовании (группы 1 и 2), представлен в табл. 2.

При динамическом ежедневном наблюдении во время терапии

Таблица 1
Клиническая характеристика больных в первый день болезни

Клиническая симптоматика	1-я группа (n = 54): количество пациентов / частота встречаемости	2-я группа (n = 59): количество пациентов / частота встречаемости
Инттоксикационный синдром		
Слабость	52 / 0,96	56 / 0,95
Астения	49 / 0,91	52 / 0,88
Отсутствие аппетита	44 / 0,82	51 / 0,86
Головная боль	49 / 0,91	56 / 0,95
Головокружение	39 / 0,73	46 / 0,78
Миалгия	37 / 0,69	42 / 0,72
Озноб	35 / 0,65	41 / 0,69
Боль в глазных яблоках	18 / 0,33	21 / 0,36
Лихорадочный синдром		
Температура тела 37,0–38,0 °С	41 / 0,76	46 / 0,78
Температура тела 38,1–39,0 °С	10 / 0,19	11 / 0,19
Температура тела 39,1–40,0 °С	3 / 0,05	2 / 0,03
Катаральный синдром		
Ринорея	44 / 0,82	46 / 0,78
Заложенность носа	49 / 0,91	52 / 0,88
Гиперемия ротоглотки	35 / 0,65	38 / 0,64
Отечность миндалин	24 / 0,44	22 / 0,37
Мокрота	18 / 0,33	14 / 0,23
Кашель	37 / 0,69	21 / 0,36

Таблица 2
Мультипараметрическая таблица врачебного осмотра выраженности клинических синдромов в исследовании в средних баллах на группу

Клиническая симптоматика	1-я группа, день					2-я группа, день				
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Инттоксикационный синдром										
Слабость	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Астения	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Отсутствие аппетита	3	2	1	0	0	3	3	2	1	0
Головная боль	3	3	1	1	0	3	3	2	2	1
Головокружение	3	2	1	0	0	3	2	1	1	0
Миалгия	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0
Озноб	3	2	1	0	0	3	2	1	1	0
Боль в глазных яблоках	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0
Лихорадочный синдром										
Лихорадочный синдром	3	1	0	0	0	3	3	2	1	0
Катаральный синдром										
Ринорея	3	1	0	0	0	3	2	2	1	0
Заложенность носа	3	1	0	0	0	3	2	1	1	0
Гиперемия ротоглотки	3	1	0	0	0	3	3	2	2	1
Отечность миндалин	3	1	0	0	0	3	2	2	1	0
Мокрота	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Кашель	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0

Примечание: 0 — полное отсутствие, 1 — легкая выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — высокая выраженность симптома.

Таблица 3
Клиническая характеристика больных со 2-го по 6-й день болезни

Клиническая симптоматика	1-я группа: количество пациентов / частота встречаемости, день					2-я группа (n = 54): количество пациентов / частота встречаемости, день				
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Интоксикационный синдром										
Слабость	47 / 0,89	21 / 0,39	6 / 0,12	1 / 0,02	0	56 / 0,95	51 / 0,86	48 / 0,81	41 / 0,69	21 / 0,36
Астения	46 / 0,85	24 / 0,44	9 / 0,17	0	0	52 / 0,88	51 / 0,86	41 / 0,69	21 / 0,36	9 / 0,15
Отсутствие аппетита	39 / 0,73	18 / 0,33	7 / 0,13	2 / 0,03	0	51 / 0,86	38 / 0,64	21 / 0,36	9 / 0,15	0
Головная боль	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	52 / 0,88	21 / 0,36	18 / 0,33	9 / 0,15	3 / 0,05
Головокружение	24 / 0,44	9 / 0,17	0	0	0	48 / 0,81	22 / 0,37	9 / 0,15	3 / 0,05	0
Миалгия	35 / 0,65	12 / 0,22	4 / 0,07	0	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Озноб	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	31 / 0,52	22 / 0,38	13 / 0,22	6 / 0,11	0
Боль в глазных яблоках	14 / 0,26	7 / 0,13	2 / 0,03	0	0	19 / 0,32	13 / 0,22	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Лихорадочный синдром										
Температура тела 37–38 °С	40 / 0,74	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Температура тела 38,1–39 °С	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	0	11 / 0,19	11 / 0,19	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Температура тела 39,1–40 °С	3 / 0,05	3 / 0,05	1 / 0,02	0	0	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	1 / 0,01
Длительность температуры 1–3 суток	47 / 0,87					35 / 0,59				
Длительность температуры 4–6 суток	6 / 0,11					22 / 0,38				
Длительность температуры свыше 6 суток	1 / 0,02					2 / 0,03				
Катаральный синдром										
Ринорея	24 / 0,44	2 / 0,03	0	0	0	51 / 0,86	38 / 0,64	21 / 0,36	9 / 0,15	0
Заложенность носа	21 / 0,39	6 / 0,12	1 / 0,02	0	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Гиперемия ротоглотки	33 / 0,61	12 / 0,22	4 / 0,07	0	0	31 / 0,52	22 / 0,38	13 / 0,22	6 / 0,11	0
Отечность миндалин	21 / 0,39	12 / 0,22	1 / 0,02	0	0	19 / 0,32	13 / 0,22	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Мокрота	18 / 0,33	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	13 / 0,22	13 / 0,22	13 / 0,22	6 / 0,11	2 / 0,03
Кашель	32 / 0,59	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	22 / 0,38	13 / 0,22	9 / 0,15	6 / 0,11	2 / 0,03
Осложнения										
	4 / 0,07	2 / 0,04	0	0	0	11 / 0,19	7 / 0,12	6 / 0,11	3 / 0,05	2 / 0,03
Степень тяжести										
Легкое течение	40 / 0,74	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Среднее течение	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	0	11 / 0,19	11 / 0,19	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Тяжелое течение	3 / 0,05	3 / 0,05	1 / 0,02	0	0	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	1 / 0,01
Отсутствие синдромов заболевания										
	0	4 / 0,07	31 / 0,58	19 / 0,35	0	0	0	2 / 0,03	6 / 0,1	21 / 0,36
	100% отсутствия синдромов заболевания					49,5% отсутствия синдромов заболевания				

за пациентами обеих групп (табл. 3) установлено, что частота проявления признаков интоксикационного синдрома достоверно ($p < 0,05$) была ниже с третьего дня терапии в первой группе относительно второй: слабость и астения на третий день терапии проявлялась у пациентов группы 1 в количестве 21 / 0,39 и 24 / 0,44 соответственно, а в группе 2—51 / 0,86 (третий день терапии) и только на 5–6-й день терапии достигли значе-

ний встречаемости 21 / 0,36. У большинства больных (26 / 0,55) первой группы исследования температура тела нормализовалась уже на третий день лечения: средние показатели в основной группе составили 36,9 °С, а во второй группе — 36,8 °С на пятые сутки терапии ($p < 0,05$).

Катаральные явления в ротоглотке у пациентов группы 1 достоверно ($p < 0,05$) снижались уже на третий день терапии, и частота проявления

составила 0,22. Сопоставимая достоверная частота проявления у пациентов группы 2 была достигнута только на 5–6-е сутки терапии. После проведенного лечения ОРВИ с применением препарата Деринат® в форме спрея в большинстве случаев была очевидна отчетливая положительная динамика: заложенность носа практически полностью исчезала к концу первых суток терапии (на второй день частота выявления составила всего

0,12); кашель и симптомы фарингита полностью исчезали у пациентов на четвертые сутки терапии (на третий день лечения частота выявления составила всего 0,03). Во второй группе исследования вектор изменения клинических симптомов был схож с динамикой пациентов первой группы с той лишь разницей, что минимальная частота встречаемости симптомов была увеличена на 2–3 дня. Так, частота встречаемости заложенности носа составила 0,11 лишь к шестому дню терапии, а кашель не купировался с частотой встречаемости в 0,21 до седьмого дня; удалось достичь регресса отечности миндалин и признаков фарингита в 20 % случаев у пациентов второй группы лишь к шестому дню лечения. Различия в регрессе симптомов фарингита были статистически достоверными ($p < 0,05$). У больных, получавших препарат Деринат® в форме спрея, по сравнению с пациентами второй группы была зарегистрирована статистически более высокая частота наступления регресса симптомов ринореи к третьему дню терапии — в 83 и 50 % случаев соответственно ($p < 0,05$). У больных обеих групп в одинаковом проценте (3 %) случаев не было выявлено динамики выраженности ринореи. Сводная динамика купирования патологических проявлений синдромов ОРВИ представлена в табл. 3.

После завершения лечения температура тела у всех детей основной группы не превышала нормальных значений, в то время как в группе сравнения субфебрилитет сохранялся у одного больного (температура тела снизилась с 38,8 до 37,0 °C).

Элиминация возбудителя. В группе 1 исследования вирусные возбудители ОРВИ до начала лечения были выявлены у 44 пациентов, из них у 39 — один вирус (вирус гриппа А, аденовирус, риновирус, РС-вирус или вирус парагриппа), у 6 обследуемых определено сочетание РС-вируса и риновируса, у 2 — РС-вируса и аденовируса, у 1 — аденовируса и парагриппа. В группе 2 исследования вирусы выявлены у 51 больного, из них у 41 — один вид возбудителя (вирус гриппа А, аде-

Таблица 4
Значения секреторного иммуноглобулина А (пг / мл) в смывах носовых ходов у пациентов в исследовании

	Физиологическая норма показателя sIgA	Показатели sIgA у пациентов до лечения	Показатели sIgA у пациентов после лечения
1-я группа (n = 54)	1,25 ± 0,05	0,42 ± 0,03*	1,64 ± 0,02*
2-я группа (n = 59)		0,34 ± 0,07	0,79 ± 0,16*

Примечание: * — $p < 0,05$; n — количество исследуемых в группе.

Таблица 5
Характеристика цитологических показателей назальных мазков-отпечатков у пациентов в исследовании (M ± m)

Цитологический показатель	Физиологическая норма цитологического показателя	1-я группа (n = 54)		2-я группа (n = 59)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПЭ, %	24,50 ± 1,80	68,20 ± 9,50*	26,40 ± 2,10*	71,20 ± 8,50*	51,30 ± 4,50*
СПД	0,53 ± 0,04	0,81 ± 0,01	0,52 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*	0,69 ± 0,05*
ИЦК	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,02
ИДК	0,48 ± 0,08	0,83 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,79 ± 0,04*	0,64 ± 0,03
ИМК	0,41 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,39 ± 0,02*	0,68 ± 0,01*	0,64 ± 0,01*

Примечание: * — $p < 0,05$; n — количество исследуемых в группе, ПЭ — плоский эпителий, СПД — средний показатель деструкции плоского эпителия, ИЦК — индекс цитолиза клеток плоского эпителия, ИДК — индекс деструкции клеток плоского эпителия, ИМК — индекс модуляции клеток плоского эпителия.

новирус, риновирус, РС-вирус или вирус парагриппа) и у 7 — по два вида возбудителей (РС-вирус и парагрипп, РС-вирус и аденовирус, аденовирус и парагрипп). У остальных пациентов двух групп результаты ПИФ оказались отрицательными. После окончания лечения в группе 1 частота встречаемости вирусных агентов составила 0,23, что на 72 % меньше, чем до проводимой терапии; а в группе 2 частота составила 0,36, что на 58 % меньше, чем до начала терапии в исследовании. Стоит также отметить, что у 7 больных группы 1 возбудители продолжали выявляться (у 2 больных — РС + аденовирус, у 2 — риновирус, у 3 — вирус парагриппа); а в группе 2 у 9 пациентов элиминация вируса сохранялась несмотря на проведенную терапию.

Оценка уровня sIgA в исследовании. Анализ уровня sIgA у пациентов первой группы (табл. 4) показал, что до начала лечения значения иммуноглобулина были достоверно ($p < 0,05$) ниже физиологической нормы на 65 % и составили 0,42 ± 0,03 пг/мл. При оценке показателей sIgA у пациентов второй группы исследования установлена схожая тенденция

низкого уровня иммуноглобулина в сравнении с показателями физиологической нормы более чем в 3,5 раза (табл. 4).

После проведенной терапии у пациентов первой группы исследования достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с физиологической нормой возрос уровень секреторного иммуноглобулина А до 1,64 ± 0,02 пг/мл. При этом стоит отметить, что и у пациентов второй группы также наблюдалась достоверная тенденция повышения уровня sIgA (0,79 ± 0,16 пг/мл) более чем в два раза по сравнению с данными до начала терапии, но до уровня физиологической нормы этот рост не доходил, составляя лишь 70 % от базового показателя (табл. 4).

Назально-цитологическая характеристика мазков-отпечатков в исследовании. Анализ морфологической картины назальных отпечатков у пациентов обеих групп исследования до начала терапии показал достоверную схожую картину состояния эпителия слизистой (табл. 5): доля свободных плоских эпителиоцитов превышала физиологическую норму в три раза, индекс их деструкции был на 54 % выше, чем у обычных здоровых пациентов (физиологиче-

ская норма); при этом стоит отметить наличие в мазках высокой плотности пикноморфных клеток, клеток с пониженными тинкториальными характеристиками. Такое состояние слизистой носовых ходов полноценно отражало картину ОРВИ с доминирующими катаральными и интоксикационными синдромами.

После проведенного лечения были установлены следующие достоверные цитоморфологические изменения в мазках-отпечатках у пациентов (табл. 5): в группе 1 произошло достоверное снижение свободного плоского эпителия до значений физиологической нормы, цитоллиз и деструкция эпителиоцитов снижались, в популяции клеток перестали встречаться многоядерные клетки; в группе 2 индекс деструкции и цитоллиза эпителиоцитов практически не снижался по сравнению с данными до начала терапии, наблюдалось незначительное (не более 15 %) достоверное снижение свободного эпителия, но оно не достигало уровня физиологической нормы; в полях зрения свободно обнаруживались пикноморфные плоские эпителиоциты. Таким образом, можно заключить, что уже на пятый день терапии препаратом Деринат® в форме спрея наблюдались морфологическое восстановление эпителия слизистой носовых ходов и возвращение возможности местной защиты входных ворот вирусной инфекции.

Сроки регресса симптомов ОРВИ. Анализ данных объективного осмотра пациентов в исследовании позволяет сделать вывод о том, что добавление к симптоматической терапии препарата Деринат® в форме спрея (группа 1) способствовало достоверному ($p < 0,05$) регрессу патологических симптомов ОРВИ уже на 3–4-й день терапии, при этом подобная тенденция в группе 2 наблюдалась только на 6–7-е сутки терапии. Стоит особо отметить то, что в группе 1 уже на второй день терапии только у 2 / 0,03 пациентов оставалась умеренно выраженная ринорея в противовес пациентам группы 2, где этот же симптом был выявлен у 38 / 0,64 пациентов. На 2–3-й день лечения в группе 1 заложенность носа купи-

рована у 95 % больных группы и всего у 32 % пациентов группы 2 ($p < 0,05$). Отечность миндалин купирована в первой группе на второй день лечения у 87 % больных, а на третий день отсутствовала уже полностью у всех пациентов. Во второй группе к четвертому дню терапии этот же симптом купировался всего у 39 % пациентов группы ($p < 0,05$). К моменту окончания терапии купирование катарального синдрома было отмечено чаще у пациентов группы 1 на фоне комплексного применения препарата Деринат® в форме спрея. Кашель полностью купировался у пациентов первой группы к четвертому дню терапии, а у пациентов второй группы данный симптом продолжал отмечаться еще на 6–7-е сутки наблюдения (2 / 0,03). Интоксикационный синдром в группе 1 исследования полностью купировался на четвертый день терапии, а во второй группе продолжал отмечаться еще на 6–7-е сутки наблюдения. Стоит также отметить, что слабость и астения наблюдались у пациентов второй группы на шестой день терапии с частотой встречаемости 0,36 и 0,15 соответственно. Потребность в симптоматическом лечении больных в первой группе к моменту окончания лечения в целом исчезла у 96 % пациентов, а во второй группе — всего у 86 %. Несмотря на то что к шестому дню необходимость назначения симптоматической терапии в группах исследования была относительно одинаковой и достоверно сопоставимой, у больных, получавших спрей Деринат® (группа 1), уже на третий день лечения потребность в дополнительных лекарственных средствах была достоверно ниже на 60 % ($p < 0,05$).

Случаев возникновения нежелательных реакций или побочного действия, не предусмотренного ИМП препарата Деринат® (ПУ № 002916 от 18.08.2008), у пациентов в ходе проведенного исследования установлено не было.

Отдаленная оценка эффективности терапии. После завершения терапии ОРВИ у большинства пациентов обеих групп (группа 1—46 / 0,85 и группа 2—50 / 0,84) не наблюдалось каких-либо симптомов перенесенного

респираторного заболевания. Через 30 дней после начала лечения с целью выявления повторных эпизодов ОРВИ и оценки безопасности проводимого лечения все пациенты были опрошены по телефону. Повторные обращения по поводу симптомов острого респираторного заболевания в течение 30 дней с момента выписки были зафиксированы в первой группе у 4 / 0,08 пациентов и во второй группе — у 16 / 0,27 пациентов. При этом стоит отметить, что у 4 пациентов второй группы исследования развился острый бронхит, так как на момент завершения основной терапии ОРВИ сохранялись субфебрильная температура и катаральные явления в ротоглотке, а потом усилился кашель и возникла одышка, в связи с чем лечение ОРВИ было расценено как неэффективное. Острый бронхит был купирован в течение нескольких дней на фоне приема антибактериальных препаратов (цефиксим возрастной дозировке в течение пяти дней). Иных дополнительных данных по проявлению осложнений у пациентов обеих групп выявлены не были.

Обсуждение полученных результатов

Основным направлением проведенного исследования являлся анализ эффективности комплексной терапии ОРВИ у пациентов с применением препарата Деринат® в форме спрея (0,25-процентный раствор 10 мл, флакон с распылителем) в дозе 0,25 мг/мл по два распыления в каждый носовой ход три раза в день в течение пяти дней. Отсутствие каких-либо симптомов ОРВИ у пациентов первой группы исследования (с подключением препарата Деринат® в форме спрея) установлено уже на третьи сутки терапии, тогда как у пациентов группы 2 продолжали выявляться симптомы (умеренно выраженная ринорея, кашель, заложенность носа) к шестому и последующим дням терапии. У пациентов первой группы была достигнута элиминация вирусного агента к моменту завершения терапии, что не наблюдалось у пациентов второй группы исследования. Данные мультипараметрической

Деринат® спрей

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОРВИ



- 💧 **Сокращает** период заболевания
- 💧 **Снижает** риски развития осложнений
- 💧 **Восстанавливает** морфофункциональное состояние слизистых оболочек



ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

таблицы врачебного осмотра свидетельствуют о том, что уже после первого дня терапии ОРВИ с использованием препарата Деринат® в форме спрея степень выраженности отдельных симптомов ОРВИ (ринорея, кашель, заложенность носа) значительно уменьшалась. Применение препарата Деринат® в форме спрея не сопровождалось возникновением каких-либо побочных явлений. В ряде случаев у пациентов двух групп были зарегистрированы статистически достоверные различия в уровнях секреторного иммуноглобулина А, который довольно наглядно демонстрировал эффективность применения препарата Деринат® в форме спрея как иммуномодулятора и репаранта эпителия слизистой носа. Динамическое наблюдение за пациентами в исследовании позволило установить закономерность в сроках исчезновения отдельных симптомов. Так, к третьему дню лечения у больных первой группы регресс катаральных явлений в ротоглотке, заложенности носа и ринореи наступал достоверно чаще, кроме того, отечность миндалин у пациентов, получавших препарат Деринат® в форме спрея, имела выраженную тенденцию к более быстрому исчезновению. Начиная уже с третьего дня терапии, пациенты первой группы реже нуждались в назначении дополнительных лекарственных средств. Осложнения ОРВИ развились у незначительного процента пациентов обеих групп исследования, и выявленные состояния протекали в среднетяжелой форме и купировались стандартной антибактериальной терапией. Полученные участковыми терапевтами практические результаты терапии ОРВИ представляют убедительные данные способности Дерината формировать устойчивый иммунитет и вызывать рост местной иммунной защиты, восстанавливать морфофункциональное состояние слизистых оболочек, подавлять рост патогенной микрофлоры, повышать функциональные резервы иммунологической защиты. Клинически доказа-

но, что уже в течение первых 12 часов от начала применения препарата Деринат® в форме спрея у больных купируются такие отягощающие симптомы, как ринорея, першение и сухость в горле, а к концу первых суток — гиперемия слизистой и фолликулярный отек задней стенки глотки, существенно уменьшается площадь воспалительного поражения слизистой.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что комплексное лечение ОРВИ препаратом Деринат® в форме спрея (флакон с насадкой-распылителем 10 мл 2,5-процентного раствора) эффективно влияет на динамику течения симптомов ОРВИ в сравнении с пациентами ОРВИ, получавшими только симптоматическую терапию:

1. Деринат® с первого дня терапии позволяет устранить основные симптомы ОРВИ значительно быстрее и эффективнее, чем при стандартных схемах терапии без препарата Деринат®: что на 2–3 дня ускоряет выздоровление при ОРВИ по сравнению с применением только симптоматической терапии;
2. применение 0,25-процентного раствора препарата Деринат® в форме спрея вызывает трехкратный рост уровня секреторного иммуноглобулина А в слизистой носовых путей пациентов на пятые сутки терапии, что свидетельствует о выраженном иммуномодулирующем эффекте комплексной терапии, потенциальном снижении рисков развития осложнений и исключении повторных возникновений вирусных заболеваний у пациентов.

Список литературы

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы / Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия 2009, Том 11, № 2, С. 143–151.
2. Бартонетт Дж. Инфекции дыхательных путей. М. — СПб: ЗАО «Издательство БИ-НОМ» — «Невский диалект», 2000. 192 с.

3. Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? / РМЖ 2009, Том 17, № 18, С. 1–4.
4. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 22, С. 1636–1639.
5. Киселева Р.Ю. Современные методы оценки иммунного статуса для диагностики заболеваний зависимости на основе иммуноанализа / Киселева Р.Ю., Петрович С.Н., Постоюк Н.А., Брюн Е.А., Мягкова М.А. // Материалы Конгресса «Человек и проблемы зависимости». — Архангельск: 28–29 апреля 2010.
6. Крюков А.И. Симптоматическая терапия при острых респираторных заболеваниях // Справочник поликлинического врача. 2005, т. 4, № 4, С. 123–126.
7. Липатова М.К. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 24, С. 1569–1574.
8. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. — 276 с.
9. Морозова С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей. // Русский медицинский журнал. 2005, Т. 13, № 26, С. 1748–1751.
10. Печинцев М.В. Новые клинико-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа // Русский медицинский журнал. 2009, т. 17, № 14, С. 924–928.
11. Синопольников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Грипп // Лечащий Врач. 2007. № 8, С. 16–21.
12. Современные методы лабораторной диагностики. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. Справочное пособие для врачей. — Ростов-на-Дону: 2012. — С. 25–28.
13. Филатов О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. // Российский иммунологический журнал, 2013, том 7 (16), № 4.
14. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. / Ann Intern Med 2001, 134 (6): 479–86.
15. Gwaltney J.M. Jr., Druce H.M. Efficacy of brompheniramine maleate treatment for rhinovirus colds. Clin Infect Dis 1997; 25: 1188–1194.
16. Prymula R., Siegrist C.A., et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials / Lancet. 2009; 374: 1305–1306, 1339–1350.
17. Vollmer J., Weeratna R.D., Jurk M., Samulowicz U., Mccluskie M.J., Payette P., Davis H.L. et al. Oligodeoxynucleotides lacking CpG dinucleotides mediate Toll-like receptor 9 dependent T-helper type 2 biased immune stimulation. Immunology 2004, 113 (2).

Для цитирования. Бабкин А.П., Зуйкова А.А., Красноруцкая О.Н., Котова Ю.А., Бугримов Д.Ю., Кашаева О.В., Сизова Н.М. Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в практике участкового терапевта // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 38–46.



Роль антиоксидантной терапии в лечении дорсопатии с синдромом позвоночной артерии

М. В. Путилина, д.м.н., проф.¹

Н. В. Теплова, д.м.н., зав. кафедрой¹

Д. В. Гришин, врач-невролог²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Role of antioxidant therapy in treatment of dorsopathy with vertebral artery syndrome

M. V. Putilina, N. V. Teplova, D. V. Grishin

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

Резюме

Обследованы динамически 90 больных с дорсопатией шейного отдела позвоночника с синдромом позвоночной артерии с помощью клинических шкал (неврологического дефицита, психоэмоциональных нарушений) и лабораторных методов (исследовались показатели оксидантного стресса). Определена взаимосвязь оксидантного стресса с динамикой неврологических синдромов и психоэмоциональных нарушений, а также эффективность и безопасность коррекции выявленных нарушений с применением комплексной терапии, включающей антиоксиданты.

Ключевые слова: дорсопатия, синдром позвоночной артерии, оксидантный стресс, этилметилгидроксипироксидина сукцинат.

Summary

Fifty patients with cervical dorsopathy with the spinal artery syndrome were studied using clinical scales (neurological deficit, psychoemotional disturbances) and laboratory methods (parameters of oxidant stress). The correlations between the oxidant stress and the dynamics of neurological syndromes and psychoemotional disturbances as well as the efficacy and safety of their treatment with antioxidants were determined.

Key words: dorsopathy, spinal artery syndrome, oxidant stress, ethylmethylhydroxypyroxidine succinate.

Дорсопатии представляют собой одну из наиболее актуальных проблем теоретической и практической медицины. Считается, что на долю вертеброгенных синдромов приходится более 65 % от числа всех заболеваний нервной системы и до 40 % сосудистой патологии вертебрально-базиллярного бассейна. Патология шейного отдела позвоночника, в последние годы имеющая значительную распространенность, в особенности у лиц молодого возраста, часто приводит к нарушению кровоснабжения в вертебрально-базиллярной системе (ВБС). Термин «синдром позвоночной артерии» (СПА) в определенной степени является собирательным понятием и объединяет комплекс церебральных, сосудистых, вегетативных синдромов, возникающих вследствие поражения симпатического сплетения позвоночной артерии, деформации ее стенки или изменения просвета. В неврологической практике, как правило, диагноз СПА ставится пациентам,

имеющим определенный набор жалоб и клинических синдромов, которые можно связать с дегенеративно-дистрофическими поражениями или аномалиями шейного отдела позвоночника. Вследствие этого актуально раннее выявление и изучение патогенеза начальных и хронических форм ишемии мозга при вертеброгенном поражении сосудов.

Несмотря на длительное изучение этого вопроса, многие его разделы остаются малоизученными, в частности, проблема развития оксидантного стресса, его повреждающего влияния и возможности в дальнейшем коррекции последствий. Образование свободных радикалов является одним из универсальных механизмов жизнедеятельности клеток и процессов, происходящих в межклеточном пространстве. Свободнорадикальное окисление является распространенным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях, в том числе при вертеброгенной.

Этот патологический процесс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, связан с активацией фосфолипазного гидролиза, процессов перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной активности и играет важнейшую роль в патогенезе ишемии мозга. В связи с вышесказанным перспективно комплексное лечение шейной дорсопатии с коррекцией последствий оксидантного стресса. Использование антиоксидантов в комплексной терапии пациентов с СПА для уменьшения выраженности ишемических повреждений мозга до настоящего времени является недостаточно изученным.

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии, включавшей антиоксидант этилметилгидроксипироксидина сукцинат (ЭМГПС), при шейной дорсопатии с СПА. В исследование были включены пациенты, находящиеся под наблюдением в неврологических отде-

лениях городской клинической больницы № 15 г. Москвы: 90 больных в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст $47,1 \pm 2,6$ года), среди них мужчин 40% ($n = 36$, средний возраст $45,7 \pm 1,6$ года) и 60% женщин ($n = 54$, средний возраст $50,7 \pm 1,1$ года) с диагнозом «дорсопатия шейного отдела позвоночника с синдромом позвоночной артерии», хроническим рецидивирующим или персистирующим течением (давность обострения не более 1 месяца).

Диагноз «дорсопатия шейного отдела позвоночника» у включенных в исследование пациентов был верифицирован на основании комплексного обследования. Выраженность болевого синдрома варьировала от умеренной до выраженной — более 3 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Выраженность болевого синдрома варьировала от умеренной (60%) до выраженной (40%). Критериями исключения из исследования были значительные зрительные нарушения, наличие нейросенсорной тугоухости, тяжелые формы соматических заболеваний, психические заболевания, опухолевые, инфекционно-воспалительные или иные заболевания позвоночника, требующие специального лечения, состояние после перенесенного оперативного вмешательства по поводу грыж дисков, травмы позвоночника, выраженная деформация позвоночника.

Методом простой подборки пациенты были поделены на две группы: первая группа (основная, $n = 45$) принимала стандартную терапию, включающую в себя НПВС, анальгетики, миорелаксанты + лечение препаратом, включавшим антиоксидант ЭМГПС парентерально (внутривенно) в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетки в течение 20 дней; пациенты второй группы ($n = 45$, группа сравнения) принимали стандартную терапию для лечения дорсопатии (анальгетики, НПВС, миорелаксанты). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем больным проводилось динамическое наблюдение в первый день поступления, через 1, 3 и 6 месяцев с момента включения в исследова-

ние (колебания в днях осмотра ± 10 дней). Для объективизации показателей неврологического дефицита и нейропсихологических нарушений использовались следующие специальные шкалы: шкала общего клинического впечатления; шкала цервикобрахиалгии; шкала вертебрального и плечелопаточного синдромов; шкала качества жизни EUROQOL; шкала эмоциональных нарушений Спилбергера; шкала головокружения; шкала нарушений сна А. М. Вейна. Лабораторно определялись показатели оксидантного стресса, показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови, коэффициент активации лейкоцитов и их метаболической активности (показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитами (ПИХЛ) — базальной спонтанной — ПИХЛб, стимулированной — ПИХЛс), антиперекисной активности плазмы (АПА), малонового диальдегида (МДА).

Безопасность и переносимость лечения антиоксиданта ЭМГПС оценивалась в соответствии с частотой и тяжестью нежелательных явлений, которые фиксировались на фоне приема препарата. Субъективная оценка эффективности терапии проводилась пациентами по следующей схеме: «хорошо» — 4 балла, «удовлетворительно» — 3 балла, «неудовлетворительно» — 0 баллов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версии 6 (StatSoft, США). Для анализа различий количественных признаков в трех и более несвязанных группах использовался статистический критерий Краскелла-Уоллиса ANOVA, в двух несвязанных группах применялся критерий Манна-Уитни. В качестве критерия достоверности использовался критерий χ^2 по Пирсону для сравнения частот качественного бинарного признака в двух несвязанных (независимых) группах наблюдений. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии в основной группе наблюдалось более выраженное, по сравнению

с контрольной группой, уменьшение болевого синдрома (локализованного в области головы и шеи) как по длительности, так и по интенсивности. На третьем и четвертом визитах (через 3 и 6 месяцев), как правило, эффект от проведенного курса терапии уменьшался и отмечалось усиление выраженности симптоматики в сравнении со вторым визитом. Однако в основной группе пациентов, получавших дополнительно антиоксидант на основе ЭМГПС, такой регресс эффективности являлся менее значительным в сравнении с пациентами контрольной группы. К окончанию шестимесячного наблюдения выраженность болевого синдрома в основной группе была более чем в два раза ниже в сравнении с исходными данными (до лечения), при том что в контрольной группе через 6 месяцев наблюдения отмечался возврат болевых симптомов, выраженность которых превышала исходные показатели до лечения (рис. 1).

Общее число больных, жаловавшихся на головокружение, в основной группе уменьшилось более чем в два раза через месяц на фоне терапии, включавшей антиоксидантную поддержку. На втором визите также отмечалось снижение выраженности субъективной оценки тяжести симптома. Если до лечения большинство (20) пациентов расценивали головокружение как умеренное, а остальные 5 — как тяжелое, то после курса лечения, включавшего антиоксидант ЭМГПС, 5 пациентов отмечали легкое несистемное головокружение и 6 — легкое системное головокружение. Эффект сохранялся через 3 и 6 месяцев наблюдения, тогда как в контроле через 3 месяца частота жалоб на головокружение увеличилась и вернулась к исходным значениям.

Ко второму визиту в основной группе отмечалось достоверное уменьшение как общего количества жалоб на вестибулярные нарушения, так и выраженности этих нарушений, не было зарегистрировано ни одного пациента с синкопальными состояниями. Через 3 и 6 месяцев наблюдения отмечалось усиление вестибуло-атактического синдрома в сравне-

нии со вторым визитом, однако его выраженность была на 45 % меньше исходного уровня. В контрольной группе через 3 месяца отмечен возврат вестибулярных нарушений, достигший к 6-му месяцу исходных показателей.

Динамика зрительных нарушений, компрессионно-ишемического и мышечно-тонического синдромов была также существенно лучше в основной группе. Через месяц терапии в основной группе соответствующие симптомы регрессировали у всех пациентов, через 3 и 6 месяцев отмечался возврат симптоматики, не превышающий 50 % от исходного. В контрольной группе регресс симптоматики ко второму визиту был отмечен только у половины пациентов, при этом у всех больных положительная динамика была нестойкой и нивелировалась к 6-му месяцу наблюдения.

В основной группе к 1-му месяцу лечения достоверно в большей степени, как показано в табл. 1 и на рис. 2, снизилась оценка цервикобрахиалгии (на 65,1 %, тогда как в контроле на 21,6 %). Положительная динамика оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов в исследуемых группах была практически идентична (31,0; 5,0 и 30,3 % соответственно), однако в контрольной группе к 6-му месяцу наблюдения этот показатель увеличился на 5,2 %, в то время как в основной группе он оставался сниженным на 19,7 %

Основными патогенетическими механизмами развития синдрома СПА являются компрессия ствола артерии, вегетативного сплетения и сужение просвета сосуда в связи с рефлекторным спазмом, способствующие снижению притока крови к задним отделам мозга и недостаточности мозгового кровообращения на фоне развития оксидантного стресса. В условиях нарушения энергообразующих процессов при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокореактивных токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая при дегеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника арахидоновой кислотой, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов. При ишемии вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Патологические процессы (гипоксия и ишемия) при дорсопатии прогрессируют, ведут к развитию хронической ишемии

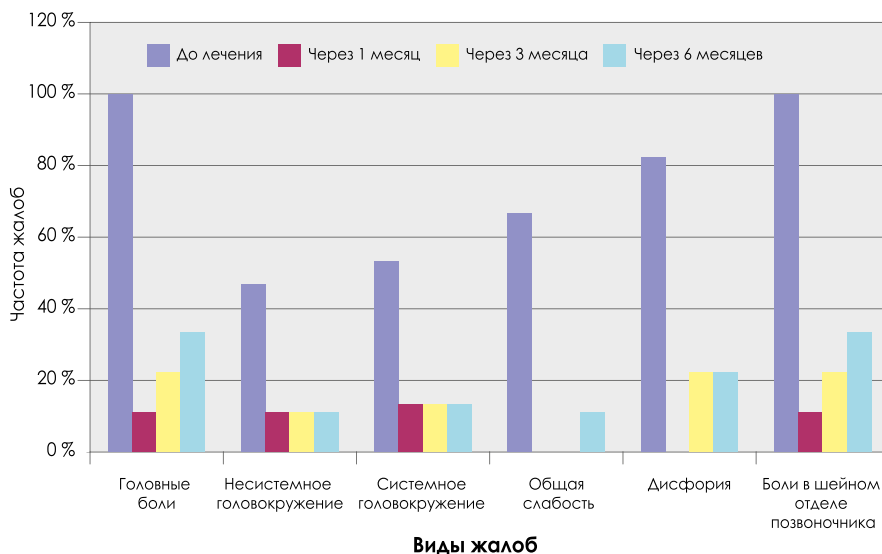


Рисунок 1. Динамика частоты предъявляемых жалоб у пациентов основной группы.

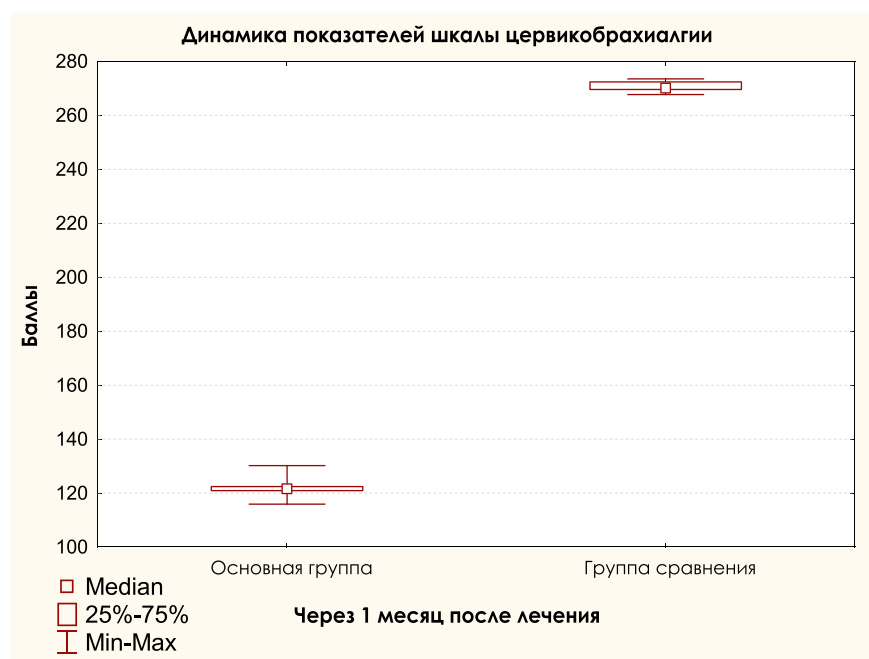


Рисунок 2. Динамика показателей шкалы цервикобрахиалгии через 1 месяц после лечения ($p < 0,05$).

головного мозга и без медикаментозной коррекции антиоксидантами становятся клинически значимыми. Противоишемические и антигипоксические эффекты антиоксиданта ЭМГПС объясняются его структурным сходством с янтарной кислотой и пиридоксином. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиаторов данного цикла, прежде всего лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся в клетке на ранних стадиях гипоксии. Про-

головного мозга и без медикаментозной коррекции антиоксидантами становятся клинически значимыми.

Противоишемические и антигипоксические эффекты антиоксиданта ЭМГПС объясняются его структурным сходством с янтарной кислотой и пиридоксином. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиаторов данного цикла, прежде всего лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся в клетке на ранних стадиях гипоксии. Про-

Таблица 1
Динамика показателей шкал неврологического дефицита у пациентов до и после лечения

	Контрольная группа				Основная группа			
	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Оценки цервикобрахиалгии	343,9 ± 13,0	269,8 ± 6,0*	325,4 ± 9,0*	369,4 ± 12,0*	345,6 ± 12,3	120,7 ± 6,0*	136,8 ± 11,1*	169,4 ± 9,0*
Оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов	19,1 ± 2,6	13,3 ± 2,0*	17,2 ± 1,9*	20,1 ± 1,6*	18,7 ± 2,3	12,8 ± 2,0*	13,2 ± 1,9*	15,1 ± 1,6*

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$).

Таблица 2
Динамика показателей шкал эмоциональных нарушений и качества жизни пациентов до и после лечения

Шкала	Контрольная группа				Основная группа			
	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Спилбергера, реактивной тревожности	39,2 ± 2,7	35,82 ± 5,9	36,0 ± 2,3**	39,4 ± 1,2	39,2 ± 2,2	25,82 ± 5,9*	26,0 ± 2,3**	29,4 ± 1,2**
Спилбергера, личностной тревожности	48,6 ± 2,5	38,3 ± 6,1*	42,9 ± 3,1**	51,1 ± 3,6**	49,5 ± 2,3	24,6 ± 6,1*	24,9 ± 3,8**	30,1 ± 3,6**
Нарушений сна	12,9 ± 1,1	10,1 ± 0,9*	10,4 ± 0,7*	15,5 ± 1,1*	12,9 ± 1,1	7,1 ± 0,9*	7,4 ± 0,7*	9,5 ± 1,1*
Шкала EUROQOL	7,6 ± 0,2	6,9 ± 0,3**	7,1 ± 0,1**	7,8 ± 0,2**	7,4 ± 0,2	4,9 ± 0,3**	5,1 ± 0,1**	6,3 ± 0,2**
Общего клинического впечатления	-1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,3**	1,0 ± 0,3**	-1,2 ± 0,3**	-1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,5**	2,9 ± 0,4**	2,8 ± 0,3**

Примечание. Достоверные различия с исходным показателем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

тивоишемический эффект связан с восстановлением ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы. В нервной ткани функционирует так называемый гамма-аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого янтарная кислота образуется из ГАМК через промежуточную стадию янтарного альдегида. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина, а также повышает микроциркуляцию в органах и тканях, не оказывая при этом влияния на артериальное давление и показатели работы сердца.

Хроническая ишемия головного мозга при СПА является причиной развития психоэмоциональных расстройств. На фоне нарушенной гемодинамики развивается обменный сдвиг, связанный с нарастанием висцероэндокринных и нейромедиаторных расстройств. Патогенез этих нарушений объясняют не только функциональным дефицитом серотонинергической системы и сложной дисрегуляцией норадренергической системы, но и первичным атеросклеротическим, стенозирующим и окклюзирующим процессом в мозговых и магистральных сосудах шеи.

У всех пациентов до лечения отмечался высокий уровень личностной

тревоги, выражавшийся во внутреннем волнении, тревоге и постоянном чувстве напряжения, беспокойства, отсутствии доверия к проводимому лечению (табл. 2). У всех больных основной группы исходно регистрировались проявления соматической тревоги, выраженные болями в мышцах (68 %), чувством слабости (68 %), головокружением, головными болями (100 %).

После терапии все пациенты основной группы отмечали значительное улучшение, через 3 месяца только 12 % пациентов отметили незначительный возврат симптомов.

Уровень реактивной тревожности по шкале Спилбергера снизился к 1-му месяцу терапии на 34,1 %, личностной тревожности — на 50,3 %. Показатель оценки нарушений сна уменьшился на 44,9 %, показатель качества жизни (EUROQOL) — на 33,7 %.

Данная позитивная динамика была статистически значима и сохранялась в течение 6 месяцев наблюдения (табл. 2).

В контрольной группе через месяц после лечения отмечали незначительное улучшение психологического состояния, однако через 3 месяца наблюдения у 50 % из них зафиксировано ухудшение, а через 6 месяцев оно

отмечено у 100 % пациентов. Такая динамика касалась в основном показателей личностной тревоги, показатели реактивной тревожности изменялись незначительно и недостоверно.

В ЦНС наиболее мощным тормозным медиатором является ГАМК. При стрессе у здоровых людей выделяющаяся в синаптическую щель ГАМК связывается с ГАМК-бензодиазепиновым рецептором. Это в свою очередь приводит к открытию хлорных каналов. Развивается стойкая гиперполяризация мембран нейронов, снижается возбудимость нервной ткани. При патологической тревоге чувствительность рецепторного комплекса к ГАМК резко снижается. Естественные противотревожные механизмы угнетаются. Нейроны становятся гиперактивными, что клинически проявляется в психической и вегетативной активации. Нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют дисфункцию серотонин-, катехоламин- и пептидергических систем, приобретающих при последующем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов. Уровень энергетических потребностей нервной ткани и отсутствие в ней запасов энергопоставщиков делают ее особо чувствительной

к нарушению кровообращения, что может привести к развитию энцефалопатии, следствием чего является нарушение нейрональной пластичности. Появляется все больше доказательств того, что нарушение нейрональной пластичности, характеризующееся повреждением и (или) гибелью мозговых клеток, может иметь большое значение при возникновении тревожно-депрессивных расстройств у больных с цереброваскулярной патологией. Поэтому мембранотропное корригирующее воздействие при упомянутых состояниях может явиться перспективным направлением в лечении тревожности и астении при СПА.

Принципиальным отличием антиоксиданта ЭМГПС является отсутствие у него специфического связывания с известными рецепторами. Вызываемое им изменение функциональной активности биологических мембран приводит к конформационным изменениям белковых макромолекул синаптических мембран. Вследствие чего препараты с ЭМГПС оказывают модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию с лигандами, усиливают активность нейромедиаторов и активацию синаптических процессов, повышают резистентность организма к действию экстремальных повреждающих факторов, таких как нарушения сна, стресс, гипоксия, ишемия, имеют выраженный транквилизирующий и антистрессорный эффект, способность устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство. При применении не наблюдается активирующего действия, нарушений сна и повышения судорожной готовности.

Всем больным при поступлении и в динамике проводились исследования свободно-радикальных процессов в крови. Длительная ишемия способствует истощению антиоксидантных систем и накоплению продуктов ПОЛ в зависимости от выраженности и стадии СПА. По мере усугубления выраженности клинической картины происходит усиление активации свобод-

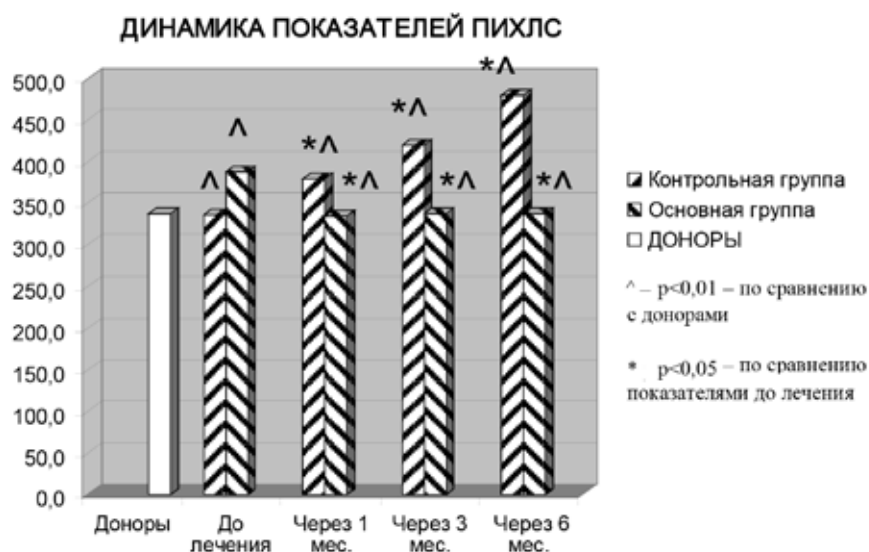


Рисунок 3. Динамика показателей ПИХЛс.

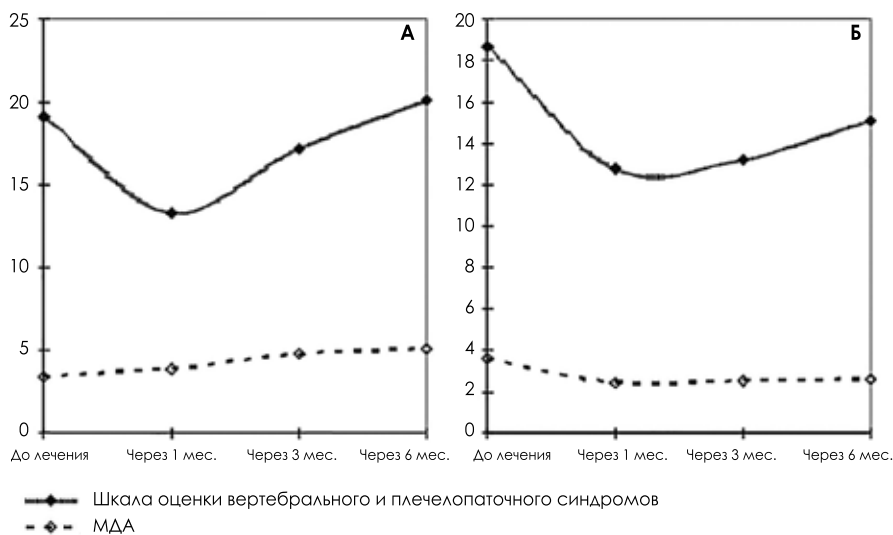


Рисунок 4. Динамика показателей ПИХЛб.

норадикальных процессов, в то время как уровень антиоксидантной защиты снижается.

У всех обследованных пациентов до лечения на фоне резкого повышения окислительной активности уровень общей антиоксидантной активности был снижен незначительно. Величины ПИХЛб и ПИХЛс у больных до лечения в среднем существенно не отличались от аналогичных показателей доноров ($p > 0,05$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения после проведенного лечения у пациентов основной группы эти показатели остались практически неизменными, у пациентов контрольной группы величина ПИХЛб увеличилась в среднем в 1,24 раза через 3 месяца и в 1,40 раза через 6 месяцев ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

Показатель ПИХЛб отражает исходное состояние метаболических процессов, показатель ПИХЛс — присутствие активных форм кислорода в биосистеме. Коэффициент активации демонстрирует степень активации лейкоцитов и их метаболической активности. Чем выше показатель, тем активнее протекают свободнорадикальные процессы. Следовательно, у пациентов контрольной группы свободнорадикальные процессы протекают активнее, что свидетельствует о нарастании дисметаболических процессов, связанных с гипоксическим повреждением. В то же время у пациентов основной группы, находящихся на стандартной терапии с добавлением ЭМГПС, эти процессы стабилизировались и при-



Взаимозависимость показателя шкалы оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов и уровня МДА в плазме крови у пациентов с шейной дорсопатией.

А — в контрольной группе; Б — в основной группе.

По оси ординат — показатель клинических шкал в баллах, уровень МДА в плазме в мкмоль/л; по оси абсцисс — сроки наблюдения.

Рисунок 5. Корреляция показателей шкал и уровня МДА в плазме крови у пациентов с дорсопатией.

близились к нормальным показателям. Содержание МДА в плазме у пациентов до лечения в 1,4 раза превышало среднее значение доноров ($p < 0,05$). Уже через месяц у пациентов основной группы содержание МДА приблизилось к величинам содержания МДА в плазме у доноров, в более поздние сроки контроля оно практически осталось неизменным. В то же время у пациентов контрольной группы этот показатель существенно увеличивался: через месяц он вырос в 1,5 раза, через 3 месяца — в 1,9 раза, через 6 месяцев — в 2,0 раза.

Исследование кислородных и липидных свободнорадикальных процессов у больных с СПА показало их связь с выраженностью клинической картины. Корреляционная зависимость показателя шкалы оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов и степени выраженности МДА представлена на рис. 5 (а, б).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых выявлено повышение активности свободнорадикальных процессов в зависимости от тяжести течения патологического процесса. Уровень МДА при хронической ишемии мозга значительно повышается, с ним связаны

прогноз и течение заболевания: чем выше, тем неблагоприятнее прогноз. Показатель отношения индуцированной ПИХЛс к спонтанной ПИХЛб вторичной плазмы (К/АПА) у пациентов до лечения практически не отличался от доноров ($p > 0,05$). У пациентов контрольной группы через месяц этот показатель был в 1,1 раза выше, чем у доноров ($p < 0,05$). Через 3 месяца средний К/АПА в контрольной группе был в 1,2 раза выше, чем у доноров, а через 6 месяцев — в 1,5 раза. В то же время у пациентов основной группы К/АПА остался неизменным. Таким образом, у пациентов с СПА достоверно увеличивается как базальный, так и стимулированный ПИХЛ, содержание МДА в плазме крови, и снижается АПА плазмы, величина которой обратно пропорциональна К/АПА. Подтверждена эффективность схемы с включением антиоксидантной терапии ЭМГПС.

Заключение

Результаты изучения комплексной терапии с добавлением антиоксиданта ЭМГПС у пациентов с шейной дорсопатией и СПА показали его положительное влияние на динамику неврологических и психоэмоциональных

показателей. Отмечено улучшение качества жизни пациентов за счет более выраженного и длительного купирования болевого синдрома, уменьшения показателей личной и реактивной тревожности, нормализации ритма сна и бодрствования. Клинический эффект коррелировал с лабораторно определяемой антиоксидантной активностью ЭМГПС, что позволяет рекомендовать препараты данной группы для лечения пациентов с дорсопатией шейного отдела позвоночника с СПА.

Список литературы

1. Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы. С.-Петербург: Терра 1994; 132.
2. Бобырев В.Н., Весельский И.Ш., Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в профилактике и терапии церебрального атеросклероза. Журнал невропатологии и психиатрии 1989; 9: 60–63.
3. Болдырев М.Ю., Максимова М.Ю., Суслина З.А. Молекулярные механизмы окислительного стресса в мозге и стратегия антиоксидантной терапии. М. 2001.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в первичных фотобиологических процессах. Биологические мембраны 1998; 5: 517–529.
5. Воронина Т.А. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. Материалы научно-практической конференции по неврологии. М. 2000; 14–16.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328.
7. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. Журнал невропатологии и психиатрии. 1996; 2: 111–114.
8. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. С.-Петербург 1998; 82.
9. Путилина М.В., Гришин Д.В. Роль оксидантного стресса в патогенезе дорсопатий. Возможности коррекции негативных последствий. Врач 2009; 12: 9–13.
10. Путилина М.В., Гришин Д.В. Синдром позвоночной артерии: диагностика и терапия. Фарматека 2010; 20: 84–90.
11. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. РМЖ 2011; 19: 2: 1–6.
12. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. Атмосфера. Нервные болезни 2002; 1: 15–18.
13. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — № 5. — С. 113.
14. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патопфизиология комплексной цитопroteкции при ишемии мозга // Журнал невропатологии и психиатрии, 2009, № 3, С. 64–68.

Клинический случай поражения легких у больной с впервые диагностированной системной красной волчанкой

Т. Н. Гавва, к.м.н., врач-ревматолог¹
 Л. В. Кузьменкова, зав. терапевтическим отделением¹
 Ю. Н. Федулаев, д.м.н. проф., зав. кафедрой²
 Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент кафедры²
 Д. Д. Каминер, ассистент кафедры²,
 А. Ю. Чупракова, ординатор 1 года²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

Clinical case of lung lesions in patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus

T. N. Gavva, L. V. Kuzmenkova, Yu. N. Fedulaev, T. V. Pinchuk, D. D. Kaminer, A. Yu. Chuprakova
 City Clinical Hospital No. 13, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Описан случай поражения легких при системной красной волчанке (СКВ) у женщины 33 лет. Данный случай представляет клинический интерес из-за сложности диагностики вследствие того, что СКВ — это заболевание с многообразными клиническими проявлениями с поражением многих органов и систем, что зачастую затрудняет своевременное распознавание дебюта заболевания. СКВ до сих пор остается сложной задачей и требует особого внимания к анамнезу, клинико-лабораторным показателям пациента, а также проведению специфических иммунологических обследований.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение легких, лечение.

Summary

A case of lung damage in systemic lupus erythematosus (SLE) in a 33-year-old woman is described. This case is of clinical interest due to the complexity of diagnosis due to the fact that SLE is a disease with diverse clinical manifestations involving many organs and systems, which often makes it difficult to timely recognize the onset of the disease. SLE still remains a challenge and requires special attention to the patient's history, clinical and laboratory parameters of the patient, as well as specific immunological examinations.

Key words: systemic lupus erythematosus, damage of lungs, treatment.

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний, которым болеют и мужчины, и женщины разных возрастов, однако в среднем в 10 раз чаще СКВ встречается у женщин второго-третьего десятилетия жизни. По официальным данным, опубликованным НИИ ревматологии, в России СКВ болеют около 0,1 % взрослого населения [1].

Характерной особенностью этого заболевания является многообразие клинических проявлений с поражением многих органов и систем, непредсказуемость течения с чередованием периодов обострения и ремиссии даже при правильном лечении, что нередко затрудняет своевременное распознавание дебюта заболевания. Из-за своего разнообразия клинических проявлений СКВ часто называют болезнью-хамелеоном, великим

имитатором болезней, а также самым сложным заболеванием в мире [2]. Прогностически неблагоприятными считаются поражения почек, центральной нервной системы, крови с панцитопенией, наличие вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Доминирующее поражение легких (ПЛ) при СКВ является спорным осложнением, и в литературе ему не уделяется должного внимания вследствие сложившегося мнения о невысокой частоте встречаемости, прогностической незначимости и неспецифической симптоматики. Однако некоторые формы ПЛ обладают свойством неуклонно прогрессировать с развитием необратимого органного повреждения или протекать молниеносно с крайне неблагоприятным исходом в результате развития выраженной дыхательной недостаточности [3]. Ниже приводит-

ся клинический случай поражения легких у больной с впервые диагностированной СКВ.

Пациентка А., 33 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение № 2 городской клинической больницы № 13 ДЗМ с направительным диагнозом «пневмония». При поступлении отмечала жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, повышение температуры тела до 38,5 °С, боли в мелких суставах кистей и стоп.

Согласно представленным выписным документам из других ЛПУ, где пациентка проходила лечение по поводу болей в суставах и по результатам проведенных амбулаторных обследований известно, что в 2015 году появились боли в суставах кистей, стоп, позже в крупных суставах, отмечалось повышение температуры

тела до 38,5 °С, высыпания в области носа, подбородка, а также снижение массы тела до 20 кг в течение 2 лет. Самостоятельно принимала Преднизолон в дозе 10–20 мг/сут с быстрой отменой после улучшения состояния.

В 2015 году находилась на стационарном лечении, где были диагностированы двухсторонняя пневмония, двухсторонний плеврит, анемия средней степени тяжести. Сопутствующим заболеванием выставлен ревматоидный артрит (подробности неизвестны). Из стационара пациентка выписана по собственному желанию. В иммунологических анализах, проведенных амбулаторно после выписки, выявлено: повышение уровня АДНК 19 Ед/мл (в норме 0–10), А-Sm более 8 (в норме 0–0,9), а-Ro/SS-A 5,4 (в норме 0–0,9), Anti-RNP-70 более 8 (в норме 0–0,9), положительный АНФ, отрицательные АЦЦП и РФ. С полученными результатами обследований к ревматологу не обращалась.

С 2016 года нарастают боли в суставах без нарушения их функций. Пациентка продолжает бесконтрольный прием Преднизолона, а также внутримышечные инъекции Дипроспана. С 2017 года на фоне сохраняющихся эпизодов лихорадки, слабости и болей в суставах присоединились одышка нарастающего характера и учащенное безболезненное мочеиспускание.

Из анамнеза жизни известно, что по образованию пациентка — медицинская сестра, однако с 2012 года не работает. Незамужем. Детей нет. В последнее время из-за семейных проблем дома не проживает.

С рождения выставлен диагноз: «ДЦП, гемиплегическая форма, левосторонняя».

Гинекологический анамнез: с 2012–2015 года имеет место прием оральных контрацептивов. Беременностей — одна, закончилась прерыванием по желанию в 2015 году. С 2016 года отмечается нарушение менструального цикла: гипоменорея (раз в 2–6 месяцев).

Наследственность отягощена по материнской линии: мать умерла в 36 лет от неизвестного онкологического заболевания.

Из-за нарастающей одышки пациентка с 10.10.2017 по 18.10.2017 года находилась на госпитализации в одном из стационаров Москвы. При дообследовании выявлены следующие изменения: в клиническом анализе крови: лейкоцитоз $18 \times 10^9/\text{л}$; в клиническом анализе мочи: протеинурия 0,3 г/л, эритроцитурия 15–20 в поле зрения; в биохимическом анализе крови: повышение уровня аминотрансфераз — АЛТ 215–635 Ед/л, АСТ 226–1197 Ед/л, ЛДГ 690–253 Ед/л, С-реактивный белок 145 мг/л, отрицательный РФ. На эхокардиографии: клапаны не изменены, пролапс митрального клапана 1-й ст., трикуспидального клапана 2-й ст., высокое СДЛА: 77 мм рт. ст. Перикардита, плеврита, рентгенологических изменений в легких не выявлено. КТ ОГК: данных за ТЭЛА не получено, расширение правых отделов сердца. Признаки центрилобулярной эмфиземы, рекомендовано исключение лимфангиолеймиоматоза. На рентгенограмме кистей и стоп околосуставной остеопороз. УЗИ брюшной полости и вен нижних конечностей в норме. Выписана с улучшением с диагнозом: «бронхиолит. Легочная гипертензия. ДН 1-й ст. Ревматоидный артрит. Нейрогенный мочевого пузыря, гипотония мочевого пузыря, хронический пиелонефрит, обострение». Рекомендованы прием уросептиков, дообследование у пульмонолога, ревматолога, прием Преднизолона по 15 мг/сут.

С начала декабря 2017 года отмечаются прогрессирование одышки, появление удушья при нагрузке, нарастание болевого синдрома, из-за чего вызванной бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в ГКБ № 13 ДЗМ.

При осмотре пациентка кахексична (рост — 176 см, масса тела — 41 кг, ИМТ = 13,24 кг/м²). Кожные покровы бледной окраски, единичные петехии на кончике носа, подбородке. Визуально суставы не изменены, при пальпации отмечается болезненность кистей, стоп, коленных и плечевых суставов. Аускультативно дыхание в легких жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. Тоны ясные, ритмичные. Выслушивается грубый

систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона на легочной артерии. Живот обычной формы, вздутый, при пальпации болезненный в эпигастриальной области.

Заключения результатов проведенных обследований. На КТ ОГК с внутривенным контрастированием легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок не усилен, не деформирован, корни не расширены, структурны. Множественные мелкие буллы во всех отделах легких. Жидкости в плевральной полости нет. Данных за ТЭЛА и органические изменения органов грудной клетки не получено. Единичные увеличенные подмышечные лимфоузлы до 11–12 мм. На Эхо-КГ: выпот в плевральных полостях не выявлен. Гипертрофия миокарда левого желудочка: ТМЖП, ТЗС — 12 мм. Уплотнение и кальциноз створок аортального клапана с регургитацией 3–4-й ст., митрального клапана с регургитацией 1–2-й ст. Дилатация правого предсердия: 57 × 54 мм (норма до 38 мм) и правого желудочка: 54 мм (норма до 36). ФВ по Симпсону 67%. Зона гипокинезии, акинезии, дискинезии на визуализируемых участках миокарда не выявлена. СДЛА 144 мм рт. ст. УЗИ ОБП: диффузные изменения поджелудочной железы, увеличение печени: толщина правой доли 155 мм, левой — 59 мм, усиление сосудистого рисунка печеночных вен: печеночные вены 10 мм в диаметре, воротная вена 12 мм в диаметре. НПВ расширена до 27 мм. Свободная жидкость под печенью в небольшом количестве.

Результаты лабораторных обследований: мочевины — 18,9 ммоль/л, креатинин — 95 мкмоль/л, АСТ — 981 Ед/л, АЛТ — 802 Ед/л, КФК — 621 Ед/л, КФК-МВ — 46 Ед/л, ЛДГ — 1007 Ед/л; калий, натрий, хлор — в пределах референсных значений, С-реактивный белок — 66,7 мг/л. Клинический анализ крови: гемоглобин — 117 г/л, лейкоциты — $10,40 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты абс. — $3,11 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $167,0 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма:

АЧТВ — 38,3 с, тромбиновое время — 16,3 с, протромбин по Квику — 35,0%, фибриноген — 1,58 г/л, D-димер — 10,21 мкг/мл. Клинический анализ мочи: белок — 0,75 г/л, бактерии — ++, эритроциты — 1–3 в поле зрения, лейкоциты — 15–20 в поле зрения.

Проводимая антибактериальная (Ампициллин, Левофлоксацин) и симптоматическая терапия — без эффекта. Осмотрена ревматологом: на основании данных анамнеза, клинико-лабораторной картины, результатов иммунологических анализов от 2015 года вынесен диагноз «системная красная волчанка подострого течения». В анамнезе: артриты, поражение легких, плеврит, мочевого синдром; гематологические нарушения: гипохромная микроцитарная анемия легкой степени тяжести; трофические нарушения: снижение веса; иммунологические нарушения: аДНК, aLa-SSa, aRa-SSb, aSm, aRNP, позитивность по АНФ. АФС вероятный: ТЭЛА: инфарктная пневмония; высокая легочная гипертензия: СДЛА 144 мм рт. ст.; мезентериальный тромбоз.

Пациентка переведена в ОРИТ. Однако в связи с быстрым нарастанием полиорганной недостаточности через 5 дней после поступления в стационар диагностирована биологическая смерть.

К сожалению, по организационным причинам гистологического исследования тканей проведено не было.

Заключение было выдано в виде макроописания: гипертрофическая кардиомиопатия (масса сердца 495 г), гипертрофия правого желудочка (толщина стенки 0,5 см, желудочковый индекс 1,095), липоматоз эпикарда, склероз эпикарда правого желудочка, очаговый фиброз эндокарда, неравномерная гипертрофия, липофусциноз и дистрофические изменения кардиомиоцитов, склероз интрамуральных артерий, периваскулярный кардиосклероз, сетчатый стромальный кардиосклероз, расширение полостей сердца, спайки перикарда. Осложнения: отек головного мозга, отек легких, асцит (жидкость в брюшной полости 500 мл). Эмфизема легких. Мускатная печень с центробулярными мелкоо-



КТ ОГК (описание см. в тексте).

чаговыми кровоизлияниями. Острое венозное полнокровие внутренних органов. Периваскулярные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке, мелкоочаговые кровоизлияния диапедного характера в легких, поджелудочной железе. Артерионефросклероз, рубцы почек. Очаговый фиброз мягкой мозговой оболочки. Хронический бронхит. Очаговая жировая дистрофия печени, хронический гепатит. Дистрофия почки. Хронический панкреатит, склероз поджелудочной железы. Фолликулярная дисплазия селезенки. Очаговая макрофолликулярная гиперплазия щитовидной железы. Хронический бронхит. Спайки плевральных полостей.

ТЭЛА так же, как и мезентериальный тромбоз, не подтвердилась.

Несмотря на отсутствие гистологического подтверждения клеточных повреждений и иммунологических обследований в динамике, анамнестические данные и клиническая симптоматика за период заболевания позволили верифицировать диагноз СКВ на основании двух клинических и трех иммунологических признаков из диагностических крите-

риев СКВ, принятых группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) в 2012 году, к которым относятся:

1. клинические проявления:
 - синовиты двух и более суставов, скованность ~30 мин.,
 - плеврит, перикардит;
2. иммунологические нарушения:
 - АНФ,
 - аДНК,
 - А-SM.

СКВ представлена широким спектром проявлений ПЛ. Одни повреждения могут иметь первичную, другие — вторичную этиологию. Н. М. Наурт и соавт. на аутопсийном материале 120 больных СКВ обнаружили ПЛ у 18%, среди которых встречались паренхиматозные поражения легких, люпус-вакулит, интерстициальный пневмонит. В клинической практике чаще преобладают плевриты и инфекции бронхолегочных путей. Паренхиматозное поражение легких включает хроническую интерстициальную болезнь легких, активный люпус-пневмонит и диффузные альвеолярные геморрагии. Активный люпус-пневмонит (АЛП) — редкое и тяжелое осложнение СКВ, частота которого составляет 0–8%, а летальность — более 50%. В клинической картине присутствуют лихорадка, одышка, кашель, боль в грудной клетке, а также признаки гипоксемии. На рентгенограмме в 50% случаев выявляются диффузные двухсторонние альвеолярные инфильтрации в нижних долях легких и двусторонний плеврит. Очевидно, что и клинические, и рентгенологические изменения неспецифичны и создают диагностические трудности с исключением пневмонии или альвеолярных геморрагий. Несмотря на то что биопсия легких является основным методом патогенетической диагностики, специфических черт ОЛП до сих пор найдено: описываются некроз, нейтрофильная инфильтрация, отек альвеол, гиалиновые мембраны, альвеолярные геморрагии, отложение иммуноглобулинов и комплемента [5–8].

По данным клинических исследований, у большинства пациентов с ОЛП отмечается повышение сы-

вороточных anti-Ro. В связи с этим обсуждается вклад anti-Ro антител в развитие ОЛП у больных СКВ и возможность рассматривать их как риск ПЛ. Будущим исследованиям предстоит тщательное изучение корреляции между титрами anti-Ro антител и тяжестью ОЛП, а также вкладом этих антител в патогенез ОЛП [10].

В заключение нужно отметить, что диагноз СКВ до сих пор остается сложной задачей. Для ее решения требуется особое внимание к анамнезу, клинко-лабораторным показателям пациента, а также проведение специфических иммунологических обследований, особенно у женщин молодого возраста.

Список литературы

1. Uramoto K. M., Michet C. J., Thumbo J. et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthr Rheum* 1999; 42: 46–50.
2. Злобина Т. И., Казанцева Н. Ю. Трудная диагностика системной красной волчанки. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2015, № 4, С. 114–116.
3. Клюквина Н. Г., Асеева Е. А., Никонорова Н. О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2016 (54) 5: 578–589.
4. Трофимов Е. А., Лейнеман Я. А., Мазуров В. И., Файзенбер Р. М. Голибиевская Т. А. особенности поражения легких у пациентов с системной красной волчанкой. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. Том 6, № 1, 2014, С. 20–29.
5. Ревматология, национальное руководство. Под ред. Е. А. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Castellino F. V., Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management // *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12: 213.
7. Bours D., Pneumatikos I., Tzouvelekis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders // *Respiration*. 2008; 75: 361–371.
8. Kriegel M. A., Van Beek C., Mostaghimi A. et al. Sterile empyematous pleural effusion in a patient with systemic lupus erythematosus: a diagnostic challenge // *Lupus*. 2009; 18: 581–585.
9. Pego-Reigosa J. M., Medeiros D. A., Osenberg D. A. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23: 460–480.
10. Попкова Т. В., Лисицына Т. А. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги, EULAR). *Современная ревматология*. 2011, № 1, С. 4–12.

Для цитирования. Гавва Т. Н., Кузьменкова Л. В., Федулаев Ю. Н., Пинчук Т. В., Каминер Д. Д., Чупракова А. Ю. Клинический случай поражения легких у больной с впервые диагностированной системной красной волчанкой // *Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника»*.— 2019.— Т. 1.— 9 (384).— С. 53–56



20-й КОНГРЕСС Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)

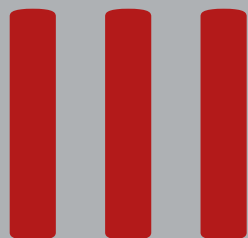
12-й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "Клиническая электрокардиология"

V-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России

24-25 апреля 2019 г.

2019.rohmine.org

Москва



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, Здание Правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 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
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 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
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 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.

ВСЯ ПАЛИТРА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ



- **БЕЗОПАСЕН** при циклическом применении у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [1]
- **СПОСОБСТВУЕТ** росту нормальной микрофлоры [1]
- **ПОДАВЛЯЕТ** избыточный рост условно-патогенной флоры [1]
- **УСТРАНЯЕТ** симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [2]
- **ДЕЙСТВУЕТ** быстро у пациентов с ОКИ** [3]

* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

** ОКИ – острая кишечная инфекция



АЛЬФА НОРМИКС®
Рифаксимин-α 200 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115 мг. Плёночная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, диоксида эдэт 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 70 мг, кармеллоза натрия 710 мг, пектин 780 мг, каолин 4,002 г, натрия сахаринат 60 мг, натрия бензоат 36 мг, сахароза 17,280 г, ароматизатор вишнёвый (дикий черешни) 240 мг. **ОПИСАНИЕ:** Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. **ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ:** образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена groV, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1 %). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9 % от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025 % от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Печёночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com.

ФИБРАКСИН

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА ИЗ ЭКСТРАКТА
КОРЫ ЛИСТВЕННИЦЫ



ПРИРОДНАЯ ЛЕГКОСТЬ

«Ваша пища должна быть лекарством,
а ваше лекарство должно быть пищей.»

Гиппократ

- ✎ Не вызывает вздутия
- ✎ Нормализует моторику при запорах и диарее
- ✎ Уменьшает болевой синдром
- ✎ Защищает слизистую кишечника от вирусов и патогенных бактерий



ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ