ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

ISSN 2307-5236

Крымский терапевтический журнал

Темы номера

Перспективы видеокапсульной эндоскопии

«Клиническое окно» применения бета-блокаторов при циррозе печени

Контроль дислипидемии как важнейшая стратегия улучшения кардио-васкулярного прогноза. Европейские рекомендации 2016 г

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

№4 • 2017 год

http://crimtj.ru/

ISSN 2307-5236

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Крымский терапевтический журнал

Журнал индексируется в наукометрической базе «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ)

Crimean Journal of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

№4, 2017 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

E-mail: **crimtj@mail.ru**
Интернет-сайт: **crimtj.ru**

Тираж: 1000 экз.

Телефон +7 9787340543

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 22.10.2017 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор
И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора
Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь
И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор
Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:
О.Н. Крючкова, г. Симферополь
В.В. Килесса, г. Симферополь
Е.А. Ицкова, г. Симферополь
А.П. Балабанцева, г. Симферополь

Редакционный совет:
Н.В. Иванова, г. Симферополь
В.П. Чуланов, г. Москва
А.А. Шептулин, г. Москва
И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург
А.С. Трухманов, г. Москва
Н.В. Костенко, г. Астрахань
М.В. Маевская, г. Москва
Н.Н. Каладзе, г. Симферополь
Hasan Ozkan, Анкара, Турция
А.В. Кубышкин, г. Симферополь
А.В. Петров, г. Симферополь
С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

Crimean Federal University named after VI Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

ISSN 2307-5236

Crimean Journal of Internal Diseases

The journal is indexed in the scientometric database "Russian Science Citation Index"

Крымский терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

Frequency: quarterly

Published from 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications of the Russian Federation on 05/18/2015. Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific publications Higher Attestation Commission of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015. The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

#4, 2017

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine)

Editorial office: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

E-mail: **crimtj@mail.ru**
Internet site: **crimtj.ru**

Phone: +7 9787340543

Responsibility for the accuracy of facts, quotations, proper names and other data are the authors of publications.

Editorial board can not share the views of the authors of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief
Irina Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief
YA Moshko, Simferopol
Executive secretary
IA Iskova, Simferopol
Executive editor
EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board
ON Kryuchkova, Simferopol
VV Kilessa, Simferopol
EA Itskova, Simferopol
AP Balabantseva, Simferopol

Editorial Council Members
NV Ivanova, Simferopol
VP Chulanov, Moscow
AA Sheptulin, Moscow
IG Bakulin, Sankt-Peterburg
AS Truhmanov, Moscow
NV Kostenko, Astrakhan
MV Mayevskaya, Moscow
NN Kaladze, Simferopol
Hasan Ozkan, Ankara, Turkey
AV Kubyshkin, Simferopol
AV Petrov, Simferopol
SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Клинические рекомендации

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть II) 5
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова

Мировые новости

Перспективы видеокапсульной эндоскопии 9
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, В.В. Кривой

В помощь практическому врачу

«Клиническое окно» применения бета-блокаторов при циррозе печени 14
И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, В.В. Кривой, И.А. Вильцанюк

Контроль дислипидемии как важнейшая стратегия улучшения кардиоваскулярного прогноза. Европейские рекомендации 2016 г. 22
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

Уровень цитокинов TNF-α и IL-4 у больных бляшечным псориазом в зависимости от

Оригинальные исследования

клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера 26
Кауд Дия

Формирование управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки 30
В.И. Колесник, И.Л. Кляритская

Проблемы фармакотерапии пожилых пациентов в многопрофильном стационаре 34
Н.М. Краснова, В.Н. Ядрихинская, Т.Н. Александрова

Эффективность комплайнса иглорефлексотерапии и стандартной медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения 38
В.Ю. Михайличенко, М.Ю. Чичков, М.А. Чичкова, Г.А. Панов, М.А. Топчиев, С.А. Самарин

Непрерывное медицинское образование: мнения и доводы. 46
Л.В. Пузырева, Е.Н. Котенко, Н.А. Гетман

Клиническая характеристика пациентов Крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 49
Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Измерение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца 54
Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

Влияние соединения ATACL на противовоспалительный потенциал эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии 60
А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Д.С. Золотых, М.П. Ефремова

Contents

Clinical guidelines

Lifestyle Modification in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (Part II).....5
I.L. Kliaritskaia, V.V. Kryvy, E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova

World News

Prospects for video capsule endoscopy 9
I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, V.V. Krivoy

To help the practitioner

“Clinical window” for the use of beta-blockers in cirrhosis.....14
I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, U.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, I.A. Viltsanyuk

Control Dyslipidaemia, as an Important Strategy to Improve Cardiovascular Prognosis. European Recomendations 2016.....22

Original articles

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova

The cytokines TNF-α and IL-4 in patients with plaque-type psoriasis according to the clinical effectiveness of Saki lake peloids use.....26
Kaud Diya

The Formation of Administrative Competences of Future Health Care Institutions’ Directors in The Process of Professional Training 30
V.I. Kolesnik, I.L. Kliaritskaia

Problems of pharmacotherapy of elderly patients in multidisciplinary hospital.....34
N.M. Krasnova, V.N. Yadrikhinskaya, T.N. Aleksandrova

Effectiveness of complains of acupuncture and standard therapy in patients with arterial hypertension on the obesity background.....38
V.Yu. Mykhaylichenko, M.Yu. Chichkov, M.A. Chichkova, G.A. Panov, M.A. Topchiev, S.A. Samarin

Continuous medical education: opinions and arguments 46
L.V. Puzyreva, E.N. Kotenco, N.A. Hetman

Comparative clinical characteristics patients of the Crimean population with gastroesophageal reflux disease.....49
Yu. S. Rabotyagova, I.L. Kliaritskaia

The measurement of parameters of heart rate variability in patients with comorbid pathology: hay fever and atherosclerotic heart disease 54
Ju. V. Usachenko, V.A. Beloglazov

The joint effect of atacl on anti-inflammatory capacities of the endothelium of brain vessels of rats under conditions of experimental cerebral ischemia.....60
A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, D.S. Zolotykh, M.P. Efremova

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть II)

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова

Lifestyle Modification in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (Part II)

I.L. Kliaritskaia, V.V. Kryvy, E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, модификация образа жизни, приподнятый головной конец кровати, курение, избыточная масса тела

Резюме

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть II)

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова

В последние годы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется огромное внимание. Только в системе Pubmed по данной нозологии насчитывается более 25000 публикаций, регулярно обновляются и рекомендации национальных и всемирных гастроэнтерологических ассоциаций.

Актуальность ГЭРБ объясняется, прежде всего, ее чрезвычайно высокой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости, даже в тех странах и регионах, где данная патология ранее практически не диагностировалась. А характерные для ГЭРБ симптомы на изжогу и регургитацию, по крайней мере, один раз в неделю, испытывает 14-24% взрослого населения мира, а в отдельных регионах эти жалобы наблюдаются примерно у одной трети популяции.

К значимым факторам риска возникновения ГЭРБ относят повышение индекса массы тела (ИМТ) и ожирение, употребление алкоголя и курение, прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) или оказывающих прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода, алиментарные факторы. В первой части статьи мы рассмотрели влияние массы тела на возникновение симптомов ГЭРБ, в этой же части мы продолжим сравнение рекомендаций в отношении приподнятого конца кровати, употребления алкоголя и курения, а также употребления газированных напитков, шоколада, цитрусовых.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, модификация образа жизни, приподнятый головной конец кровати, курение, избыточная масса тела

Кляритская Ирина Львовна *– доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. klira3@yandex.ru; 295051, г. Симферополь, б. Ленина 5/7*

Кривой Валерий Валентинович *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. valeriy-kryvy@rambler.ru 295051, г. Симферополь, б. Ленина 5/7*

Семенихина Екатерина Валериевна *– соискатель кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. semenikhina_ekaterina@mail.ru 295051, г. Симферополь, б. Ленина 5/7*

Шелихова Елена Олеговна *– соискатель кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. ya.sheleh@yandex.ua 295051, г. Симферополь, б. Ленина 5/7*

Abstract

Lifestyle Modification in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

(Part II).

I.L. Kliaritskaia, V.V. Kryvy, E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova

In recent years, gastroesophageal reflux disease (GERD) is given much attention. Only in the Pubmed system on this nosology there are more than 25,000 publications, and recommendations of national and global Gastroenterological Association are regularly updated.

The urgency is due to GERD, first of all, it is extremely high prevalence and incidence of steady growth, even in those countries and regions where this pathology is diagnosed previously little. A characteristic of GERD symptoms of heartburn and regurgitation at least once a week, experiencing 14-24% of the adult population of the world, and in some regions of these complaints are observed in approximately one third of the population.

To a significant risk factor for GERD include an increase in body mass index (BMI) and obesity, alcohol consumption and smoking, taking medications that reduce the tone of the lower esophageal sphincter (LES), or have a direct irritant effect on the esophageal mucosa, nutritional factors. In the first part of this article we examined the effect of body weight on the occurrence of GERD symptoms in this part, we will continue the comparison of the recommendations in relation to the elevated end of the bed, drinking and smoking as well as drinking carbonated beverages, chocolate, citrus fruits.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, lifestyle modification, raised head end of the bed, smoking, overweight

В последние годы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется огромное внимание. Только в системе Pubmed по данной нозологии насчитывается более 25000 публикаций, регулярно обновляются и рекомендации национальных и всемирных гастроэнтерологических ассоциаций [1].

Актуальность ГЭРБ объясняется, прежде всего, ее чрезвычайно высокой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости, даже в тех странах и регионах, где данная патология ранее практически не диагностировалась [2,3]. А характерные для ГЭРБ симптомы на изжогу и регургитацию, по крайней мере один раз в неделю, испытывает 14-24% взрослого населения мира, а в отдельных регионах эти жалобы наблюдаются примерно у одной трети популяции [4].

К значимым факторам риска возникновения ГЭРБ относят повышение индекса массы тела (ИМТ) и ожирение, употребление алкоголя и курение, прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) или оказывающих прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода, алиментарные факторы [5,6,7-9]. В первой части статьи мы рассмотрели влияние массы тела на возникновение симптомов ГЭРБ, во второй части мы продолжим сравнение рекомендаций в отношении приподнятого конца кровати, употребления алкоголя и курения, а также употребления газированных напитков, шоколада, цитрусовых.

Приподнятый головной конец кровати

В 3 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) изучали влияние на течение ГЭРБ поднятие головного конца кровати, в результате чего выявили уменьшение выраженности симптомов и улучшение показателей внутрипищеводного pH. И таким образом рекомендуется поднятие изголовья кровати функциональной кровати или использование ортопедической вставки у пациентов с ночными симптомами ГЭРБ [10-12].

Кроссоверное РКИ 15 больных ГЭРБ, проведенное Hamilton J.W. et al., выявило, что приподнятый головной конец кровати на 10 дюймов (25,4 см) уменьшает длительность эпизодов с pH менее 4 в нижней трети пищевода по сравнению с горизонтальным положением (15% и 21%, соответственно; $p < 0,05$), а также статистически значимое снижение длительности наиболее продолжительного эпизода гастроэзофагеального рефлюкса ($p < 0,05$) [13] (рис. 1,2).

Piesman et al. изучали воздействие кислоты в лежачем положении в зависимости от приема пищи. В исследовании принимали участие 30 пациентов, рандомизированных по последнему приему пищи (за 2 и 6 часов часа перед сном). Поздний прием пищи приводил к более продолжительному рефлюксу в положении лежа ($p = 0,002$). Более выраженный рефлюкс в положении лежа при позднем приеме пищи наблюдался у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), лиц с избыточным весом ($25 \leq$ ИМТ $\leq 29,9$). Пациенты с эзофагитом имели более выраженный рефлюкс в положении лежа независимо от времени приема пищи.

Положения Американской гастроэнтерологической медицинской ассоциации по ведению ГЭРБ (2008) говорят, что приподнятый головной конец кровати требуется пациентам, испытывающим изжогу или регургитацию в горизонтальном положении. Другие варианты модификации образа жизни, включая исключение позднего приема пищи, опре-

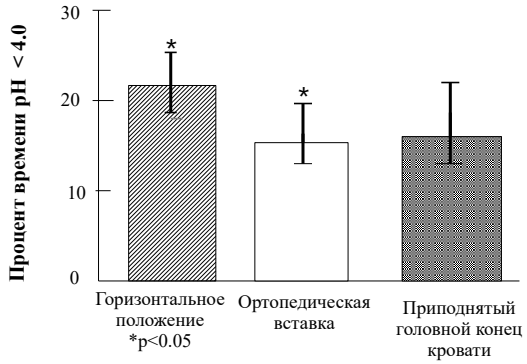

Рис. 1. Процент от общего времени, что pH оставался 4.0 или меньше для каждой позиции.

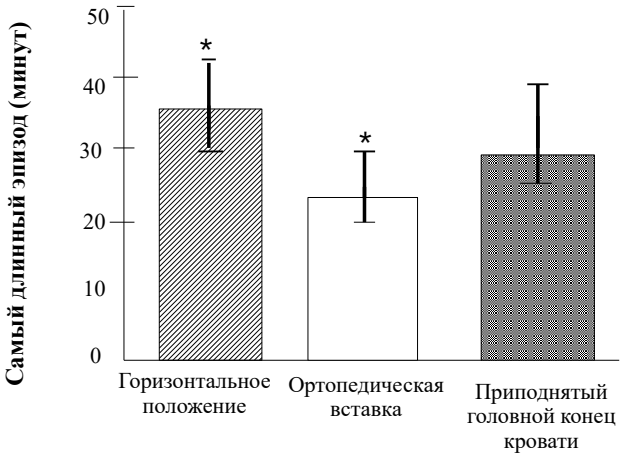

Рис. 2. Изменение длительности самого длинного эпизода рефлюкса в зависимости от положения

деленных продуктов или конкретных мероприятий, должны адаптироваться к условиям конкретного пациента (Степень В: рекомендуется с ясной доказательностью улучшения важных результатов) [14].

Американский колледж гастроэнтерологии рекомендует приподнимать головной конец кровати и избегать приема пищи за 2-3 часа до принятия горизонтального положения [15].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация также рекомендует поднятие изголовья кровати для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении [16].

Таким образом, основываясь на доказательную базу, можно говорить о том, что приподнятый головной конец кровати можно рекомендовать пациентам, испытывающим изжогу в горизонтальном положении.

Курение и алкоголь

Когортное исследование (Nord-Trondelag), где изучали взаимосвязь курения с симптомами ГЭРБ. В исследование были включены 29,610 пациентов старше 20 лет.

Отказ от курения на фоне терапии ассоциировался с уменьшением тяжести рефлюкс-симптомов у лиц с нормальной массой, по сравнению с пациентами, продолжавшими курить ежедневно (OR, 5,67; 95% ДИ, 1,36-23,64). Данная ассоциация отсутствовала при избыточной массе тела (OR, 1,24; 95% ДИ, 0,57-2,71) или ожирении (OR, 1,29; 95% ДИ 0,53-3,17) (рис.3) [17].

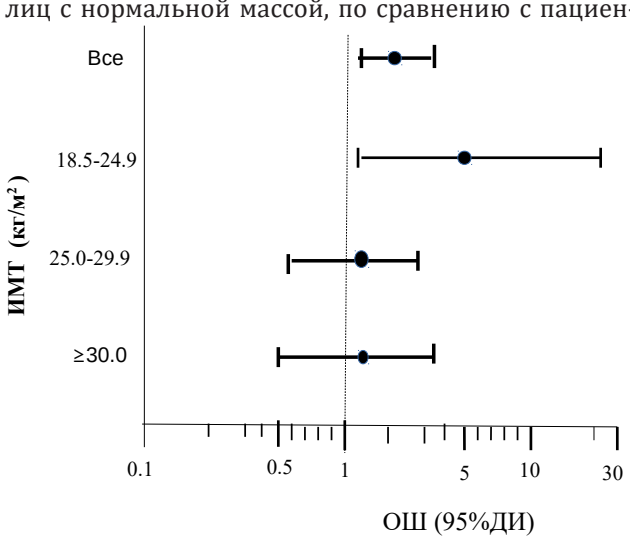

Рисунок 3. Взаимосвязь курения с симптомами ГЭРБ

Ученые Американского колледжа гастроэнтерологии на основании случай-контролируемых исследований [18-19] пришли к выводу, что отсутствует влияние алкоголя и табака на значения внутрипищеводного pH и на выраженность симптомов.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует прекратить курение и исключить употребление алкоголя пациентам с ГЭРБ [16].

Американская гастроэнтерологическая медицинская ассоциация рекомендует воздержаться от приема алкоголя тем пациентам, которые после приема алкоголя испытывают изжогу [14].

Всемирная гастроэнтерологическая организация говорит о том, что роль употребления алкоголя как фактор риска для ГЭРБ остается неясной. Чрезмерное, длительное применение алкоголя может быть связано с прогрессированием озлокачествления пищевода, но это может также происходить независимо от эффекта алкоголя на ГЭРБ. Роль курения как фактора риска для ГЭРБ остается также неясной, хотя, как и в отношении алкоголя, существует ассоциация с повышенным риском развития злокачественной опухоли [20].

Канадская ассоциация гастроэнтерологов утверждает, что исключение алкоголя и отказ от курения может помочь, если есть очевидные диетические или фармакологические провоцирующие факторы, или если присутствует ожирение, курение или чрезмерное употребление алкоголя [21].

Исключение из питания шоколада, кофеина, острой пищи, цитрусовых, газированных напитков

РКИ не проводились. На данный момент отсутствует доказательная база о влиянии на течение ГЭРБ. Систематический обзор на основе наблюдательных исследований не обнаружил данных, говорящих о роли газированных напитков в развитии ГЭРБ [22].

Всемирная гастроэнтерологическая организация: газированные напитки являются фактором риска изжоги во время сна у пациентов с ГЭРБ [20].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация: нужно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца. Необходимо исключить употребление алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков [16].

Канадская ассоциация гастроэнтерологов: нужно ограничить употребление данной группы продуктов, если есть очевидные провоцирующие факторы [21].

Американская гастроэнтерологическая медицинская ассоциация: если пациенты испытывают изжогу на прием определённых продуктов, то их прием следует избегать [14].

Американский колледж гастроэнтерологии: данные диетические рекомендации обычно не рекомендуются для пациентов с ГЭРБ. Селективное исключение продуктов возможно, если пациенты отмечают связь улучшения течения ГЭРБ с исключением из рациона определенных продуктов [15].

Таким образом, нет доказательной базы, которая подтверждала бы улучшение симптомов ГЭРБ при отказе от употребления этих продуктов, но тем не менее, если пациенты отмечают улучшение симптомов ГЭРБ, то этого приема необходимо избегать.

Проанализировав известные нам рекомендации в отношении изменения образа жизни на течение симптомов ГЭРБ, приходим к выводу, что модификация образа жизни является неотъемлемой частью лечения, и носит строго индивидуальный характер.

Литература

1. І.Л. Кляритская, Е.В., Семенихина, В. В. Кривой, Гупта Ратан Кумар /Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа// Крымский терапевтический журнал.—2016.—№ 1.—С.53-59;

2. Б.Л. Старостин / Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска // Клиническая гастроэнтерология.— 2014.—№1(2).— с.1-13;

3. І.Л. Кляритская, Е.В., Семенихина, В. В. Кривой, Гупта Ратан Кумар /Нарушение моторики органов пищеварения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа // Крымский терапевтический журнал.— 2015.—№ 2.—С.73-78;

4. Nocon M., Keil T., Willich S.N. / Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany-results from a national survey // Aliment Pharmacol Ther.— 2006.— Vol. 23.— P.1601-1605;

5. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut.— 2005.— 54.— P. 710-717;

6. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. / Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N Engl J Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 2340-2348;

7. Xiao-Meng Sun, Jia-Cheng Tan, Ying Zhu, Lin Lin / Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // World J Gastroenterol.—2015.—Vol. 21(10).— P. 3085–3092;

8. Zheng Z., Margolis K.L., Liu S. et al. / Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 135.— P.72-81;

9. Zhou X., Liu W., Gu M. et al. / Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway // J Gastroenterol.—2015.— Vol. 50(10).— P.1027-1040.

10. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. Digestion 1977;15:104–109 Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. J Lab Clin Med 1989; 114:431-438.

11. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT et al. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. Dig Dis Sci 1988;33:518–522.

12. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J et al. Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux. Z Gastroenterol 1996;34 (Suppl 2): 93–99

13. John W. Hamilton, MD, Ronald J. Boisen, MD, Dennis T. Yamamoto, MD, Joanne l. Wagner, and Mark Reichelderfer, MD //Sleeping on a Wedge Diminishes Exposure of the Esophagus to Refluxed Acid//Digestive Diseases and Sciences, Vol. 33, No. 5 (May 1988)

14. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease GASTROENTEROLOGY 2008;135:1383–1391

15. Philip O Katz, Lauren B Gerson and Marcelo F Vela//The American Journal of Gastroenterology 108, 308-328 (March 2013) | doi:10.1038/ajg.2012.444// Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease//.

16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. Москва. 23 с.

17. Eivind Ness-Jensen, MD; Anna Lindam, MSc; Jesper Lagergren, MD, PhD; Kristian Hveem, MD, PhD//Tobacco Smoking Cessation and Improved Gastroesophageal Reflux//The American Journal of Gastroenterology2014;109(2):171-177.

18. Waring JP, Eastwood TF, Austin JM et al. The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1989;84:1076–1078.

19. Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C et al. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol 1995;90:1785–1790.

20. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease// World Gastroenterology Organisation 2015.

21. Armstrong D. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004 Can J Gastroenterol 2005; 19:15–35.

22. Eivind Ness-Jensen et al., Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015.

Новости гастроэнтерологии

Перспективы видеокапсульной эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, В.В. Кривой

Prospects for video capsule endoscopy

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, V.V. Krivoy

ФГАО.У.В.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: видеокапсульная эндоскопия, видеокапсула, колоноскопия, эндоскопия, болезнь Крона, целиакия, кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Резюме

Перспективы видеокапсульной эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, В.В. Кривой

Статья посвящена современному неинвазивному методу исследования желудочно-кишечного тракта – видеокапсульной эндоскопии. Этот метод позволяет проводить диагностику патологии пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Видеокапсульная эндоскопия в настоящее время используется для выявления болезни Крона, язвенного колита, эрозивных и язвенных поражений тонкой и толстой кишки, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, полипоза кишечника, а также других новообразований пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. В статье кратко изложены технические особенности устройства современных видеокапсул различных моделей и принципы их работы. Рассмотрены показания, противопоказания и диагностические возможности видеокапсульной эндоскопии на современном этапе. Приводятся данные по сравнению диагностических возможностей видеокапсульной эндоскопии с другими методами исследования пищеварительной системы, в частности, с колоноскопией и энтероскопией. Приводятся видеокапсульные изображения пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки по результатам собственных исследований авторов.

Ключевые слова: видеокапсульная эндоскопия, видеокапсула, колоноскопия, эндоскопия, болезнь Крона, целиакия, кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Кляритская Ирина Львовна *– доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Мошко Юрий Александрович, *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail:crimtj@mail.ru*

Шелихова Елена Олеговна *– ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: ya.shelih@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Максимова Елена Владимировна, *кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Кривой Валерий Валентинович, *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryvy@mail.ru*

Abstract

Prospects for video capsule endoscopy

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, V.V. Krivoy

The article is devoted to the modern non-invasive method of investigation of the gastrointestinal tract – video capsule endoscopy. This method allows you to diagnose the pathology of the esophagus, stomach, small and large intestine. Video capsule endoscopy is currently used to detect Crohn's disease, ulcerative colitis, erosive and ulcerative lesions of the small and large intestine, bleeding from the gastrointestinal tract, intestinal polyposis, and other neoplasms of the esophagus, stomach, small and large intestine. The article briefly describes the technical features of the device of modern video capsules of various models and the principles of their operation. The indications, contraindications and diagnostic possibilities of video-capsule endoscopy at the present stage are considered. Data are presented comparing the diagnostic capabilities of video capsule endoscopy with other methods of studying the digestive system, in particular, with colonoscopy and enteroscopy. Video images of the esophagus, stomach, small and large intestine are cited as a result of the authors' own research.

Keywords: capsule endoscopy, video capsule, colonoscopy, endoscopy, Crohn's disease, celiac disease, gastrointestinal bleeding

Видеокапсульная эндоскопия – это один из новейших методов диагностики патологии желудочно-кишечного тракта. С даты внедрения видеокапсульной эндоскопии в медицинскую практику уже прошло 16 лет, но она продолжает совершенствоваться и бурно развиваться. Появляются новые, более эффективные модели видеокапсул, расширяется сфера их применения.

Первой фирмой, успешно внедрившей видеокапсулу в практику врача была Given Imaging, где Gavriel Iddan и Gavriel Meron впервые в мире применили изобретенную ими видеокапсулу для исследования человека.

В настоящее время в мире выпускается несколько различных моделей видеокапсул: несколько видов капсул Given Imaging (PillCam), производства Given Imaging Yokneam, Израиль; Olympus, производства Olympus Ltd., Tokyo, Япония, капсула OMOM, Jinshan Science and Technology Company, Chongqing Китай, MiRocam capsule производства IntroMedic (Корея).

Принципиальное устройство всех видеокапсул имеет много общего. Главными составными частями видеокапсулы являются: оптическая линза, объектив, светодиоды, видеокамера, батареи, передатчик и антенна (рис. 2).

Передаваемая видеокапсулой информация регистрируется на записывающем устройстве (рис. 3). Оно позволяет осуществить предварительный просмотр изображений, полученных в процессе исследований.

Рис. 1. Видеокапсула PillCam Colon2 для исследования толстой кишки

Наша кафедра проводит исследования желудочно-кишечного тракта с применением видеокапсульной эндоскопии с 2006 года. В настоящее время мы располагаем новейшими моделями видеокапсул производства Given Imaging: PillCam SB 3 и PillCam Colon 2. Видеокапсула PillCam SB 3 предназначена для обследования тонкой кишки, а видеокапсула PillCam Colon 2 позволяет проводить диагностику патологии толстой кишки.

Показания для проведения видеокапсульной эндоскопии

Показаниями к проведению процедуры видеокапсульной эндоскопии могут служить следующие состояния:

1. Повторное или продолжающееся кровотечение из ЖКТ при негативной ЭГДС, колоноскопии и энтероскопии
2. Железодефицитная анемия при негативных результатах ФГС и колоноскопии
3. Болезнь Крона
4. Целиакия
5. Болезнь Уиппла
6. Болезнь «трансплантат против хозяина» тонкой кишки
7. Хроническая диарея и СПИД
8. Паразиты тонкой кишки
9. Синдром (полипоз) Peutz-Jeghers
10. Аномалии тонкой кишки при пассаже бария или КТ
11. Оценка повреждений тонкой кишки при НПВП
12. Опухоли или полипоз тонкой кишки
13. Боли в брюшной полости неясной этиологии

Противопоказаний к видеокапсульной эндоскопии немного, в частности:

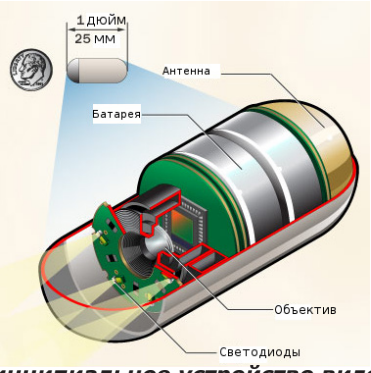

Рис. 2. Принципиальное устройство видеокапсулы PillCam

1. Наличие стриктур, свищей или обструкции тонкой кишки
2. Малолетние дети
3. Дисфагия
4. Ахалазия кардии
5. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
6. Гастропарез

Видеокапсульная эндоскопия – самый безопасный вид эндоскопических исследований. Осложнения её крайне редки. Среди них описаны следующие:

1. Застревание в области стриктур или дивертикулов — до 5%
2. Обструкция толстой кишки — 0,5%
3. Аспирация капсулы — редко

В настоящей статье мы также хотели бы ознакомить наших читателей с последними рекомендациями по видеокапсульной эндоскопии, выпущенными AGA в 2017 году. Они направлены на оптимизацию использования видеокапсульной эндоскопии в повседневной клинической практике. Основные рекомендации сгруппированы по нозологическим формам и изложены ниже [1].

Болезнь Крона

1. У больных с клиникой болезни Крона и отрицательными данными видеоколоноскопии и других визуализирующих методов исследования, рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки [2].
2. У больных с болезнью Крона и клиникой, которую трудно интерпретировать при помощи илеоколоноскопии видеоколоноскопии или других визуализирующих методов исследования, рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии [3].
3. У больных с болезнью Крона с целью оценки состояния заживления слизистой оболочки, которая расположена за пределами доступа илеоколоноскопии, следует провести видеокапсульную эндоскопию [4].
4. Пациенту с болезнью Крона после перенесенной колэктомии, у которого подозревается рецидив заболевания в области тонкой кишки, в зоне недоступной для илеоскопии, при отрицательных результатах илеоколоноскопии и других визуализирующих методов исследования, рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии [5].
5. Если у пациента хроническая абдоминальная боль либо диарея присутствует как единственный клинический симптом и биомаркеры болезни Крона отрицательны, такому пациенту НЕ рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии [6].

Целиакия

6. Пациентам с подозрением на целиакию для постановки диагноза проведение видеокапсульной эндоскопии НЕ рекомендуется [7].
7. У пациентов с целиакией и необъяснимыми симптомами, сохраняющимися, несмотря на лечение и соответствующее обследование, рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии [8].

Гастроинтестинальное кровотечение

8. Пациентам с клинически манифестным желудочно-кишечным кровотечением, исключая кровавую рвоту, и отрицательными данными ЭГДС и колоноскопии, рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии как следующего шага в диагностическом поиске [9].
9. Больным с клинически манифестным желудочно-кишечным кровотечением неясного генеза, рекомендуется как можно более ранее проведение видеокапсульной эндоскопии [10].
10. Пациентам, у которых ранее проводилась видеокапсульная эндоскопия и были получены отрицательные результаты, но у которых продолжает наблюдаться скрытая кровь в кале, рекомендуется проведение повторного обследования с использованием ЭГДС, колоноскопии и/или видеокапсульной эндоскопии [11].
11. Больным с подозрением на скрытое гастроинтестинальное кровотечение и необъяснимой лёгкой хронической железодефицитной анемией, в

Рис. 3. Записывающее устойство Given Imaging

некоторых случаях может быть показана видеокапсульная эндоскопия [12].

Полипоз

12. Пациентам с синдромом полипоза, которым требуется обследование тонкой кишки, видеокапсульная эндоскопия может быть использована с целью наблюдения за состоянием больного [13].

Применение видеокапсулы, предназначенной для исследования толстой кишки

13. Рутинное использование видеокапсульной эндоскопии вместо колоноскопии для диагностики патологии толстой кишки НЕ рекомендуется [14].

14. Пациентам с воспалительными заболеваниями толстой кишки для оценки протяжённости и тяжести процесса НЕ рекомендуется заменять колоноскопию видеокапсульной эндоскопией [15].

Противопоказания и предостережения

15. Пациентов перед проведением видеокапсульной эндоскопии следует ставить в известность о возможных осложнениях и неудачах, в том числе о задержке капсулы, а также пропущенных в ходе исследования патологических изменениях [16].

16. При наличии стриктур тонкой кишки или подозрении на их присутствие, рекомендуется использовать так называемую PillCam® patency capsule, которая представляет собой растворимую капсулу (муляж). Она применяется перед проведением обычного видеокапсульного исследования и позволяет оценить проходимость кишки. PillCam® patency capsule имеет тот же размер, что и обычная видеокапсула, но изготовлена из лактозы, и содержит внутри рентгенконтрастную метку (RFID), которая позволяет отследить её местоположение (рис. 4). Если капсула PillCam® patency capsule длительное время задерживается на одном месте, можно предполагать обструкцию кишки. В таком случае проведение видеокапсульной эндоскопии противопоказано. Сама же капсула PillCam® patency capsule растворяется через несколько часов. Если же капсула PillCam® patency capsule успешно проходит через кишечник, и её прохождение не сопровождается болевым синдромом, то наличие обструкции кишечника маловероятно [17].

17. Для больных с ослабленной моторикой кишечника и лиц, хронически употребляющих наркотики, рекомендуется через 1 час от начала исследования подтвердить, что капсула достигла тонкой кишки, а само исследование продолжать до полной разрядки батарейки видеокапсулы [18].

18. Больным, имеющим электрокардиостимулятор, можно проводить видеокапсульную эндоскопию без специальных предосторожностей [19].

Подготовка толстого кишечника

19. Перед проведением видеокапсульной эндоскопии рекомендуется подготовка толстого кишечника [20].

Составление заключения и усовершенствование эндоскописта

20. Рекомендуется так составлять заключение видеокапсульной эндоскопии, чтобы оно содержало некоторые постоянные элементы. К ним относятся данные, которые врач регистрирует перед началом исследования и после его окончания. Перед началом исследования рекомендуется вводить следующую информацию: модель применяемой видеокапсулы, дата и время процедуры, демографические данные пациента, показания для проведения видеокапсульной эндоскопии, данные предыдущих исследований, сопутствующие заболевания, характер подготовки толстой кишки, другие применяемые лекарственные средства и сопутствующая информация (путь назначения, спазмолитики, аллергические реакции) [21]. После проведения процедуры врач заносит данные о качестве подготовки

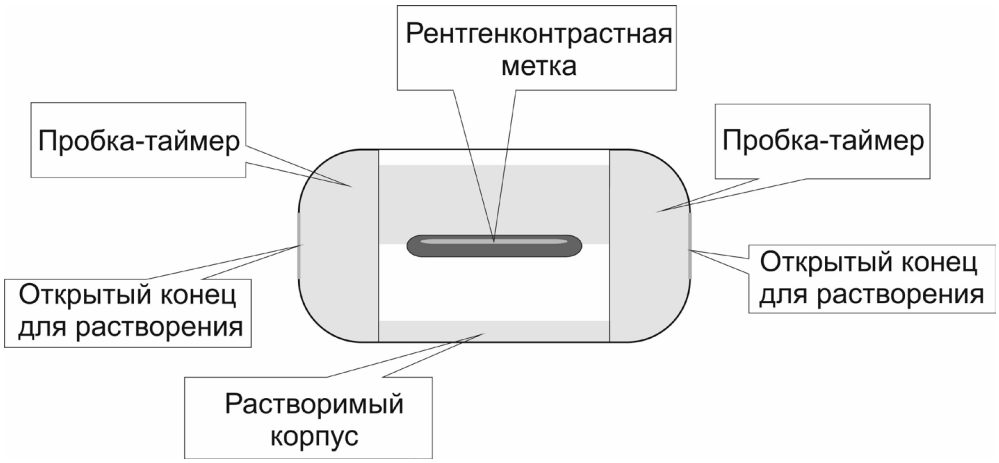

Рис. 4. Растворимый муляж видеокапсулы с рентгенконтрастной меткой

толстой кишки, протяжённости и полноте исследования, времени ключевых моментов при прохождении различных отделов ЖКТ, важных находках, побочных эффектах и мероприятиях по их устранению, диагнозе и рекомендациях [22].

21. Видеокапсульная эндоскопия должна проводиться сертифицированным специалистом в области видеокапсульной эндоскопии [23].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что видеокапсульная эндоскопия – это современный перспективный метод исследования в гастроэнтерологии, который открывает нам новые перспективы для диагностики патологии пищеварительного канала.

Литература

1. Robert A. Enns, Lawrence Hookey, David Armstrong. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. Gastroenterology, Vol. 152, Issue 3, P. 497–514.

2. Adler, S.N., Yoav, M., Eitan, S. et al. Does capsule endoscopy have an added value in patients with perianal disease and a negative work up for Crohn's disease?. World J Gastrointest Endosc. 2012; 4: 185–188.

3. Voderholzer, W.A., Beinhoelzl, J., Rogalla, P. et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. Gut. 2005; 54: 369–373.

4. Yang, L., Ge, Z.Z., Gao, Y.J. et al. Assessment of capsule endoscopy scoring index, clinical disease activity, and C-reactive protein in small bowel Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28: 829–833.

5. Bourreille, A., Jarry, M., D'Halluin, P.N. et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. Gut. 2006; 55: 978–983.

6. Koulaouzidis, A., Douglas, S., Rogers, M.A. et al. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. Scand J Gastroenterol. 2011; 46: 561–566.

7. Lidums, I., Cummins, A.G., and Teo, E. The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology. Dig Dis Sci. 2011; 56: 499–505.

8. Kurien, M., Evans, K.E., Aziz, I. et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease?. Gastrointest Endosc. 2013; 77: 227–232.

9. Toy, E., Rojany, M., Sheikh, R. et al. Capsule endoscopy's impact on clinical management and outcomes: a single-center experience with 145 patients. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 3022–3028.

10. Pennazio, M., Santucci, R., Rondonotti, E. et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. Gastroenterology. 2004; 126: 643–653.

11. Viazis, N., Papaxoinis, K., Vlachogiannakos, J. et al. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test?. Gastrointest Endosc. 2009; 69: 850–856.

12. Holleran, G.E., Barry, S.A., Thornton, O.J. et al. The use of small bowel capsule endoscopy in iron deficiency anaemia: low impact on outcome in the medium term despite high diagnostic yield. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013; 25: 327–332.

13. Burke, C.A., Santisi, J., Church, J. et al. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1498–1502.

14. Spada, C., Hassan, C., Marmo, R. et al. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 516–522.

15. D'Haens, G., Lowenberg, M., Samaan, M.A. et al. Safety and feasibility of using the second-generation pillcam colon capsule to assess active colonic Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 1480–1486 e3.

16. Greenfield, S., Kaplan, S., and Ware, J.E. Jr. Expanding patient involvement in care. Effects on patient outcomes. Ann Intern Med. 1985; 102: 520–528.

17. Yadav, A., Heigh, R.I., Hara, A.K. et al. Performance of the patency capsule compared with nonenteroclysis radiologic examinations in patients with known or suspected intestinal strictures. Gastrointest Endosc. 2011; 74: 834–839.

18. Lee, M.M., Jacques, A., Lam, E. et al. Factors associated with incomplete small bowel capsule endoscopy studies. World J Gastroenterol. 2010; 16: 5329–5333.

19. Cuschieri, J.R., Osman, M.N., Wong, R.C. et al. Small bowel capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: outcome analysis using telemetry review. World J Gastrointest Endosc. 2012; 4: 87–93.

20. Rosa, B.J., Barbosa, M., Magalhaes, J. et al. Oral purgative and simethicone before small bowel capsule endoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2013; 5: 67–73.

21. Guyatt, G.H., Schunemann, H.J., Djulbegovic, B. et al. Guideline panels should not GRADE good practice statements. J Clin Epidemiol. 2015; 68: 597–600.

22. Armstrong, D., Barkun, A., Bridges, R. et al. Canadian Association of Gastroenterology consensus guidelines on safety and quality indicators in endoscopy. Can J Gastroenterol. 2012; 26: 17–31.

23. Rajan, E., Iyer, P.G., Oxentenko, A.S. et al. Training in small-bowel capsule endoscopy: assessing and defining competency. Gastrointest Endosc. 2013; 78: 617–622.

В помощь практическому врачу

«Клиническое окно» применения бета-блокаторов при циррозе печени

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, В.В. Кривой, И.А. Вильцанюк

“Clinical window” for the use of beta-blockers in cirrhosis

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, U.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, I.A. Viltsanyuk

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: бета-блокаторы, цирроз печени, профилактика кровотечений, варикозно расширенные вены пищевода, пропранолол

Резюме

«Клиническое окно» применения бета-блокаторов при циррозе печени

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, В.В. Кривой, И.А. Вильцанюк

В статье представлены результаты клинических исследований с использованием бета-блокаторов при циррозе печени, свидетельствующие о возможном потенциальном успехе только в определенном «клиническом окне», а также современные дифференцированные подходы к назначению неселективных бета-блокаторов для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. На ранней стадии (А) цирроза бета-блокаторы не оказывают влияния на выживание пациента, увеличивают неблагоприятные явления и не препятствуют образованию варикоза. На стадии Б цирроза бета-блокаторы, как показано в многочисленных исследованиях, будут иметь преимущество в увеличении продолжительности жизни. Поэтому бета-блокаторы рекомендованы для первичной и вторичной профилактики желудочно-кишечного кровотечения. Но они должны быть немедленно отменены в случаях развития сепсиса или гепаторенального синдрома. В продвинутой стадии цирроза при наличии рефрактерного асцита бета-блокаторы снижают выживаемость пациента.

Ключевые слова: бета-блокаторы, цирроз печени, профилактика кровотечений, варикозно расширенные вены пищевода, пропранолол

Кляритская Ирина Львовна *– доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Цапяк Татьяна Анатольевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: tsapyak69@mail.ru, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Работягова Юлия Сергеевна *– ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Иськова Ирина Александровна *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: irinasimf@yandex.ru, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Кривой Валерий Валентинович *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Вильцанюк Ирина Александровна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: medfpo@list.ru, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

Abstract

“Clinical window” for the use of beta-blockers in cirrhosis

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, U.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, I.A. Viltsanyuk

The article presents the results of clinical studies using beta-blockers in liver cirrhosis, evidence of possible potential benefit only in a certain «clinical window», modern and differentiated approaches to the appointment of non-selective beta blockers for prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus. In the early stage (A) of cirrhosis, beta-blockers have no effect on survival, increase adverse events and do not prevent the formation of varices. In the stage B of cirrhosis beta-blockers, as shown in numerous studies, will have an advantage in increasing the life expectancy. Therefore, beta-blockers are recommended for primary and secondary prevention of gastrointestinal bleeding. But they must be immediately withdrawn in cases of sepsis or hepatorenal syndrome. In the advanced stage of cirrhosis in presents of refractory ascites beta-blockers reduce survival.

Keywords: beta blockers, liver cirrhosis, bleeding prophylaxis, esophageal varices, propranolol

Цирроз печени, развивающийся в исходе разнообразных этиологических факторов, занимает лидирующую позицию среди заболеваний печени, значительно снижающий качество и продолжительность жизни, имеющий высокий уровень инвалидизации среди трудоспособного населения. Проблемой курации данной категории больных остается поздняя диагностика, как правило, уже на стадии декомпенсации. У значительной части пациентов заболевание манифестируется осложнением – кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. У более трети пациентов с диагнозом цирроз разовьется кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в течение трех лет после постановки диагноза. Вопросы своевременной диагностики и профилактики осложнений цирроза печени и сегодня остаются наиболее актуальными в улучшении прогноза течения заболевания и увеличения продолжительности жизни больных с циррозом печени.

На ранних стадиях заболевание печени протекает бессимптомно, своевременная диагностика определяет возможность этиотропного лечения и обратимость фиброзных изменений в печени. При прогрессировании цирроза развивается портальная гипертензия, что приводит к возникновению асцита, печеночной энцефалопатии и варикозных кровотечений. В определении тактики патогенетической терапии важно учитывать не только необходимость снижения давления в портальной системе, но и развивающиеся на фоне цирроза печени другие расстройства кровообращения, а именно, увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, снижение системного сосудистого сопротивления и снижение среднего артериального кровяного давления.

Наиболее распространенным объяснением изменений гемодинамики при циррозе является гипотеза дилятации периферических артерий [1], которая утверждает, что системная вазодилятация, возникающая вследствие снижения системного сосудистого сопротивления, приводит к артериальной «недозаполненности», которая вместе с секвестрацией жидкости в брюшную полость, активирует соль-удерживающие механизмы и нейрогормональные системы, такие как активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое противодействует понижению давления в артериях [2]. В результате у пациентов с декомпенсированным циррозом и асцитом эффективный объем артериальной крови уменьшается [3-4].

Именно в этом патофизиологическом контексте, бета-адреноблокаторы имеют как теоретические преимущества, так и нежелательные эффекты у пациентов с циррозом. Неселективные бета-блокаторы, такие как пропранолол и надолол, достигают своей цели через двойной механизм: снижение сердечного выброса через бета-1 адренергическую блокаду, а также снижение портального кровотока путем висцеральной вазоконстрикции через блокаду бета-2-адренергических рецепторов [5]. Эти оба механизма необходимы, чтобы эти препараты были безопасными и эффективными при циррозе; селективные бета-1 антагонисты, такие как атенолол и метопролол, как было показано, менее эффективны и не рекомендуются для профилактики варикозного кровотечения [6, 7].

Опыт применения неселективных бета-блокаторов начинается с 1981 года, когда впервые Lebrec D. с соавт. представили результаты клинического исследования по применению пропранолола у 74 пациентов с первым эпизодом варикозного кровотечения [8]. Они обнаружили, что у 96% пациентов в группе пропранолола не было рецидива желудочно-кишечного кровотечения в течение одного года по сравнению с 50% пациентов в группе плацебо. Последующие исследования расширили роль неселективных бета-блокаторов для проведения первичной профилактики. В 1987 г. Pascal JP с соавт. изучали роль пропранолола в предотвращении первого эпизода кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с установленным циррозом [9]. В исследовании 230 больных с большими варикозно расширенными венами без предыдущих эпизодов кровотечения были ран-

Табл. 1

Основные исследования, поддерживающие использование бета-блокаторов у больных циррозом печени [54].

Автор, г.г., № ссылки	Тип исследования	Результат	P	Смертность
Lebrec et al., 1981, [8]	Пропранолол vs плацебо для вторичной профилактики кровотечения	Отстутствие повторного кровотечения 96 vs. 50%	<0.0001	Не исследовалась
Pascal et al., 1987, [9]	Пропранолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Отсутствие первого эпизода кровотечения 74 vs. 39%	<0.05	2 года выживаемость 72 vs 51%
Lebrec et al., 1988, [41]	Надолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Отсутствие первого эпизода кровотечения 97 vs. 77%, статистическая значимость только в группе соблюдавших комплаенс	<0.02	Не исследовалась
Ideo et al., 1988, [42]	Надолол vs.плацебо для первичной профилактики кровотечения	Отсутствие первого эпизода кровотечения 97 vs. 70%,	<0.02	Не было статистически достоверной разницы
Итальянский мультицентр. Проект,1989, [43]	Пропранолол vs.плацебо для первичной профилактики кровотечения	Отсутствие первого эпизода кровотечения 97 vs. 59%, У пациентов без асцита- 83 vs. 61%	0.028	42 нед. выживаемости 51 vs 59% 65 vs 66%

Табл. 2

Основные исследования, поддерживающие вред при использовании бета-блокаторов [54].

Автор, г.г., № ссылки	Тип исследования	Основные находки
Groszmann et al., 2005, [28]	Тимолол vs Placebo для профилактики гастроинтестинального варикоза	Не найдено статистически значимой разницы ПЭ: 18% в группе тимолола vs. 6% placebo (p = 0.006)
Krag et al., 2010, [33]	Сердечный индекс (СИ) и среднее артериальное давление (САД) при циррозе и асците	6 нед. выживаемость- 50% и выживаемость 1 год <40% при СИ <1.5 L/min/m2; 6 нед. выживаемость >90% и выживаемость 1 год >70% при СИ >1.5 L/min/m2; 6 нед. выживаемость 60%, выживаемость 1 год <40% при САД ≤80 mmHg; 6 нед. выживаемость >80%, выживаемость 1 год >70% САД >80 mmHg
Seste et al., 2010, [35]	Пропранолол у пациентов с циррозом и асцитом	1 год выживаемость 19% в группе пропранолола, год выживаемость 64% без пропанолола (p <0.0001)
Seste et al., 2011, [38]	Пропранолол и развитие парацентез-индуцированной дисфункции	Значительное снижение САД после пункции с развитием дисфункции кровообращения, индуцированного парацентезом у пациентов, получавших пропранолол, снижение развития дисфункции кровообращения, индуцированного парацентезом после прекращения приема пропранолола

домизированы в группу плацебо и пропранолола, ориентированные на снижение частоты сердечных сокращений на 20-25% от исходного уровня. По результатам исследования было установлено, что 74% пациентов в группе пропранолола против 39% в группе плацебо не имели эпизода варикозного кровотечения в течение одного года.

Исследование нового поколения бета-блокаторов, таких как карведилол, продемонстрировало, что в то время как карведилол обладает мощным гипотензивным действием в портальной системе, которое выше пропранолола, вместе с тем имеет больший потенциал, вызывающий системную гипотензию, особенно у больных с циррозом печени и асцитом [10-13]. До сих пор доказательства, подтверждающие использование карведилола для лечения портальной гипертензии были ограничены [14]. В одном исследовании, проведенном Banares R. и соавторами, 35 пациентов были рандомизированы в группы приема карведилола, пропранолола или плацебо. Было установлено, что карведилол снижает печеночный венозный градиент давления (HVPG) больше, чем пропранолол; у пациентов, получающих карведилол, достигается HVPG < 12 мм рт.ст. или >, чем 20%-ное снижение по сравнению с исходными HVPG в большей пропорции, чем пропранолол (64% против 14%, p < 0,05). Тем не менее, карведилол также вызывал значительную артериальную гипотензию со средним снижением среднего артериального давления -17,2% против

– 3,4% в группе пропранолола [11]. Для последующего изучения, 51 пациент был рандомизирован на длительный прием карведилола или пропранолола. Как было показано, карведилол вызвает большее снижение HVPG, чем пропранолол у большей доли пациентов, достигших снижения HVPG > 20% или < 12 мм рт. Тем не менее, это исследование еще раз показало значительное снижение среднего артериального давления -11% в группе карведилола против – 5% в группе пропранолола. Пациенты, получающие карведилол, также имели значительное увеличение объема плазмы, массы тела и ухудшение уже существующего асцита.

Совсем недавно, Трипатхи и коллеги сравнили эффективность карведилола против лигирования варикозно расширенных вен в рандомизированном контролируемом исследовании у 152 пациентов со средними и крупными венами пищевода. Было установлено, что в группе карведилола имеются более низкие показатели первого эпизода варикозного кровотечения (10% против 23%) в группе лигирования варикозно расширенных вен, не было никаких существенных различий в общей смертности или смертности, связанной с кровотечением. В исследовании делается вывод, что карведилол является эффективным для первичной профилактики у пациентов высокого риска варикозного кровотечения [13-14]. Таким образом, в то время как первоначальные исследования пришли к выводу, что клиническое применение карведилола ограничивается его системным гипотензивным действием, более поздние исследования указывают на потенциальную пользу карведилола в первичной и вторичной профилактике варикозного кровотечения. Тем не менее, эти данные в настоящее время не дают требуемых результатов и заслуживает дополнительного изучения.

Также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что использование бета-блокаторов экономически обосновано [15-17] и целесообразно для предотвращения других осложнений цирроза печени, в том числе кровотечений при портальной гастропатии и развития спонтанного бактериального перитонита.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность бета-блокаторов, успех их применения ограничен потенциальными побочными эффектами и низкой приверженностью к лечению. Побочные эффекты привели к прекращению лечения примерно у 15% пациентов в различных испытаниях бета-блокаторов у больных с циррозом печени [5].

Бета-блокаторы могут привести как к сердечным, так и к несердечным побочным эффектам. Несмотря на центральную роль в лечении застойной сердечной недостаточности, бета-блокаторы также могут усугубить сердечную недостаточность или даже способствовать появлению сердечной недостаточности у пациентов с уже существующей сердечной дисфункцией и пограничной компенсацией, которые зависимы от симпатической нервной системы [18]. Бета-блокаторы также значительно снижают хронотропный эффект, ухудшают проводимость через атриовентрикулярный узел. Это может привести к симптоматической брадикардии или даже к высокому классу блокады сердца [19].

Резкая отмена бета-блокаторов может привести к серьезным последствиям и потенциальной смертности [20], в том числе к прогрессированию стенокардии, возникновению инфаркта миокарда и внезапной смерти, даже у пациентов, которые ранее не имели поражения коронарных артерий [21, 22]. Эти симптомы, предположительно, возникают из-за рикошета симпатической активности, в результате чего возникает гиперадренергическое состояние, которое, скорее всего, возникает у короткодействующих лекарственных препаратов, таких как пропранолол [23].

Большинство крупных несердечных неблагоприятных последствий бета-блокаторов возникает в результате действия неселективной блокады бета-адренорецепторов. Это может привести к повышенной сопротивляемости дыхательных путей у пациентов с бронхоспазмом, и поэтому следует избегать их назначения у пациентов с доказанными бронхоспастическими заболеваниями [24]. Неселективные бета-адреноблокаторы могут также вызвать обострение заболевания периферических артерий за счет уменьшения сердечного выброса и блокады бета-2-адренорецепторов скелетных вазодилятирующих мышц в результате местной сосудистой недостаточности. Первоначальные исследования пациентов с болезнью периферических артерий с пропранололом показали усиление хромоты, похолодание конечностей, отсутствие импульсов, цианоз и угрозу гангрены [25]. Наконец, частые побочные эффекты от бета-блокаторов также включают в себя депрессию, усталость и сексуальную дисфункцию [26]. Ранее предполагалось, что эти симптомы связаны с воздействием на центральную нервную систему первого поколения липофильных бета-блокаторов, такие как пропранолол, однако мета-анализ клинических испытаний не показал повышенного риска депрессии и лишь небольшое увеличение слабости и сексуальной дисфункции, без существенного различия по степени липофильности бета-блокатора [27].

Исследования бета-блокаторов в кардиологии показывают, что побочные эффекты уменьшаются при применении селективных бета-1 антагонистов. Тем не менее, селективные бета-1 антагонисты, такие как атенолол и метопролол, менее эффективны при портальной гипертензии и не рекомендуются для профилактики варикозного кровотечения.

Таким образом, учитывая положительные (Табл. 1) и нежелательные эффекты (таблица 2) применения неселективных бета-блокаторов у больных циррозом печени необходимо четко разграничить клинические «окна», когда польза их использования существенно превышает риск развития фатальных побочных эффектов.

Табл. 3

Схемы дозирования бета-блокаторов у больных с циррозом печени [54].

Автор, г.г., № ссылки	Тип исследования	Доза
Lebrec et al., 1981, [8]	Пропранолол vs плацебо для вторичной профилактики кровотечения	Пропранолол титровался для уменьшения ЧСС на 25%, доза составляла от 20-180 мг дважды в день
Pascal et al., 1987, [9]	Пропранолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Пропранолол титруют для уменьшения ЧСС на 20-25%, начальная доза 20 мг два раза в день, увеличивать по мере необходимости до максимальной дозы 160-320 мг пропранолола длительного действия один раз в день
Lebrec et al., 1988, [41]	Надолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Надолол титруют для уменьшения ЧСС на 25%, начальная доза 80-160 мг один раз в день
Ideo et al., 1988, [42]	Надолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Надолол применялся в дозе от 40-120 мг один раз в день
Итальянский мультицентровой проект, 1989, [43]	Пропранолол vs плацебо для первичной профилактики кровотечения	Пропранолол титруют для уменьшения ЧСС на 25%, доза составляет от 10 до 480 мг в день

Табл 4.

«Клиническое окно» применения бета-блокаторов при циррозе печени [54].

Клиническая ситуация	Рекомендации
Ранние стадии цирроза без крупных варикозов	Не показаны для лечения цирроза, однако могут применяться для параллельного контроля сердечно-сосудистых заболеваний
Компенсированный цирроз с крупным и средним варикозом	Назначаются для профилактики первого эпизода кровотечения. Особое внимание: профилактика системной гипотензии.
Декомпенсированный цирроз Первый эпизод кровотечения	Назначаются для предупреждения рецидива варикозного кровотечения. Особое внимание: профилактика системной гипотензии
Декомпенсированный цирроз Сепсис, гепаторенальный синдром	Отмена b-блокаторов
Терминальные стадии цирроза Рефрактерный асцит	Не показаны из-за уменьшения сердечного выброса и риска развития гипотензии и почечной недостаточности. Доза существующих бета-блокаторов должна снижаться до полной отмены. Рассмотрите альтернативное лечебное воздействие, такое как эндоскопическая перевязка. Рассмотрите возможность применения мидодрина для повышения артериального давления.
Другие клинические ситуации Пациенты с плохим комплаенсом	Не назначаются, риск превышает пользу
Пациенты с хорошим комплаенсом	Оттитруйте бета-блокаторы на основе серийных измерений артериального давления в течение долгого времени. Титруйте до снижения базовой частоты сердечных сокращений на 25% или 55 ударов/мин., если позволяет уровень кровяного давления и побочные эффекты.

У пациентов с ранней стадией цирроза неэффективность терапии бета-блокаторами можно отнести к более мягкому висцеральному и системному гипердинамическому кровообращению [28]. Это было предложено в большом многоцентровом клиническом исследовании Groszmann с коллегами в 2005 году, которое показало, что неселективный бета-блокатор тимолол неэффективен в предотвращении развития варикоза у неотобранных больных с циррозом и портальной гипертензией. В данном исследовании 213 пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией с подтвержденным измеренным печеночным венозным градиентом давления (HVPG) были рандомизированы в группы плацебо, или тимолола, цель: сокращение частоты сердечных сокращений на 25% или достижение ЧСС 55 ударов в минуту. При медиане последующего периода наблюдения 54,9 месяцев исследование не показало существенной разницы в развитии желудочно-кишечного кровотечения из варикозно расширенных вен. Однако исследование продемонстрировало статистически значимое увеличение числа неблагоприятных событий (48% в группе тимолола против 32% в группе плацебо), в которые вошли брадикардия, слабость, одышка, обморок, хромота и импотенция. Было отмечено, что непереносимость бета-блокаторов ограничила возможность для дальнейшего увеличения дозы Тимолола, так как пациенты неохотно терпели его побочные эффекты. В исследовании делается вывод, что использование бета-блокаторов не может быть широко рекомендовано из-за повышенного возникновения серьезных побочных эффектов.

В продвинутых стадиях цирроза печени происходит ряд изменений кровообращения, в том числе регуляции симпатической нервной системы [29,30] и системы ренин-ангиотензин-альдостерона [31,32,33]. Эти изменения кровообращения, наряду

с развитием задержки натрия и воды и образованием асцита направлены на поддержание адекватного сердечного выброса и перфузии органов. Они отражают адаптивный ответ на периферическое расширение кровеносных сосудов, гиповолемию и артериальную гипотензию, которые сопровождают продвинутый цирроз печени. Тем не менее, по мере развития цирроза печени, сердечно-сосудистая система постепенно теряет свою компенсаторную способность. Именно на этом этапе поддержание артериального давления и сердечного выброса имеет первостепенное значение в продлении общей выживаемости, что и есть доказательства того, что гемодинамические эффекты бета-блокаторов в снижении артериального давления и сердечного выброса могут фактически привести к снижению выживания в этой подгруппе пациентов.

Определение корреляции между уровнем кровяного давления и выживаемостью у больных с циррозом печени была предложена Llach и коллегами в 1988 году [34]. В своем анализе выживаемости 139 пациентов с циррозом печени и асцитом было установлено, что среднее артериальное давление является независимым предиктором выживания. Среднее артериальное давление 82 мм.рт.ст. было одной переменной, наиболее сильно коррелирующей с укорочением выживания; темпы вероятности выживания пациентов со средним артериальным давлением 82 мм.рт.ст. были приблизительно 20% на 24 месяца и 0% на 48 месяцев, по сравнению с приблизительно 70% в течение 24 нед. и 50% на 48 месяцев среди пациентов с средним артериальным давлением >82 мм.рт.ст. Как результат в исследовании делается вывод, что повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем у пациентов с циррозом печени с асцитом является гомеостатическим ответом для поддержания артериального давления близкого к нормальному диапазону, и что среднее артериальное давление, возможно, само по себе является отражением степени изменения чревного и портального кровообращения.

Проблемы и побочные эффекты применения бета-блокаторов наиболее выражены у пациентов на поздних стадиях цирроза и при рефрактерном асците. В 2010 году после почти 30-летнего использования пропранолола для профилактики рецидивирующих варикозных кровотечений, Lebrec с коллегами (Serste и др.) в проспективном обсервационном исследовании показали, что использование бета-блокаторов у больных с рефрактерным асцитом может быть связано с плохой выживаемостью, предполагая, что бета-блокаторы должны быть противопоказаны для этого подкласса пациентов. В их исследование было включено 151 пациент с циррозом и рефрактерным асцитом, которые все регулярно проходили большие по объему парацентезы и внутривенные введения альбумина. Общая средняя выживаемость была 10 месяцев, с 41% вероятностью выживаемости в течение 1 года. Тем не менее, медиана выживаемости была ниже у пациентов, получавших пропранолол (5 месяцев, с 19%-ной вероятностью выживания в 1 год), по сравнению с медианой выживаемости у пациентов, которые не получали пропранолол (20 месяцев, с 64% вероятностью выживания в 1 год) [35]. Такое уменьшение медианы выживаемости в четыре раза при приеме пропранолола у пациентов с рефрактерным асцитом было статистически значимым [35,36]. В своей статье о данном исследовании, Вонг и Салерно заявили, что, хотя были методологические проблемы по изучению, был поднят важный вопрос о безопасности пропранолола у пациентов с циррозом и рефрактерным асцитом [37].

Последующее перекрестное исследование Lebrec и коллег показали, что применение бета-блокаторов приводит к развитию дисфункции кровообращения, индуцированной парацентезом, что также подтверждает, что бета-блокаторы коррелируют с плохой выживаемостью в этой группе пациентов [38]. В этом исследовании с участием 10 пациентов, пациенты, получавшие пропранолол испытали значительное снижение среднего артериального давления без значительного изменения частоты сердечных сокращений после парацентеза с развитием дисфункции кровообращения, индуцированной парацентезом у восьми из десяти пациентов. После отмены бета-адреноблокаторов, пациенты испытывали значительное увеличение частоты сердечных сокращений без существенного изменения среднего артериального давления после парацентеза, с развитием индуцированной парацентезом дисфункции кровообращения у только одного из десяти пациентов. Исследование показало, что среди пациентов с циррозом и рефрактерным асцитом, применение бета-блокаторов может быть связано с повышением риска развития дисфункции кровообращения, индуцированной парацентезом, которые, хотя могут быть клинически немыми, но могут обуславливать укорочением продолжительности выживания [39].

Анализируя результаты клинических исследований по применению бета-блокаторов у больных с циррозом печени следует отметить, что в большинстве из них наличие рефрактерного асцита относилось к категории критериев исключения. Даже в первых исследованиях, которые продемонстрировали четкое и убедительное преимущество выживания пациентов с циррозом и варикозно расширенными венами пищевода, принимающих бета-блокаторы, пациенты с рефрактерным асцитом были исключены. Одним из специфических критериев включения в первоначальное исследовании по Lebrec в 1981 году было то, что «асцит отсутствовал или был легкий и транзиторный». В исследовании Pascal и коллег в 1987 году, были включены только пациенты имеющие балы по шкале Чайлд- Пью менее 14. В мета-анализе от Poynard и коллег в 1991 году из четырех испытаний бета-блокаторов в первичной профилактике кровотечения из варикозно

расширенных вен пищевода продвинутый цирроз и наличие асцита были независимо связаны со смертью в обоих группах пациентов, получавших и не получавших пропранолол [40]. Однако, пациенты с рефрактерным асцитом были снова исключены из любого из исследований, используемых в мета – анализе [40]. Конечно, необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью изучить эффекты бета-блокаторов в этой группе пациентов, однако, основываясь на имеющихся данных, вполне вероятно, что такие исследования покажут негативное влияние бета-блокаторов у пациентов с поздними стадиями цирроза и рефрактерным асцитом [41-43].

Одной из серьезных дополнительных проблем практического использования бета-блокаторов в лечении больных циррозом печени является титрование и подбор эффективной дозировки препарата. Нынешний режим дозирования пропранолола был создан несколькими ранними клиническими исследованиями неселективных бета-блокаторов (табл. 3), без научной обоснованности такого режима дозирования.

Первоначальное исследование Lebrec рекомендовало титрование дозы пропранолола до тех пор, пока частота сердечных сокращений не уменьшится приблизительно на 25% от исходного при дозах от 20 до 180 мг два раза в день. Последующие клинические исследования, оценивающие гемодинамические эффекты пропранолола, продолжали использовать этот режим дозирования [44-46]. Дополнительные исследования, касающиеся дозировки бета-блокаторов, с тех пор не подвергались научным исследованиям.

В ряде испытаний бета-блокаторов установлено, что уменьшение портального давления во время длительного лечения, если судить по уменьшению печеночной венозного градиента давления (HVPG) от <12 мм.рт.ст. или >20% от исходного уровня, было существенным предиктором клинической эффективности [47,48]. Исследования показали, что оценка гемодинамического ответа с использованием HVPG может быть лучшим предиктором клинической эффективности у пациентов, получавших бета-блокаторы [49,50]. Тем не менее, дозирование на основе HVPG проблематично, поскольку этот метод является инвазивным и не доступен в повседневной рутинной практике.

Рекомендации и выводы

Суммируя представленные результаты клинических исследований, применение бета-блокаторов при циррозе печени с потенциальной пользой возможна только в определенном «клиническом окне» (таблица 4). На ранних стадиях цирроза бета-блокаторы не оказывают никакого влияния на выживаемость, увеличивают неблагоприятные события и не предотвращают образование варикозных узлов. Соответственно на этом раннем этапе бета-блокаторы не рекомендуется в целях предотвращения желудочно-кишечного кровотечения, хотя они могут быть применятся для лечения сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как застойная сердечная недостаточность.

При увеличении портального давления активизируется симпатическая нервная система, развивается варикоз средних и крупных вен пищевода и повышается риск варикозного кровотечения и бактериальной транслокации из кишечника. На данном этапе начинает развиваться асцит. С точки зрения сердечно-сосудистой системы, системная гемодинамика относительно сохранена, кровяное давление и сердечный выброс поддерживают адекватное кровоснабжение органов-мишеней. В этой субкомпенсированной стадии цирроза, бета-блокаторы, как было показано в многочисленных исследованиях, будут иметь преимущество в выживаемости. Бета-блокаторы поэтому предназначены и рекомендуется для первичной и вторичной профилактики желудочно-кишечных кровотечений, хотя они должны быть незамедлительно отменены при сепсисе или гепаторенальном синдроме.

Однако, при прогрессировании цирроза нарушается сердечно-сосудистой резерв, симпатическая нервная система максимально стимулируется для поддержки сердечного выброса и перфузии органов-мишеней. В уже продвинутой стадии цирроза при развитии рефрактерного асцита, как предполагают доказательства, бета-блокаторы уменьшают выживаемость. Неспособность системы кровообращения увеличить сердечный выброс через бета-адренорецепторы в ситуациях повышенных физиологических процессов выражается в снижении среднего артериального давления и перфузии в жизненно важных органах, развитии азотемии и последующим повышенным риском развития гепаторенального синдрома и поражения органов-мишеней. На этом заключительном этапе декомпенсированного цирроза, бета-блокаторы не должны быть рекомендованы. Кроме того, бета-блокаторы следует постепенно отменять у тех пациентов, у которых развивается рефрактерный асцит, усугубление гипотензии или ухудшение азотемии [51,52,53]. Эндоскопическое лигирование варикозных вен можно считать в качестве альтернативы лечения, для предотвращения варикозного кровотечения. Одним из возможных вариантов у пациентов с терминальной стадией цирроза, который заслуживает дополнительного изучения, можно было бы рассмотреть одновременное использование неселективных бета-блокаторов для профилактики варикозного кровотечения и мидодрина для поддержания системной гемодинамики [54].

Остаются перспективными в изучении вопросы точных терапевтических параметров назначения бета-блокаторов у больных с циррозом печени, а также необходимы дополнительные исследования по оптимизации сроков и доз бета-блокаторов. Все большее количество доказательств поддержива-

ет ограниченное использование бета-блокаторов только в определенной подгруппе пациентов с циррозом печени.

Литература

1. Schrier RW. et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988; 8:1151–1157.

2. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. Gastroenterology 1995; 109:1917–1925.

3. Henriksen JH. et al. Reduced central blood volume in cirrhosis. Gastroenterology 1989; 97: 1506–1513.

4. Arroyo V, Gines P. Mechanism of sodium retention and ascites formation in cirrhosis. J Hepatol 1993;17: 24–28.

5. Garcia-Tsao G, Lim JK. Members of Veterans Affairs Hepatitis CRCP. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. Am J Gastroenterol 2009; 104:1802–1829.

6. Hillon P, Lebrec D, Munoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou JP. Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective betablocker on portal hypertension in patients with cirrhosis. Hepatology 1982; 2:528–531.

7. Westaby D, Melia WM, Macdougall BR, Hegarty JE, Gimson AE, Williams R. B1 selective adrenoreceptor blockade for the long term management of variceal bleeding. A prospective randomised trial to compare oral metoprolol with injection sclerotherapy in cirrhosis. Gut 1985; 26:421–425.

8. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. N Engl J Med 1981; 305:1371–1374.

9. Pascal JP, Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 1987; 317:856–861.

10. Forrest EH, Bouchier IA, Hayes PC. Acute haemodynamic changes after oral carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis. J Hepatol 1996; 25:909–915.

11. Banares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, Garcia-Pagan JC, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. Hepatology 1999; 30:79–83.

12. Banares R. et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. Hepatology 2002; 36:1367–1373.

13. Tripathi D. et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. Hepatology 2009; 50:825–833.

14. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. Hepatology 2010; 51:2214–2218.

15. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet 1990; 336:153–156.

16. Imperiale TF, Klein RW, Chalasani N. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. Hepatology 2007; 45:870–878.

17. Spiegel BM. et al. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: is it ever cost effective? Hepatology 2003; 37: 366–377.

18. Swedberg K. Beta-blockers in worsening heart failure: good or bad? Eur Heart J 2009; 30: 2177–2179.

19. Ko DT et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. Arch Intern Med 2004; 164: 1389–1394.

20. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. Am Heart J 1981; 102: 415–430.

21. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA 1990; 263: 1653–1657.

22. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. N Engl J Med 1975; 293:416–418.

23. Krukemyer JJ, Boudoulas H, Binkley PF, Lima JJ. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: influence of half-life differences. Am Heart J 1990; 120:572–579.

24. Skinner C, Gaddie J, Palmer KN. Comparison of effects of metoprolol and propranolol on asthmatic airway obstruction. Br Med J 1976; 1:504.

25. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Peripheral arterial insufficiency. A complication of beta-adrenergic blocking therapy. JAMA 1969;208: 2471–2472.

26. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis AW. Beta-blocker effects on sexual function in normal males. Arch Sex Behav 1988; 17:241–255.

27. Ko DT et al.. Betablocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288:351–357.

28. Groszmann RJ et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005;353: 2254–2261.

29. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med 1958; 24:358–367.

30. Willett I et al. Total and renal sympathetic nervous system activity in alcoholic cirrhosis. J Hepatol 1985; 1:639–648.

31. Rosoff Jr L, Williams J, Moult P, Williams H, Sherlock S. Renal hemodynamics and the renin–angiotensin system in cirrhosis: relationship to sodium retention. Dig Dis Sci 1979; 24:25–32.

32. Rosoff Jr L, Zia P, Reynolds T, Horton R. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1975; 69:698–705.

33. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut 2010; 59:105–110.

34. Llach J et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988; 94:482–487.

35. Serste T et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology 2010; 52:1017–1022.

36. Krag A et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. Gut 2012; 61:967–969.

37. Wong F, Salerno F. Beta-blockers in cirrhosis: friend and foe? Hepatology 2010; 52:811–813

38. Serste T. et al. Betablockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. J Hepatol 2011; 55:794–799.

39. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996; 111:1002–1010.

40. Poynard T et al. Betaadrenergic- antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. N Engl J Med 1991;324: 1532–1538.

41. Lebrec D. et al. Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. randomized trial. J Hepatol 1988; 7:118–125.

42. Ideo G. et al. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study. Hepatology 1988; 8:6–9.

43. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. Italian multicenter project for propranolol in prevention of bleeding. J Hepatol 1989; 9:75–83.

44. Bataille C. et al. Effects of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. Gastroenterology 1984; 86:129–133.

45. Lebrec D. et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. Hepatology 1982; 2:523–527.

46. Vorobioff J et al. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. Hepatology 1987; 7:648–653.

47. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. Hepatology 2003; 37:902–908.

48. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. N Engl J Med 2001; 345:647–655.

49. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology 2000; 32:930–934.

50. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1994; 21:792–796.

51. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010; 362:823–832.

52. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57:1651–1653.

53. Runyon BA. AASLD PRACTICE GUIDELINE management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. Hepatology 2013; P-930–934.

54. Phillip S. Ge, Bruce A. Runyon. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis J Hepatol 2014; 60: 643–653

В помощь практическому врачу

Контроль дислипидемии как важнейшая стратегия улучшения кардиоваскулярного прогноза. Европейские рекомендации 2016 г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

Control Dyslipidaemia, as an Important Strategy to Improve Cardiovascular Prognosis. European Recomendations 2016

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАО.У.В.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: дислипидемии, профилактика, лечение, сердечно-сосудистый риск

Резюме

Контроль дислипидемии как важнейшая стратегия улучшения кардиоваскулярного прогноза. Европейские рекомендации 2016 г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

В рекомендациях EAS/ESC 2016 по лечению дислипидемий отмечается, что большинство случаев кардиоваскулярных заболеваний являются потенциально предотвратимыми при условии модификации образа жизни и контроля основных факторов риска на популяционном и индивидуальном уровне. Коррекция дислипидемии рассматривается как одна из ведущих стратегий улучшения прогноза. Контроль уровня ХС ЛПНП является основной целью в ведении пациентов с дислипидемиями. Индивидуальный целевой уровень ХС ЛПНП определяется в зависимости от кардиоваскулярного риска, большинству пациентов рекомендуется снижение ХС ЛПНП на 50% и более. Статины сохраняют свои ключевые позиции и рассматриваются как препараты первой линии. При недостаточной эффективности максимально переносимых доз статинов к терапии рекомендуется

Крючкова Ольга Николаевна *– доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Ицкова Елена Анатольевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Лутай Юлия Александровна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Турна Эльвира Юсуфовна *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Костюкова Елена Андреевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

добавление ингибитора всасывания холестерина. Применение эзетимиба в комбинации со статинами обеспечивает не только дополнительное снижение ХС ЛПНП, но и дополнительное снижение сердечно-сосудистого риска. У пациентов высокого риска при неэффективности высоких доз статинов или комбинации с эзетимибом впервые рекомендуется рассмотреть использование нового класса липиднижающих препаратов – ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова: дислипидемии, профилактика, лечение, сердечно-сосудистый риск.

Abstract

Control Dyslipidaemia, as an Important Strategy to Improve Cardiovascular Prognosis. European Recomendations 2016

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova

The EAS/ESC 2016 guidelines for the treatment of dyslipidemia observed that most cases of cardiovascular disease are potentially preventable, provided lifestyle modification and control of major risk factors at the population and individual level. Correction of dyslipidemia is considered as one of the leading strategies to improve prognosis. Level control LDL is the primary goal in the management of patients with dyslipidemia. Individual target level of LDL cholesterol is determined according to the cardiovascular risk, the majority of patients are recommended to decrease LDL cholesterol by 50% or more. Statins retain their key positions and are regarded as first-line agents. In the case of insufficient effectiveness of the maximum tolerated dose of a statin is recommended the addition of a cholesterol absorption inhibitor. The use of ezetimibe in combination with statins not only provides additional reduction LDL cholesterol, but additional reduction of cardiovascular risk. In high-risk patients at an inefficiency high doses of statins or ezetimibe combination with the first time are encouraged to consider the use of a new class of lipid-lowering drugs – PCSK9 inhibitors.

Keywords: dyslipidemias, prevention, treatment, cardiovascular risk.

Европейский конгресс кардиологов 2016 г. принял ряд протоколов по ведению пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Одним из них стала обновленная версия рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий. Актуальность этой проблемы обусловлена высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, несмотря на достигнутое улучшение результатов лечения, ежегодно убивают более 4 миллионов жителей Европы. При этом, более 80% случаев кардиоваскулярных заболеваний являются потенциально предотвратимыми при условии модификации образа жизни и контроля основных факторов риска на популяционном и индивидуальном уровне. Коррекция дислипидемии рассматривается как одна из ведущих стратегий улучшения прогноза. Связь между уровнем липидов, особенно холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), и риском ССЗ совершенно однозначна, имеет сильный положительный характер. Наличие дислипидемии, возможно, является наиболее фундаментальным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска [1].

Контроль уровня ХС ЛПНП является основной целью в ведении пациентов с дислипидемиями. Индивидуальный целевой уровень ХС ЛПНП определяется в зависимости от кардиоваскулярного риска. Пациенты очень высокого риска требуют наиболее жесткого контроля уровня ХС ЛПНП. К этой категории отнесены:

- все больные ишемической болезнью сердца, подтвержденной инвазивными или неинвазивными исследованиями;
- пациенты, перенесшие артериореваскуляризационные процедуры, ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку мозга;
- пациенты с установленными атеросклеротическими поражениями периферических артерий, имеющие атеросклеротические бляшки в коронарных или сонных артериях;
- больные сахарным диабетом при наличии альбуминурии или больших факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия).

Очень высоким риск является также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м^2, и у лиц, имеющих расчетный 10-летний риск смерти от ССЗ 10% и более. При этом, оценка кардиоваскулярного риска с использованием шкалы SCORE необходима всем асимптомтым пациентам старше 40 лет, не имеющим установленных ССЗ, ХБП или сахарного диабета.

При определении у больного очень высокого сердечно-сосудистого риска ХС ЛПНП должен быть снижен менее 1,8 ммоль/л независимо от пола и возраста. Важна так же степень снижения ХС ЛПНП. Так, даже при исходно близком к целевому, уровне ХС ЛПНП (от 1,8 до 3,5 ммоль/л) – рекомендуется снижение этого показателя на 50% и более.

Для пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 2,6 ммоль/л или сни-

жение этого показателя не менее, чем на 50% (при исходном ХС ЛПНП 2,6 – 5,2 ммоль/л). К категории высокого риска отнесены остальные случаи сахарного диабета, ХБП со СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м^2, наличие значительно повышенного одного из факторов риска (холестерин ≥ 8,0 ммоль/л, АД ≥ 180/110 мм рт.ст.). Высоким риск является также у лиц, имеющих расчетный 10-летний риск смерти от ССЗ от 5 до 10%. Для пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 3,0 ммоль/л.

Эффективный контроль дислипидемии является одной из составляющих комплексной программы профилактики. Пациенту необходимо отказаться от курения, ежедневная физическая активность должна составлять не менее 30-60 минут. Конкретизированы рекомендации по предпочтительным продуктам питания и продуктам, которые должны применяться умеренно или крайне редко. Эксперты в новой версии рекомендаций в большей степени сконцентрировались не на ограничении жиров, а на выборе таких продуктов, как злаки, рыба, овощи, фрукты. Сформулированы рекомендации по целевым уровням индекса массы тела (20-25 кг/м^2), окружности талии (< 94 см для мужчин, 80 см для женщин), артериального давления (< 140/90 мм рт.ст.), триглицеридов (< 1,7 ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (≥1,0 ммоль/л для мужчин, 1,2 ммоль/л для женщин) и гликозилированного гемоглобина (< 7%).

Пациентам с гиперхолестеринемией рекомендуется назначить один из статинов и титровать его до максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (IA). В Европейских рекомендациях 2016 г. и у пациентов с гипертриглицеридемией статины звучат как препарат первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска (IIbB). В отличие от предыдущей версии рекомендаций, никотиновая кислота более не рассматривается как возможный резервный липидснижающий препарат.

Выбор статинов как стартовой терапии первой линии, обусловлен обширной доказательной базой и многолетним клиническим опытом, которые убедительно доказали возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также прогрессирования атеросклероза в различных категориях кардиоваскулярного риска [2, 3, 4].

Если целевой уровень ХС ЛПНП на монотерапии статином не удается достигнуть, рекомендуется прибегнуть к комбинированной терапии и добавить ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (IIaC). Этот же препарат рассматривается как альтернативный и при непереносимости статинов (IIaB). Применение эзетимиба в комбинации со статинами может обеспечить не только дополнительное снижение ХсЛПНП, но и повлиять на прогноз. Исследование IPROVE-IT впервые продемонстрировало возможность достоверного снижения комбинированной конечной точки (сердечно–сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация, мозговой инсульт) при добавлении к статину эзетимиба [5,6].

У пациентов высокого риска при неэффективности высоких доз статинов или комбинации с эзетимибом впервые рекомендуется рассмотреть использование нового класса липидснижающих препаратов – ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Это моноклональные антитела, подавляющие синтез белка PSCK9, обеспечивающего функцию ХС ЛПНП-распознающих рецепторов клеток. Проведенные исследования показали, что добавление ингибиторов PSCK9 к максимальным дозам статинов дополнительно снижает ХС ЛПНП до 60% [7,8]. Наиболее перспективной категорией пациентов для применения такой агрессивной липидснижающей терапии являются лица с семейной гиперхолестеринемией. Это генетически обусловленное тяжелое нарушение липидного обмена может быть заподозрено у взрослых с повышением уровня ХС ЛПНП более 5 ммоль/л, у детей – более 4 ммоль/л, при наличии сухожильных ксантом, при развитии ССЗ у мужчин в возрасте до 55 лет, женщин до 60 лет [1].

Пациентам с уровнем триглицеридов на фоне терапии статином более 2,3 ммоль/л рекомендуется рассмотреть комбинацию статина и фенофибрата (IIbC). Высокоочищенные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты обсуждаются в разделе рекомендаций по коррекции дислипидемии у больных сердечной недостаточностью (СН). У таких пациентов терапия статинами в настоящее время не имеет доказательств положительного влияния на прогноз. В связи с чем, использование статинов у больных СН не рекомендуется, но не является противопоказанным при других показаниях для их использования, например, при СН у больного, перенесшего ИМ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут быть рекомендованы в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии СН (IIbB). При этом подчеркивается, что терапия омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами в большей степени интересна своими нелипидными эффектами. Основанием для таких рекомендаций являются результаты исследования GISSI-HF [9].

Исследование GISSI-Prevenzione показало, что добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов после ИМ приводило к снижению смертности [10]. Но более поздние исследования, в которых большинство пациентов принимали статины, не подтвердили этого эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. В связи с чем, в разделе рекомендаций по коррекции дислипидемий у пациентов с ИМ терапия этими препаратами не рассматривается [11, 12]. Всем больным острым коронарным синдромом, независимо от исходных уровней липидов, рекомендовано как можно раньше назначать высокие дозы статинов и продолжать, при условии переносимости, в дальнейшем (IA). Под высокоинтенсивной терапией подразумевает-

ся применение аторвастатина в дозе 40-80 мг или розувастатина в дозе 20-40 мг. При недостаточной эффективности высоких доз статинов у больных, перенесших ИМ, рекомендуется добавить эзетимиб (IIaB). При недостаточной эффективности высоких доз статинов и/или эзетимиба у этих пациентов рекомендуется рассмотреть ингибиторы PCSK9 (IIbC).

В разделе коррекции дислипидемий у особых категорий пациентов обсуждаются подходы к лечению пожилых пациентов. Липиднижающая терапия у пожилых проводится по стандартным показаниям. Однако, учитывая частую коморбидную патологию и особенности фармакокинетики в пожилом и старческом возрасте, рекомендуется начало терапии с низких доз статинов и более тщательный контроль переносимости лечения (IIaC). В то же время, отмечается, что пожилым, не имеющим установленных ССЗ или факторов риска их развития, липиднижающая терапия не рекомендована (IIaB). Так же не рекомендуется липиднижающая терапия у больных аортальным стенозом при отсутствии других указаний для их использования.

Терапия статинами у пациентов очень высокого риска рекомендуется для первичной профилактики инсульта (IA). У пациентов с манифестирующими ССЗ терапия статинами так же эффективна для первичной профилактики инсульта (IA). Во вторичной профилактике инсульта высокоинтенсивная терапия статинами рекомендуется больным, перенесшим не кардиометаболический ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (IA).

Литература

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J, 2016, 37: 2999- 3058.

2. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: JUPITER trial. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5: 257-264. 3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 1711-1718.

3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA, 2004, 292: 1307-1316.

4. Cannon C. P., Giugliano R. P., Blazing M. A. et al.; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008; 156:826-832.

5. Califf R. M., Lokhnygina Y., Cannon C. P. et al. An update on the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am Heart J 2010; 159:705-709.

6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med, 2015, 372: 1489-1499.

7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med, 2015, 727: 1500-1509.

8. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231–1239.

9. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447–55.

10. Карпов Ю.А., Булкина О.С. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий – 2016 Липиднижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. Медицинский Совет. 2016;(17):18-23.

11. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2012, 308: 1024-1033.

Оригинальные исследования

Уровень цитокинов TNF-α и IL-4 у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

The cytokines TNF-α and IL-4 in patients with plaque-type psoriasis according to the clinical effectiveness of Saki lake peloids use

Kaud Diya

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия

Резюме

Уровень цитокинов TNF-α и IL-4 у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

У жителей Крымского региона, страдающих кожными формами псориаза, изучена динамика уровня цитокинов TNF-α и IL-4 в сыворотке крови в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера. Обследовано 89 больных (38 женщин и 51 мужчин) Крымского региона, страдающих бляшечным псориазом стационарно активной стадии, в возрасте от 26 до 62 лет, с давностью заболевания от 5 до 20 лет, проходивших санаторно-курортное лечение на базе Сакского центрального военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 27 до 60 лет, без сопутствующей острой патологии и кожных заболеваний. На основании клинико-морфологической картины у обследованных больных оценивали дерматологический статус с последующим расчетом индекса PASI.

Установлено, что достоверное снижение индекса PASI после 14-дневного курса лечение иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности (1-я группа больных) характеризуется статистически значимым снижением уровня провоспалительного цитокина TNF-α. У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), динамики уровня цитокина TNF-α не выявлено. Важным фактором формирования резистентности к пелоидотерапии у больных бляшечным псориазом стационарно активной стадией является более глубокий (в сравнении с больными 1-й группы) цитокиновый дисбаланс, характеризующийся повышением уровня TNF-α в системном кровотоке, а также отсутствие возрастания уровня лимфокина IL-4 в сыворотке крови.

***Кауд Дия** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинскоц академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, amirak@mail.ru*

Обсуждается целесообразность оценки цитокинового потенциала (включая уровень TNF-α и IL-4 в сыворотке крови) у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия.

Abstract

The cytokines TNF-α and IL-4 in patients with plaque-type psoriasis according to the clinical effectiveness of Saki lake peloids use

Kaud Diya

We studied the dynamics of the cytokines TNF-α and IL-4 in blood serum depending on the clinical efficiency of the use of peloids Saki lake in the inhabitants of the Crimean region with skin psoriasis. The study included 89 patients (38 women and 51 men) from the Crimean region suffering from plaque psoriasis by the stationary active phase, ranging in age from 26 to 62 years, with disease duration from 5 to 20 years, who had a Spa treatment on the basis of the Saki Central military clinical sanatorium named after N.I. Pirogov. The control group consisted 20 practically healthy individuals (9 women and 11 men) aged 27 to 60 years, without concomitant acute disease and skin diseases. It was evaluated dermatological status and then calculate the index PASI on the basis of clinical and morphological patterns in the examined patients.

It is established that a significant decrease in PASI scores after a 14-day course of treatment by medium silt-sulphide mud in the form of applications on the trunk and limbs (the 1st group of patients) are characterized by statistically significant decrease of the level of the proinflammatory cytokine TNF-α. Psoriasis patients who have significant changes in PASI scores under the influence of the course of treatment is silt mud is not marked (the 2nd group of patients), the dynamics of the level of the cytokine TNF-α was not detected. An important factor in the formation of resistance to pelotherapy in patients with plaque-type psoriasis of active stationary phase is more profound (in comparison with patients of the 1st group) cytokine imbalance characterized by increased of the levels of TNF-α in the systemic circulation, and the lack of increasing of the level of the lymphokine IL-4 in serum. The feasibility assessment of the potential cytokine (including TNF-α and IL-4 in serum) in patients with psoriasis in the selection of patients for sanatorium treatment is discussed.

Keywords: cytokines, psoriasis, pelotherapy.

Известно, что псориаз – хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, заболеваемость которым в Европе варьирует от 0,6 до 6,5%, составляя, в среднем, 2-3%, в США – около 3% [7, 9].

Иммунопатологические процессы при псориазе опосредуются, главным образом, активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками, которые выделяют различные хемокины и цитокины, включающие TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 и другие факторы [6]. Расшифровка многих звеньев патогенеза псориаза позволила внести коррективы в протоколы лечения заболевания, включая применение болезнь-модифицирующих препаратов, в том числе, биологических модификаторов иммунного ответа – антивоспалительных цитокинов, моноклональных антител, антагонистов рецепторов, растворимых рецепторов [6, 11]. Вместе с тем, многие исследователи подчеркивают необходимость продолжения научного поиска путей повышения эффективности лечения псориаза, особенно при таких торпидно протекающих формах, как псориатическая эритродермия и артропатический псориаз [3,6].

В Крыму на протяжении более ста лет в комплексной терапии псориаза существенное место занимают курортные лечебные факторы, включающие использование пелоидов и рапы рассольных водоемов [1, 3, 4]. Нужно подчеркнуть, что среди 26 месторождений лечебной грязи и высокоминерализированных водоемов, расположенных в Крыму, Сакское озеро является самым известным действующим месторождением иловых, сульфидных, соленасыщенных пелоидов и рапы. При этом, Сакское озеро является единственным грязевым и рассольным водоемом Крыма, где функционирует постоянный мониторинг качества природных, лечебных ресурсов со стороны Сакской гидрогеологической режимно-эксплуатационной станции [2]. По химическому составу и содержанию биологически активных компонентов грязь и рапа озера Саки являются эталоном в своем типе и не имеют аналогов, что обусловливает их высокие лечебные свойства [5]. Химический состав пелоидов Сакского озера (мг на 100 г грязи): насыщенные жирные кислоты – 203, ненасыщенные жирные кислоты – 1050, стероиды – 148, фосфолипиды – 176, витамины – 6,84, аминокислоты – 6,2, сульфиды – 0,50, сероводород – 20, йод – 0,06, карбонаты кальция – 22,65, минералы – 200 г/л, pH – 7,39. В результате многочисленных исследований доказано, что по содержанию органических веществ, ряда микроэлементов и pH среды Сакские пелоиды во много раз превосходят зарубежные аналоги, в том числе, Мертвого моря [1, 7].

У многих больных псориазом эти факторы оказывают быстрый и выраженный лечебно-реабили-

тационный эффект, что способствует сокращению приема фармакологических препаратов и уменьшает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [1, 4]. С другой стороны, клинический опыт свидетельствует, что у определенного числа больных псориазом использование пелоидов и рапы не приводит к клинически значимому улучшению, а в редких случаях – и к обострению заболевания.

Цель работы

Цель работы явилось изучение эффективности использования высокоминерализированных иловых сульфидных пелоидов Сакского озера для лечения больных бляшечным псориазом в стационарно активной стадии с учетом цитокинового потенциала.

Материал и методы

Обследовано 89 больных (38 женщин и 51 мужчин) Крымского региона, страдающих бляшечным псориазом стационарно активной стадии, в возрасте от 26 до 62 лет, с давностью заболевания от 5 до 20 лет, проходивших санаторно-курортное лечение на базе Сакского центрального военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 27 до 60 лет, без сопутствующей острой патологии и кожных заболеваний. На основании клинико-морфологической картины у обследованных больных оценивали дерматологический статус с последующим расчетом индекса PASI (Psoriases Area and Severity Index). У данных больных был выявлен распространенный кожный процесс, который характеризовался наличием папул и крупных инфильтрированных, сливных бляшек, с мелко и крупнопластинчатым шелушением, от яркого до сине-багрового цвета, диссеминирующих на кожу туловища и конечностей.

Все больные, поступившие на санаторно-курортное лечение, получали лечение иловыми среднесульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности, исключая левую, переднюю половину грудной клетки, при температуре 38-40°С, с экспозицией 15-20 минут, через день, получая на курс 14 процедур с расходом грязи 70-80 кг. Лечение грязью сочетали с купанием в море и озере в весенне-летний период. Применение локальных и системных стероидов было исключено, некоторые больные продолжали использовать индифферентные и редуцирующие мази.

С учетом динамики клинико-морфологических показателей (по индексу PASI) по завершении лечения все больные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 73 больных с позитивной клинической динамикой (достоверное снижение индекса PASI), 2-ю – 16 больных, у которых позитивная клиническая динамика отсутствовала (существенная динамика индекса PASI не выявлена).

Перед началом санаторно-курортного лечения и после его окончания у всех больных псориазом оценивали уровень TNF-α и IL-4 в сыворотке крови с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли фотометрически.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования динамики индекса PASI у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 1.

Установлено, что у больных 1-й группы (клиническое улучшение) индекс PASI до и после лечения составляет, соответственно, $15,4 \pm 1,1$ и $6,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), у больных 2-й группы – $15,6 \pm 1,8$ и $14,8 \pm 1,9$, соответственно ($p > 0,5$).

Результаты исследования динамики уровня цитокинов TNF-α и IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 2.

Анализ содержания TNF-α в периферической крови у больных псориазом выявил его статистически значимое повышение во всех изучаемых группах. Обращает на себя внимание, что у больных 2-й группы исследованный показатель как до лечения, так и после лечения достоверно выше в сравнении с больными 1-й группы (на 39,7%, $p_2 < 0,01$ и на 61,0%, соответственно, $p_2 < 0,001$). Таким образом, результаты наших исследований позволяют утверждать, что отсутствие клинического улучшения под влиянием пелоидотерапии у больных псориазом ассоциировано с исходным (до начала лечения) повышенным уровнем провоспалительного цитокина TNF-α.

Роль TNF-α в воспалительных процессах при псориазе столь значима, что в настоящее время для лечения псориаза применяют ряд ингибиторов TNF-α [11]. В этой связи особую значимость приобретают выявленные нами научные факты, свидетельствующие, что если у больных 1-й группы под влиянием лечения уровень цитокина TNF-α снижается на 18,4% ($p_1 < 0,05$), то у больных 2-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием высокоминерализированных иловых сульфидных пелоидов Сакского озера не выявлено.

Анализ цифрового материала, документирующего динамику уровня еще одного цитокина – лимфокина IL-4 – в сыворотке крови у больных псориазом (табл. 2) свидетельствует, что исследованный показатель у больных 1-й группы при поступлении в санаторий повышен на 18,5% ($p < 0,05$), а у больных 2-й группы не выходит за пределы его физиологических колебаний. Динамики уровня лимфокина IL-4 под влиянием пелоидотерапии у больных как 1-й, так и 2-й групп не выявлено.

Известно, что IL-4 имеет широкий спектр действия на Т- и В-клетки. Источником IL-4, помимо

Т-лимфоцитов, могут выступать и стимулированные кератиноциты [12]. Лимфокин осуществляет свою биологическую активность через высокоаффинные рецепторы, присутствующие на Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, макрофагах, стволовых клетках, фибробластах, эпителиальных клетках и клетках Лангерганса [8]. Помимо того, что IL-4 является В-клеточным специфическим ростовым фактором, он увеличивает экспрессию молекул адгезии и низкоаффинных рецепторов для IgE и является стимулятором для секреции IgG и IgE В-клетками [13]. IL-4 влияет на фибробласты кожи человека и влияет на кинетику воспалительной реакции, способствуя активации Т-клеток [10, 13].

Учитывая преимущественное антивоспалительное действие IL-4, можно предположить, что повышение уровня лимфокина у больных 1-й группы носит компенсаторный характер, имеющий саногенетическую направленность. У больных же псориазом 2-й группы дефицит лимфокина IL-4 можно расценить как звено патогенеза воспалительного процесса, способствующего хронизации псориаза и, возможно, участвующий в формировании резистентности к санаторно-курортному лечению.

Таким образом, нами установлено, что достоверное снижение индекса PASI после 14-дневного курса лечение иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности (1-я группа больных) сопровождается статистически значимым снижением уровня TNF-α. У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), выявлено исходное (при поступлении) повышение уровня TNF-α в системном кровотоке (лабораторный признак псориаза в острой фазе).

Выводы

• У больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии динамика клинико-морфологических показателей (по индексу PASI) под влиянием 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций характеризуется статистически значимым снижением уровня TNF-α (больные 1-й группы).

• У больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций не отмечено (2-я группа больных), выявлено исходное (при поступлении) повышение уровня TNF-α (в сравнении с больными 1-й группы) в системном кровотоке (лабораторный признак острой фазы заболевания).

• Важным фактором формирования резистентности к пелоидотерапии у больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии является более глубокий (в сравнении с больными 1-й группы) цитокиновый дисбаланс, характеризующийся повышением уровня TNF-α в системном кровотоке, а также отсутствием возрастания уровня лимфокина IL-4 в сыворотке крови.

• Оценка цитокинового потенциала (включая уровень TNF-α и IL-4 в сыворотке крови) у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения может быть полезна при прогнозировании эффективности пелоидотерапии.

Литература

1. *Андрашко Ю.В. Терапевтическая и липидонормализующее действие курортных факторов Солотвино при псориазе: автреф. дис... д-ра мед. наук / Ю.В. Андрашко. – К., 2003. – 45 с.*

2. *Вериго А. История Сакского озера и Сакского курорта / А. Вериго. – К., 2010. – 26 с.*

3. *Гусаров П.П. Сравнение поступления сероводорода и гидросульфида иона через кожу в организм из сероводородных ванн / П.П. Гусаров // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2000. – №6. – С.27-31.*

4. *Дацковский Я.С. Лечение псориаза концентрированным бромйодным рассолом: автореф. дис… канд. мед. наук / Я.С. Дацковский. – К., 2005. – 37 с.*

5. *Загайко А.Н. Сравнительная характеристика грязей Мертвого моря и озера Саки / А.Н. Загайко, Н.В. Шишкина. – Харьков, 2003. – 30 с.*

6. *Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии /А.А. Кубанова, Дж. Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35-47.*

7. *Пинсон П.Я., Верхогляд П.В. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция с помощью фототерапии 308 нм эксимерным лазером XTRAC // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007, №3. – С. 49-57.*

8. *Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Циток. восп. – 2004. – Т. 3, №2. – P.16-21.*

9. *Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // J. Autoimmun. – 2010, № 34 (3). – P. 314-321.*

10. *Coondoo A. Cytokines in dermatology – a basic overview // Indian J. Dermatol. – 2011, № 56(4). – P.368–374.*

11. *Cordoro K.M., Feldman S.R. TNFa inhibitors in dermatology // Skin Therapy Letter. – 2007, №12. – P.4–6.*

12. *Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011, №127(6). – P.1420-1432.*

13. *Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives" / I.G. Luzina, A.D. Keegan, N.M. Heller et al. // J. Leukoc. Biol. – 2012, № 92(4). – P.753–764.*

Оригинальные исследования

Формирование управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки

В.И. Колесник, И.Л. Кляритская

The Formation of Administrative Competences of Future Health Care Institutions' Directors in The Process of Professional Training

V.I. Kolesnik, I.L. Kliaritskaia

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАО.У.В.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь

Ключевые слова: управленческие компетенции, руководитель учреждения, профессиональная подготовка, личностно-ориентированное образование, управленческая деятельность

Резюме

Формирование управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки

В.И. Колесник, И.Л. Кляритская

Целью исследования является научно-теоретическое и практическое обоснование формирования управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки.

В ходе выполнения исследования научно обоснована необходимость перехода от управления по интуиции к научному управлению, которое становится мощным рычагом в развитии всех сфер общества. Установлено, что в настоящее время недостаточно изучена проблема уровня управленческо-врачебной подготовки в отечественном опыте функционирования отрасли здравоохранения. Доказана зависимость правильности формирования профессиональных компетенций, уровня подготовки будущего руководителя для медицины и успешности выполнения социального заказа государства. Профессиональное становление руководителя является центральным компонентом личностно-ориентированного профессионального образования.

Выводы. К базовым компетенциям целесообразно отнести такие, которыми, во-первых, должен обладать каждый член общества и которые, во-вторых, можно было бы применять в различных ситуациях. Первой производной от термина «компетенции» выступают «базовые компетенции», а второй производной являются «профессиональные компетенции», которые рассматриваются как

Колесник Валентина Илиодоровна *– доктор экономических наук, профессор кафедры государственного управления в сфере охраны здоровья Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kafedra.gosupr@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Кляритская Ирина Львовна *– доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

составляющие профессионализма. Формирование управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки рассматриваем не как традиционную форму обучения, а как личностное развитие.

Ключевые слова: управленческие компетенции, руководитель учреждения, профессиональная подготовка, личностно-ориентированное образование, управленческая деятельность

Abstract

The Formation of Administrative Competences of Future Health Care Institutions' Directors in The Process of Professional Training

V.I. Kolesnik, I.L. Kliaritskaia,

The purpose of the research is the scientific-theoretical and practical ground of the formation of administrative competences of future health care institutions' directors in the process of professional training.

As a part of the study it was scientifically grounded that it is necessary to change from the intuitional management to scientific management, which becomes a powerful instrument in the development of all spheres of the society. It was stated that at the present time the problem of the level of administrative-medical preparation in local experience of functioning of health care service isn't studied enough. The dependence of the correctness of the formation of professional competences, the level of the future director's preparation for medicine and the success of the accomplishment of social services commissioning were proved. The professional formation of the director is the central element of the person-centered professional education.

Summary. It is necessary to rank to the basic competences such competences which, at first, should be possessed by each member of the society, and second, which could be used in different situations. The first derivate from the term "competences" is "basic competences" and the second derivate is "professional competences" which are considered as part of professionalism.

The formation of administrative competences of future health care institutions' directors in the process of professional training is considered not as a traditional form of education, but as a personal development.

Key words: administrative competences, institution director, professional education, person-centered education, management activity.

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что в настоящее время качественное образование руководителей медицинских организаций является основным индикатором и инструментом достижения социального и экономического роста. В условиях прогрессивных изменений в обществе коренным образом меняется значимость образования, расширяется представление о содержании и роли управленческой деятельности руководителя лечебного учреждения. Также актуальность приобретает проблема профессиональной (управленческой) компетентности, специфика которой отражена в нормативных требованиях к личности руководителя лечебного учреждения и его управленческой деятельности как управленца-профессионала. А это свидетельствует о том, что выдвигаются новые требования к профессиональным и личностным качествам будущего руководителя, его готовности быть формальным и неформальным лидером возглавляемого им коллектива.

Важнейшими ценностями современного информационного общества, основанного на знаниях, становятся обучение и компетенции людей [1]. Проблема профессиональной компетентности работников привлекает внимание многих ученых, ведь она связана с большими качественными изменениями и широкомасштабными инновациями. На сегодня недостаточно изучена проблема уровня управленческо-врачебной подготовки в отечественном опыте функционирования отрасли здравоохранения. Анализ теорий управления с целью определения роли и места, отводимых в них управлению карьерой руководителя, показывает, что достаточно глубоко этот вопрос разработан в отраслях экономики, менеджмента, социологии, психологии, в литературе по управлению персоналом [2-5].

Ряд исследователей занимаются изучением и выявлением потенциала способностей руководителей учреждений здравоохранения. В их трудах отмечается, что компетентность появляется вследствие осведомленности о определенной системе фактов, которая предусматривает вербальное и невербальное постижения факта, предмета. Профессиональную компетентность исследовали такие ученые как В. Сластенин, В. Петрук, И. Назарова А. Асмолов и др.

В ходе опережающего, ускоренного, инновационного развития образования и науки, учебные заведения медицинского профиля РФ, которые готовят будущие кадры, на сегодня не могут оставаться в стороне, а потому требуют обеспечения условий для самоутверждения, развития и самореализации личности на протяжении всей его профессиональной деятельности. Новейшие изменения и технологии для будущих специалистов требуют не только образованности, поиска, активности, но и ответственности, самостоятельности, уверенности,

умения жить и работать в новых условиях, быть социально ориентированными. Именно от сформированности профессиональных компетенций, уровня подготовки будущего руководителя для медицины зависит успешное выполнение социального заказа государства. Профессиональное становление руководителя является центральным компонентом личностно-ориентированного профессионального образования [6-9].

Актуальность и недостаточная изученность очерченной проблемы обусловили выбор направления исследования, целью которого является научно-теоретическое и практическое обоснование формирования управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки.

Главной характеристикой XXI века на современном этапе общественного развития становится определение мировым сообществом гуманистической направленности общества, его интеграция и развитие, переход от управления по интуиции к научному управлению, которое стало мощным рычагом в развитии всех сфер общества. Ведь развитие современного общества опирается на образование, которое считается основой прогресса человечества. А это способствует выдвижению принципиально новых требований ко всем ее структурам, в частности к руководителю медицинской организации.

Центральной фигурой управления лечебного учреждения является руководитель с его правом принимать то или иное управленческое решение. Как известно, сущность работы руководителя состоит в преобразовании внешних задач больничного заведения во внутреннюю цель, а затем преобразование этой цели во внешние задачи для сотрудников лечебного учреждения. Конкурентоспособность медицинской организации на рынке медицинских услуг и качество их представления зависит именно от руководителя и его профессиональной компетентности [10-11].

На современном этапе развития общества существует объективная потребность в содействии личностному развитию руководителей лечебно-профилактических заведений, их личностных и профессиональных качеств как непременном условии их профессионального совершенствования, определение ведущих социально-психологических механизмов и условий, инициирующих личностное развитие управленцев на разных этапах их профессиональной деятельности.

Социально-экономические условия развития государства выдвигают новые требования к уровню профессиональной квалификации, компетентности и управленческой культуры руководящих кадров. Возникает острая необходимость сформулировать стратегические задачи для формирования высокого квалификационного мастерства руководителей на государственном уровне, с целью обеспечения профессиональной самореализации личности. Определены основные пути направления реформирования профессионального образования: такие, как разработка «профессиограмм» для различных групп профессий на уровне достижений научно-технического прогресса и составления соответствующих квалификационных характеристик.

Управленческая деятельность представляется как средство воздействия на субъект лечебно-профилактического процесса с целью сохранения специфики учреждения, его развития и усовершенствования. Поддержку режима функционирования и сохранения соответствующей структуры медицинской организации, реализацию государственных и региональных программ развития системы здравоохранения обеспечивает квалифицированная реализация управленческих функций [10].

В современной отечественной науке профессиональная компетентность врача- управленца определяется как сложная многоуровневая устойчивая структура психических черт, которая формируется в результате интеграции опыта, теоретических знаний, практических умений, значимых для руководителя; интегративное качество руководителя, который проявляет готовность к эффективной профессиональной деятельности.

Форма исполнения руководителем своей профессиональной деятельности, обусловлена глубокими знаниями ими свойств предметов (человек, коллектив, группа), изменяющимся свободным владением содержанием своего труда (виды деятельности и действия, профессионально педагогические функции, с помощью которых эти функции реализуются), а также соответствием этой работы профессионально важным качествам самого человека. Подчеркнем, что большинство ученых рассматривают «компетентность» как оценочную категорию, которая характеризует человека как субъекта деятельности, его способность к успешному выполнению своих задач и полномочий. Компетенция определялась как общая способность, основанная на опыте, знаниях, ценностях, способностях, приобретенных в процессе обучения.

Итак, понятие компетентности не сводится только к знаниям и навыкам, а относится к сфере сложных умений и качеств личности. При рассмотрении профессиональных компетенций именно как способности специалиста соответствующей квалификации и профиля к осуществлению конкретного вида деятельности, основанной на определенном объеме знаний, умений и навыков и очерчена кругом его функциональных обязанностей, становится очевидным, что эта категория существенно отличается своей спецификой от традиционных стандартов образования.

Ученые отмечают, что особого внимания в процессе развития способности личности к будущей профессиональной деятельности требует формирование базовых профессиональных компетенций в процессе изучения фундаментальных дисциплин. Эти компетенции по своей сути являются основой профессии (профессиональные), центральными и

базообразующими, в структуре которых, согласно классификации, определяются специальные.

Итак, мы можем сказать, что построение организации лечебного процесса в медицинской организации зависит от компетенции руководителя. Понятие компетенция (от лат. Competentia) – это соответствие и общее достижение, совокупность полномочий (прав, обязанностей) руководителя, которые определены не только нормами права, но и нормами морали. Управленческая компетентность включает составляющие элементы, которые являются взаимозависимыми, неотъемлемыми, и которые усиливают существование друг друга.

Таким образом, на сегодня важнейшей задачей подготовки специалистов по управлению в сфере здравоохранения является ее переориентация на определение компетенций, обеспечивающих качество образования будущих руководителей здравоохранения, адекватную требованиям времени.

Проанализировав работы ученых, мы пришли к выводу, что теория и практика демонстрирует множество вариантов классификаций компетенций. Ключевые компетенции рассматриваются как основной образовательный результат и трактуются как межотраслевые и межкультурные знания, умения, способности, которые необходимы для адаптации и продуктивной деятельности в различных профессиональных сообществах.

К ключевым компетенциям специалиста можно отнести являющиеся универсальными для социальной адаптации личности, ее свободной ориентации в современном информационном и культурном пространствах, развития ее творческого потенциала. Именно эти компетенции следует считать общезначимыми в едином образовательном пространстве, а, следовательно, такими, которые будут способствовать свободному доступу к общеевропейским образовательных возможностей и услуг. Все ключевые компетенции направлены на совершенствование качества обучения.

Выводы

Итак, базовыми компетенциями можно назвать такие, которыми, во-первых, должен обладать каждый член общества и которые, во-вторых, можно было бы применять в различных ситуациях. Первой производной от термина «компетенции» выступают «базовые компетенции», а второй производной является «профессиональные компетенции», которые рассматриваются как составляющие профессионализма.

Таким образом, формирование управленческих компетенций будущих руководителей учреждений здравоохранения в процессе профессиональной подготовки рассматриваем не как традиционную форму обучения, а как личностное развитие. Современное состояние развития общества требует от науки решения сложных задач, направленных на разработку средств, способствующих развитию будущих профессионалов.

Литература

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ).

2. Федеральный закон от 29.12.2012 N 273-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об образовании в Российской Федерации».

3. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

4. Указ Президента РФ от 7.05.2012 N 599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки».

5. Указ Президента РФ от 7.05.2012 N 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения».

6. Указ Президента РФ от 7.05.2012 N 601 «Об основных направлениях совершенствования системы государственного управления

7. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года».

8. Доклад Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой на заседании итоговой Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства в 2016 году и задачах на 2017 год» // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru

9. Богдан Н. Н. Модель управленческих компетенций руководителя / Н. Н. Богдан // Современные кадровые технологии в системе государственного и муниципального управления Сибирского федерального округа: сб. «Научные записки СибАГС». — 2008. — № 2. — С. 23-30.

10. Зимина Э. В. Руководящие кадры в медицине / Э. В. Зимина, Н. Б. Найговзина // Вестн. Росздравнадзора. — 2010. — № 1. — С. 52-57.

11. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. — Режим доступа: http://www.who.int/publications/list/hrh_9789244547311/ru/index.html.

Оригинальные исследования

Проблемы фармакотерапии пожилых пациентов в многопрофильном стационаре

Н.М. Краснова, В.Н. Ядрихинская, Т.Н. Александрова

Problems of pharmacotherapy of elderly patients in multidisciplinary hospital

N.M. Krasnova, V.N. Yadrikhinskaya, T.N. Aleksandrova

ФГАО.У.В.О. «Северо-восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск

Ключевые слова: пожилые пациенты, полипрагмазия, межлекарственные взаимодействия, критерии STOPP/START

Резюме

Проблемы фармакотерапии пожилых пациентов в многопрофильном стационаре

Н.М. Краснова, В.Н. Ядрихинская, Т.Н. Александрова

Цель работы: оценить частоту полипрагмазии, потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и назначения потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы: В ретроспективный анализ включены 60 медицинских карт. Листы назначений были проверены на предмет полипрагмазии, потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств согласно критериям «STOPP/START»

Результаты: Полипрагмазия регистрировалась в 66,7% (40/60) случаев, среднее количество лекарственных средств, назначенное одному пациенту составило 6,7 ± 2,7. Потенциально опасные межлекарственные взаимодействия выявлены у 46,7% пациентов (28/60). Наиболее часто назначались комбинации прямых антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными препаратами (48,5%) и низкомолекулярных гепаринов с нестероидными противовоспалительными препаратами (30,3%). На основании критериев «STOPP/START» установлено, что 66,7% (40/60) пожилым пациентам назначали лекарственные средства, применения которых следует избегать у этой группы людей при определенных заболеваниях и клинических состояниях. В настоящее время своевременный аудит межлекарственных взаимодействий и «STOPP/START» критерии помогут оптимизировать лекарственную терапию пожилых пациентов и снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций. Фармакотерапия пожилым пациента должна проводиться с учетом возрастных изменений органов и систем, сопутствующих клинических состояний и возможных межлекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: пожилые пациенты, полипрагмазия, межлекарственные взаимодействия, критерии STOPP/START

Краснова Наталия Михайловна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского 27, e-mail: krasnova14@mail.ru*
Ядрихинская Вера Николаевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского 27, e-mail: yadrvera@mail.ru*
Александрова Туйара Никоновна *– врач-интерн кафедры «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного образования врачей медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского 27, e-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru*

Abstract

Problems of pharmacotherapy of elderly patients in multidisciplinary hospital

N.M. Krasnova, V.N. Yadrikhinskaya, T.N. Aleksandrova

The purpose of the work: evaluation of the frequency of polypragmasy, potentially dangerous (major) drug interactions and of prescribing potentially inappropriate medications in patients older 65 years old in multidisciplinary hospital.

Materials and methods: Retrospective review included 60 medical records. Medication lists were analyzed to detect polypragmasy, potentially dangerous drug interactions and prescription of potentially inappropriate medication according to «STOPP/START» criteria».

Results: Polypragmasy has been registered in 66.7% of cases; patients have been prescribed on average 6.7 ± 2.7 medication. Potentially dangerous drug interactions were identified in 46.7% of patients. Combinations of direct anticoagulants with non-steroidal anti-inflammatory drugs (48.5%) and low-molecular-weight heparins with non-steroidal anti-inflammatory drugs (30.3%) were most often prescribed. Based on the «STOPP/START» criteria, 66.7% (40/60) of elderly patients have been prescribed potentially inappropriate medications which should be avoided in this group of patient with certain diseases and clinical conditions. Monitoring of drug interactions and use of «STOPP/START» criteria may help to improve pharmacotherapy of elderly and decrease the risk of adverse drug reactions. Pharmacotherapy of elderly patients should be carried out accurately taking into account age-related physiological changes, comorbid conditions and potential drug interactions.

Key words: elderly patients, polypharmacy, inter-drug interactions, criteria STOPP / START

Бурное развитие фармакологии и модернизация фармакотерапии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарственных средств (ЛС) не только значительно расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда здоровью пациентов [2]. В Российской Федерации нежелательные лекарственные реакции (НЛР) возникают в 17-30% случаев, примерно у 3-14% пациентов из-за НЛР удлиняется срок госпитализации, а в некоторых случаях они являются причиной смерти [4].

Пациенты пожилого и старческого возраста одновременно получают до 7,7 ЛС одновременно, большая часть которых выписываются «по жизненным показаниям». Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота НЛР у госпитализированных пациентов старше трудоспособного возраста значительно выше, чем у пациентов моложе 30 лет. При этом наиболее значимым фактором риска развития НЛР является количество принимаемых ЛС: при использовании 5 и менее ЛС частота НЛР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается — до 25% [6,7]. Необоснованная полипрагмазия может приводить к серьезным осложнениям лекарственной терапии, в том числе вследствие опасных межлекарственных взаимодействий [5].

Клиническая картина и механизм межлекарственных взаимодействий хорошо описаны в инструкциях по применению ЛС, интернет-ресурсах, справочниках, поэтому подавляющее большинство межлекарственных взаимодействий являются потенциально предотвратимыми. К сожалению, несмотря на это, более половины всех случаев НЛР обусловлена взаимодействием ЛС [7]. Хотя потенциально опасные межлекарственные взаимодействия не всегда приводят к развитию серьезных НЛР, своевременное обнаружение данных комбинаций может способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Для оптимизации фармакотерапии пожилых в настоящее время широко используются критерии «STOPP/START» [10], целью которых является раннее выявление потенциально не рекомендованных ЛС, применения которых следует избегать у этих пациентов. Клинические исследования показали, что при использовании критериев STOPP/START у пожилых пациентов в первые 72 часа госпитализации риск развития НЛР снижается на 9,3%, а эффект повышения качества фармакотерапии сохраняется 6 месяцев [8, 9, 10].

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка частоты полипрагмазии, потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и назначения потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях многопрофильного стационара.

Материалы и методы

В исследование включены 60 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 72,3 ± 5,8 года, из них мужчин – 31,7% (19/60), женщин – 68,3% (41/60)), госпитализированных в многопрофильный стационар. Листы назначений были проверены на предмет оценки полипрагмазии (одновременное назначение 5 и более ЛС), по-

Табл. 1

Лекарственные средства, использования которых следует избегать у пожилых пациентов при определенных заболеваниях и клинических состояниях, критерии «STOPP/START», 2014 г.

Критерии STOPP	Частота назначения лекарственных средств, абсолютное число (%)
Нестероидные противовоспалительные препараты при артериальной гипертензии средней и тяжелой степени	19 (31,7%)
Нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с ингибиторами фактора свертывания крови Ха	16 (26,7%)
Нестероидные противовоспалительные препараты при хронической сердечной недостаточности	10 (16,7%)
Нестероидные противовоспалительные препараты при скорости клубочковой фильтрации менее 20–50 мл/мин/1,73 м2	8 (13%)
Тиазидные диуретики пациентам со значительной гипокалиемией (уровень ионов калия менее 3 ммоль/л), гипонатриемией (уровень ионов натрия менее 130 ммоль/л), гиперкальциемией (уровень ионов кальция более 2,65 ммоль/л) или при подагре в анамнезе	3 (5%)
ЦОГ-2 селективные нестероидные противовоспалительные препараты при сопутствующем сердечно-сосудистом заболевании (риск инфаркта миокарда и инсульта)	2 (3%)
Спазмолитические средства пациентам с запорами	1 (1%)

тенциально опасных межлекарственных взаимодействий (major) и назначения потенциально не рекомендованных препаратов согласно критериям «STOPP/START» [10]. Межлекарственные взаимодействия выявляли с помощью интернет-ресурса Drug Interaction Checker на сайте www.drugs.com, созданного компанией Cerner Multum, в соответствии с рекомендациями FDA [12]. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010.

Результаты исследований

Наше исследование показало, что полипрагмазия регистрировалась в 66,7% случаев (40/60). Среднее количество ЛС назначаемое одному пациенту составляло 6,7 ± 2,7, одновременно 5–6 препаратов назначались 21,7% (13/60) пациентам, 7–8 ЛС – 23,3% (14/60), 9 и более ЛС – 21,7% (13/60). В настоящее время полипрагмазия является довольно распространенным явлением у пациентов старше 65 лет, наблюдается до 73% случаев. Публикации последних лет отмечают тенденцию к росту числа пациентов с полипрагмазией [3].

Проведенное исследование выявило 33 потенциально опасных межлекарственных взаимодействия у 46,7% пациентов (28/60). Наиболее часто назначались комбинации прямых антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (48,5%) и низкомолекулярных гепаринов с НПВП (30,3%). Совместное использование данных препаратов может существенно повысить риск развития опасных кровотечений. Редко регистрировалось потенциально опасное комбинирование: диазепам и трамадол (9,1%), комбинация угнетает дыхательный центр; метоклопрамид и трамадол (6,1%), возможно развитие судорог; НПВП и ацетилсалициловая кислота (3,0%) повышается риск кровотечений, повреждения почек и желудочно-кишечного тракта; НПВП и пентоксифиллин (3,0%), возможны кровотечения.

На основании критериев «STOPP/START» установлено, что 66,7% (40/60) пожилым пациентам назначали ЛС, прием которых следует избегать у этой группы людей при определенных заболеваниях и клинических состояниях. В табл. 1 представлены критерии «STOPP/START», установленные в исследуемой группе пациентов.

Наиболее часто назначались потенциально не рекомендованные ЛС, такие как НПВП в следующих клинических ситуациях: артериальная гипертензия средней и тяжелой степени, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность. По данным разных авторов, частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов варьирует от 21 до 79% [8, 9]. Высокая распространенность назначения потенциально не рекомендованных ЛС пожилым пациентам может приводить к неблагоприятным клиническим исходам, повышать риск развития НЛР более чем в 2 раза, ухудшать качество жизни пациентов, увеличивать частоту госпитализаций и тем самым наносить значительный экономический ущерб экономике здравоохранения [8].

Выводы

Полипрагмазия и потенциально опасные межлекарственные взаимодействия являются серьезной проблемой при проведении фармакотерапии пожилых пациентов, так как значительно повышают риск развития серьезных НЛР, влияют на эффективность лечения и качество жизни пациентов. Фармакотерапия пожилых пациентов должна про-

водиться с учетом возрастных изменений органов и систем, определенных клинических состояний, прогнозируемых межлекарственных взаимодействий. Использование электронных ресурсов для раннего выявления потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и критериев STOPP/START может помочь врачу в профилактике возможных осложнений лекарственной терапии.

Литература

1. *Дворецкий Л.И. Ятрогенные события у пожилых больных// Врач. – 2015. – №5. – С.14-7.*
2. *Дьяченко С.В., Авдеев А.И., Дьяченко В.Г. Экспертиза ятрогении: монография. – Хабаровск: «Лидер». – 2015. – 660с.*
3. *Казаков А.С. Фармакоэпидемиологическое исследование осложнений лекарственной терапии, вызванных взаимодействием лекарственных средств: дис. канд. мед. Наук. – Москва. – 2014. – 124с.*
4. *Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., переработ. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1056 с*
5. *Сычев Д., Отделенов В., Данилина К. и др. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача// Врач. – 2013. – №5. – С.5-9.*
6. *Харьков Е.И., Давыдов Е.Л, Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I)// Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №5. – С.131-134.*
7. *Davies E., Green C., Taylor S. et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes // PLoS One. – 2009; Vol.4, №2. – P.4439.*
8. *Hedna K., Hakkarainen K.M., Gyllensten H. et al. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study// Eur J Clin Pharmacol. – 2015. Vol.71. – P.1525–1533*
9. *Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J et al. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact// J Clin Pharm Ther. – 2013. – Vol. 38. – P.360–372.*
10. *O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et. al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // Age and Ageing. – 2014. – Vol.44, №2. – P.213-218.*
11. *Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people // Archives of Public Health. 2015. 73:50.*

Оригинальные исследования

Эффективность комплайнса иглорефлексотерапии и стандартной медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения

В.Ю. Михайличенко[1], М.Ю. Чичков[2], М.А. Чичкова[3], Г.А. Панов[4], М.А. Топчиев[3], С.А. Самарин[1]

Effectiveness of complains of acupuncture and standard therapy in patients with arterial hypertension on the obesity background

V.Yu. Mykhaylichenko, M.Yu. Chichkov, M.A. Chichkova, G.A. Panov, M.A. Topchiev, S.A. Samarin

[1]ФГАОУ ВО«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [2]Федеральное бюджетное учреждение Центр реабилитации ФС.С.Р.Ф. «Тинаки», г. Астрахань. [3]ФГАОУ ВО«Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань. [4]ФГАОУ ВО«Российский университет дружбы народов», Институт восточной медицины, г. Москва.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, иглорефлексотерапия

Резюме

Эффективность комплайнса иглорефлексотерапии и стандартной медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения

В.Ю. Михайличенко, М.Ю. Чичков, М.А. Чичкова, Г.А. Панов, М.А. Топчиев, С.А. Самарин

Высокое артериальное давление в сочетании с избыточной массой тела и ожирением являются модифицируемыми факторами, определяющими величину сердечно-сосудистой смертности. Нами проведена сравнительная оценка двух групп лечения 90 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. В первой группе пациенты получали стандартную терапию, во второй группе, помимо стандартной терапии, применяли иглорефлексотерапию. В результате исследования мы

Михайличенко Вячеслав Юрьевич *– доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, заведующий кафедрой общей хирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: pancreas1978@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Чичков Михайил Юрьевич *– врач-рефлексотерапевт Федерального государственного бюджетного учреждения Центра реабилитации ФСС РФ «Тинаки» (г. Астрахань), e-mail: info@tinaki.ru*

Чичкова Марина Александровна *– д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail:agma@astranet.ru*

Панов Геннадий Александрович *– к.м.н., доцент, заведующий кафедрой китайской медицины Института восточной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов, e-mail: priem@rudn.university*

Топчиев Михаил Андреевич *– доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии с курсом последипломного образования по хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

Самарин Сергей Александрович *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: samarinmd@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

пришли к выводу, что комплаентность гипотензивной терапии, наряду с иглорефлексотерапией, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения является оптимальным методом лечения, так как подобное сочетание оказывает воздействие на основные звенья патогенеза артериальной гипертензии у больных с лишним весом. Назначение комбинированной терапии позволяет достигнуть целевых уровней артериального давления, снизить массу тела более 10% от исходной, уменьшить степень гипертрофии миокарда левого желудочка сердца и восстановить его нормальную систоло-диастолическую функцию, а также позволяет уменьшить прием дозы препаратов гипотензивного и гиполипидемического действия. Таким образом, нами установлены наиболее эффективные биологически активные точки для иглорефлексотерапии ожирения и доказана эффективность комбинации стандартной терапии с иглорефлексотерапией для лечения артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, иглорефлексотерапия

Abstract

Effectiveness of complains of acupuncture and standard therapy in patients with arterial hypertension on the obesity background

V.Yu. Mykhaylichenko, M.Yu. Chichkov, M.A. Chichkova, G.A. Panov, M.A. Topchiev, S.A. Samarin

High blood pressure in combination with overweight and obesity are modifiable factors that determine the magnitude of cardiovascular mortality. We conducted a comparative evaluation of two treatment groups of 90 patients with arterial hypertension and obesity. In the first group, patients received standard therapy, in the second group, in addition to standard therapy, acupuncture was used. As a result of the study, we concluded that the compliance of antihypertensive therapy along with acupuncture in hypertensive patients on the background of obesity is the best method of treatment, because this combination has an impact on the main links in the pathogenesis of hypertension in patients with obesity. Purpose of combination therapy can achieve target levels of blood pressure, reduce body weight more than 10% of the original, reduce the degree of hypertrophy of the left heart ventricle and restore its normal systolic and diastolic function, as well as to reduce the intake dose hypotensive agents and hypolipidemic action. Thus, we have established the most effective biologically active points for acupuncture and the effectiveness of combined standard therapy with acupuncture for the treatment of arterial hypertension against the background of metabolic syndrome has been proved.

Key words: arterial hypertension, obesity, acupuncture

В последних сообщениях Всемирной организации здравоохранения отмечено, что смертность от сердечно сосудистых заболеваний до 2020 года будет занимать лидирующее положение по всему миру [1]. Количество больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), к 2025 составит 29% населения планеты или 1,56 биллион людей [2].

На сегодняшний день в Российской Федерации доля умерших от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений составляет 55% от общей смертности по стране [3]. Главенствующим фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является предгипертензия и артериальная гипертензия [4]. Артериальная гипертензия – это хронически протекающее заболевание, подразумевающее синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм. рт. ст. и/ или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм.рт.ст. Не вызывает сомнений, что высокое артериальное давление (АД) является наиболее мощным и независимым предиктором фатальных и не фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [5].

Основной задачей в лечении больных с артериальной гипертензией является максимальное снижение риска развития осложнений. По данным некоторых авторов, снижение систолического артериального на 10-14 мм.рт.ст. и диастолического артериального давления на 5-6 мм.рт.ст. в значительной мере уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений на 1/3 [6, 7]. Однако, по данным литературы, целевых уровней АД при лечении артериальной гипертензии достигают лишь 22% пролеченных пациентов. Эффективность лечения остальных 78% больных имеет сомнительный терапевтический результат [7, 8]. На достижение положительного исхода при лечении АГ часто влияет сопутствующая патология, в частности, наличие у пациента избыточной массы тела и ожирения [7-9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 1,6 миллиарда жителей планеты имеют избыточный вес или страдают ожирением [10]. Несмотря на то, что единой классификации ожирения к настоящему времени нет, на практике патогенетически выделяют алиментарно-конституциональное (первичное) и симптоматическое (вторичное) ожирение [11]. Наибольший интерес вызывает алиментарно-конституциональная

Табл. 1

Сравнительная характеристика клинико-биохимических показателей у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения при применении методов рефлексотерапии (через 11 месяце лечения)

Исследуемый показатель	Группа исследования (стандартные методы лечения в сочетании с рефлексотерапией) (n=60)		Группа сравнения (стандартные методы лечения без рефлексотерапии) (n=30)	
	мужчины (n=36)	женщины (n=24)	мужчины (n=17)	женщины (n=13)
ИМТ, кг/м2	25,11±0,31*↓	26,67±2,45*↓	34,49±2,67	36,78±2,81
ОТ, см	98,78±4,67*↓	89,34±3,92*↓	112,78±1,92	108,68±3,49
ОБ, см	61,79±1,21	66,31±2,82	62,46±1,24	69,04±2,69
Глюкоза крови, моль/л	5,06±0,46*↓	5,19±0,23*↓	5,73±0,11	5,64±0,16
Инсулин натощак, мкЕД,л	11,28±1,18*↓	10,29±2,97*↓	14,78±2,19	13,92±0,29
ОХ, моль/л	3,22±1,29*↓	3,49±1,21*↓	5,71±0,64	5,81±0,91
ХС, ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,31*↑	1,19±0,14*↑	0,74±0,18	0,92±0,18
ХС, ЛПНП, ммоль/л	2,11±0,29*↓	2,78±0,71*↓	3,78±0,13	3,89±0,15
ТГ, ммоль/л	1,56±0,21*↓	1,59±0,15*↓	2,27±0,28	2,34±0,22
САД, мм. рт. ст.	124,14±1,64	120,01±1,18	125,11±2,17	122,46±2,12
ДАД, мм. рт. ст.	80,8±2,06	78,04±2,96	82,84±3,22	82,11±2,12

Примечание: ОБ – объем бедер, ОТ – объем талии, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; * – степень достоверности признака в группе исследования по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$), ↓ – снижение показателя в группе исследования по сравнению с группой сравнения, ↑ – увеличение показателя в группе исследования по сравнению с группой сравнения.

Табл. 2

Сравнительная динамика структурно-функциональных изменений показателей левого желудочка сердца у пациентов (женщин) метаболическим синдромом (артериальной гипертензией и ожирением) в динамике через 11 месяцев лечения

Показатель	Группа исследования (стандартные методы лечения в сочетании с рефлексотерапией) женщины (n=24)		Группа сравнения (стандартные методы лечения без рефлексотерапии) женщины (n=13)	
	До лечения	Через 11 месяцев проводимого лечения	До лечения	Через 11 месяцев проводимого лечения
ТЗСЛЖ, мм	12,9±0,36	10,03±0,24*↓	12,9±0,36	11,16±0,32*↓
ТМЖП, мм	9,67±0,21	9,60±0,30	9,67±0,21	9,64±0,42
КДР, мм	53,11±0,32	50,35±0,67*↓	53,11±0,32*↑	50,96±0,61*↓
КДО, мл	137,81±0,27	136,01±0,11*↓	137,81±0,27*↑	136,11±0,23*↓
КСО, мл	48,18±1,57	40,27±1,88*↓	48,18±1,57*↑	41,22±3,44*↓
УО, мл/м2	91,04±0,43	89,21±0,32*↓	91,04±0,43*↑	89,33±0,20*↓
ФВ, %	63,76±0,65↓	64,72±0,11*↑	63,76±0,65*↓	64,90±0,17*↑
ММЛЖ, г	296,34±5,91	281,38±4,66	296,34±5,91*↑	284,34±5,52*↓
ИММЛЖ, г/м2,7	70,46±1,81	63,12±2,22*↓	70,46±1,81*↑	63,81±1,96*↓

Примечание: 1- группа пациентов с гипотензивной терапией без иглорефлексотерапии (группа сравнения), 2 – группа пациентов получавших гипотензивную терапию в сочетании с иглорефлексотерапией через 11 месяцев лечения (группа исследования). ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * – $p<0,05$ – достоверность изменений показателей после лечения в сравнении с исходными данными.

форма ожирения, так как на нее приходится до 95% случаев заболевания [12]. Симптоматическое ожирение подразделяется на эндокринное, ятрогенное, церебральное и ожирение с установленным генетическим дефектом. На долю симптоматического ожирения приходится около 5% заболевания.

Известно, что в организме человека жировая ткань может распределяться по андроидному и гиноидному типам. Андроидный (абдоминальный) тип ожирения характеризуется отложением жира в брюшной полости, на передней брюшной стенке, шее и лице. При гиноидном ожирении (глютеофеморальном) основная масса жировой ткани располагается в области ягодиц и бедер [9]. В литературных источниках описана ведущая роль андроидного или абдоминального ожирения в развитии метаболических нарушений и увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний [10].

В настоящее время АГ в сочетании с абдоминальным ожирением рассматриваются как основные компоненты метаболического синдрома (МС). Распространенность данного симптомокомплекса характеризуется большой вариабельностью в популяции (от 10% до 30%) [13]. В 2009 году разработано и опубликовано согласование определения метаболического синдрома, в соответствии с которым выделено 5 равнозначных критериев МС [14].

Одним из предрасполагающих факторов к развитию артериальной гипертензии является ожирение, причем прогрессирование АГ модифицируется

связанной с ожирением инсулинрезистентностью [15]. Возникающая в связи с этим гиперинсулинемия у больных с ожирением ведет к повышению активности симпатической нервной системы, снижению продукции оксида азота в эндотелии, усилению вхождения ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывает гипертрофию последних, и, соответственно, прогрессивное развитие АГ [16]. Тем не менее, в настоящее время в литературе нет четких данных о том, что только инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия приводят к повышению артериального давления.

Таким образом, алиментарно-конституциональная форма ожирения является одной из главных негативных причин, усугубляющих течение артериальной гипертензии, ведущих к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, повышением летальности при данном заболевании. Для получения отдаленных положительных результатов при лечении АГ у пациентов данной категории, необходимо понимание не только патогенеза артериальной гипертензии в структуре метаболического синдрома, но и нахождение индивидуальной тактики ведения больного, учитывая особенности сопутствующей алиментарно-конституционной формы ожирения.

Цель работы

Изучить эффективность сочетанной стандартной медикаментозной терапии с иглорефлексотерапией у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения с оценкой клинико-инструментальных показателей через 11 месяцев лечения.

Материал и методы

В целях оценки эффективности проводимого лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией II стадии 2 степени, протекающей на фоне ожирения I-II степени, проведено разделение пациентов исследуемой группы (n=90) на две подгруппы. В группе исследования всем 60 пациентам (мужчин 36, женщин 24) с АГ и ожирением проведена стандартная гипотензивная терапия (комбинированная гипотензивная терапия, включающая в себя кандесартан 8 мг/сутки, амлодипин 5 мг/сутки, индапамид 2,5 мг/сутки, розувастатин 10 мг/сутки) в сочетании с методами иглорефлексотерапии, направленными на коррекцию лишнего веса и лечение артериальной гипертензии. В группе сравнения всем 30 пациентам (мужчин 17, женщин 13) с артериальной гипертензией на фоне ожирения назначена стандартная медикаментозная терапия АГ (комбинированная гипотензивная терапия, включающая в себя кандесартан 8 мг/сутки, амлодипин 5 мг/сутки, индапамид 2,5 мг/сутки, розувастатин 10 мг/сутки) без применения дополнительных методик акупунктуры. Обязательным условием исследование было соблюдение комплайнса – приверженности к лечению указанной выше терапии у пациентов исследуемых групп. Клинико-инструментальные показатели оценены в динамике через 11 месяцев лечения.

Для оценки эффективности комплайнса сочетанной стандартной медикаментозной терапии с иглорефлексотерапией у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения изучены в динамике общеклинические, биохимические, клинико-инструментальные показатели пациентов группы исследования и группы сравнения. Ремоделирование сердца при стандартной медикаментозной терапии и сочетанной с иглорефлексотерапией оценивалось по данным ЭКГ, суточного мониторирования АД (СМАД), ЭХО-КГ с анализом параметров систоло-диастолической дисфункции левого желудочка сердца.

Тактика ведения пациентов всех исследуемых групп включала в себя:

- Регулярное применение гипотензивных препаратов
- Соблюдение рекомендаций низкокалорийного питания при выполнении адекватных физических нагрузок, в зависимости от субъективного пожелания пациентов (ежедневная утренняя гимнастика, дозированная ходьба, посещение бассейна, тренажерного зала)
- Ежедневный контроль уровня артериального давления с последующей регистрацией данных в журнале
- Еженедельное определение массы тела, объема талии, бедер
- Кроме того, пациентам рекомендовано ежемесячное посещение кардиолога с целью коррекции медикаментозного лечения гипертонической болезни.

В группе сравнения (АГ без применения иглорефлексотерапии) проведена стандартная медикаментозная терапия артериальной гипертензии. Больным также даны рекомендации низкокалорийного питания и применения адекватных возрасту, полу и состоянию здоровья физических нагрузок.

Результаты и обсуждение

Учитывая длительность проводимого исследования, наблюдение за пациентами обеих исследуемых групп проводились в амбулаторных условиях. В течение проводимого исследования осложнений артериальной гипертензии, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, сердечная недостаточность, зарегистрировано не было.

На 10-й день проводимого лечения диагностически значимых достоверных различий у пациентов группы исследования и группы сравнения не наблюдалось ($p>0,05$). В обеих группах отмечалось недостоверное снижение артериального давления до границ нормы ($p> 0,05$). Антропометрические и биохимические данные также достоверных отли-

Табл. 3

Сравнительная динамика структурно-функциональных изменений показателей левого желудочка сердца у пациентов (мужчин) метаболическим синдромом (артериальной гипертензией и ожирением) в динамике через 11 месяцев лечения

Показатель	Группа исследования (стандартные методы лечения в сочетании с рефлексотерапией) мужчины (n=36)		Группа сравнения (стандартные методы лечения без рефлексотерапии) мужчины (n=17)	
	До лечения	Через 11 месяцев проводимого лечения	До лечения	Через 11 месяцев проводимого лечения
ТЗСЛЖ, мм	13,04±0,23	11,02±0,17*↓	13,04±0,23	11,36±0,02*↓
ТМЖП, мм	10,03±0,30	10,02±0,21	10,03±0,30	10,03±0,04
КДР, мм	53,92±0,36	51,11±0,32*↓	53,92±0,36	51,81±0,17*↓
КДО, мл	138,64±0,41	135,60±0,32*↓	138,64±0,41	136,31±0,42*↓
КСО, мл	49,02±1,98	41,18±1,57*↓	49,02±1,98	43,62±2,97*↓
УО, мл/м2	92,11±0,41	88,04±0,43*↓	92,11±0,41	89,43±1,18*↓
ФВ, %	64,14±0,58	66,76±0,65*↑	64,14±0,58	65,47±0,24*↑
ММЛЖ, г	302,14±5,43	287,34±5,91 *↓	302,14±5,43	288,16±1,72*↓
ИММЛЖ, г/м2,7	71,94±1,65	64,46±1,81*↓	71,94±1,65	65,40±2,11*↓

Примечание: 1- группа пациентов с гипотензивной терапией без иглорефлексотерапии (группа сравнения), 2 – группа пациентов получавших гипотензивную терапию в сочетании с иглорефлексотерапией через 11 месяцев лечения (группа исследования). ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * – p <0,05 – достоверность изменений показателей после лечения в сравнении с исходными данными.

Табл. 4

Сравнительная характеристика показателей биологической активности изученных точек акупунктуры через 11 месяцев проводимого лечения

№	Наименование БАТ	Группа исследования (стандартные методы лечения в сочетании с рефлексотерапией (n=60)		Группа сравнения (стандартные методы лечения без рефлексотерапии) (n=30)	
		мужчины (n=36)	женщины (n=24)	мужчины (n=17)	женщины (n=13)
1	TR-1 Гуань Чун	59,23±2,47*↓	57,97±2,39*↓	64,22±1,84	64,81±2,21
2	TR-3Чжун Чжу	54,41±2,13	53,28±2,02	54,82±2,42	53,41±2,15
3	TR-16 Тянь Ю	55,32±1,82	56,23±2,14	55,14±1,12	56,32±2,11
4	TR-20 Цзяо Сунь	57,13±1,48	57,24±2,56	57,18±1,16	57,98±2,04
5	C-7 Шень Мень	59,13±2,43*↓	59,24±2,02*↓	67,11±2,14	66,42±2,81
6	MC-9 Чжун Чун	50,24±1,14*↑	49,87±1,66*↑	43,91±1,84	41,62±2,62
7	RP-1 Инь Бай	60,32±1,91*↓	59,54±1,86*↓	68,24±2,12	69,41±1,52
8	RP-2 Да Ду	61,34±2,42*↓	61,12±1,42*↓	67,44±1,68	67,74±3,02
9	RP-3 Тай Бай	61,35±1,69*↓	60,21±2,14*↓	69,32±2,42	69,12±2,94
10	RP-4 Гунь Сунь	62,44±1,78*↓	62,89±2,41*↓	71,24±2,32	70,98±2,83
11	F-3 Тай Чун	65,44±1,56	66,13±2,23	65,24±2,18	66,11±2,76
12	VB-41Цзу Линь Ци	65,51±1,89	68,24±2,12	66,31±2,14	68,44±2,02
13	V-10 Тянь Джу	56,31±2,47	59,43±2,87	56,15±1,67	59,12±2,27
14	VB-20 Фэн Чи	61,12±2,21*↓	63,41±1,86*↓	70,11±1,91	71,15±1,83

Примечание: TR-1 Гуань Чун – БАТ надпочечников, TR-3 Чжун Чжу – БАТ эпифиза, гипофиза, TR-16 Тянь Ю – БАТ гипофиза, TR-20 Цзяо Сунь – БАТ гипоталамуса, C-7 Шень Мень – БАТ сердца, MC-9 Чжун Чун – БАТ артерий тела, RP-1 Инь Бай – БАТ поджелудочной железы, RP-2 Да Ду – БАТ поджелудочной железы, RP-3 Тай Бай – БАТ поджелудочной железы, RP-4 Гунь-Сунь – БАТ поджелудочной железы, F-3 Тай Чун – БАТ печени, VB-41 Цзу Линь Ци – БАТ желчного пузыря, V-10 Тянь Джу – БАТ продолговатого мозга, VB-20 Фэн Чи – БАТ симпатического отдела нервной системы,* – степень достоверности признака в группе исследования по сравнению с группой сравнения (p<0,05), ↓ – снижение показателя в группе исследования по сравнению с группой сравнения, ↑ – увеличение показателя в группе исследования по сравнению с группой сравнения.

чий не имели (p>0,05).

Проведенная электропунктурная диагностика по методу Фолля на первом этапе лечения (на 10-й день) подтвердила изменения в ранее выявленных диагностически измененных точках (TR-1, C-7, MC-9, RP-1, RP-2, RP-3, RP-4, VB-20). Однако эти данные на первый и десятый день лечения статистически достоверными не являлись (p>0,05).

У 89% исследуемых пациентов отмечалось наличие прогрессирующих дегенеративных изменений в биологически активной точке (БАТ) MC-9 (артерии тела). Проведенные замеры в БАТ C-7 (сердечная мышца) наоборот, в 82% случаев показали токсическую нагрузку работы сердца.

Показатели деятельности надпочечников, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря в

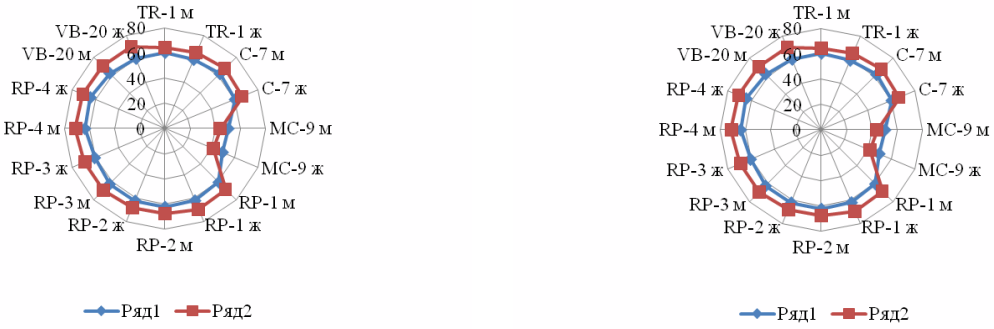

Рис. 1. Сравительная оценка изменения в изученных биологически активных точках в динамике исследований через 3 месяца (1А) и 11 месяцев (1Б) у пациентов с метаболическим синдромом на фоне стандартной терапии в сочетании с акупунктурой.

Примечание: Ряд 1 – группа исследования (пациенты с ожирением и артериальной гипертензией на фоне сочетанной стандартной терапии с акупунктурой); ряд 2 - группа сравнения (пациенты с артериальной гипертензией и ожирением на фоне стандартной терапии без акупунктуры); TR-1 Гуань Чун – БАТ надпочечников, TR-3 Чжун Чжу – БАТ эпифиза, гипофиза, TR-16 Тянь Ю – БАТ гипофиза, TR-20 Цзяо Сунь – БАТ гипоталамуса, C-7 Шень Мень – БАТ сердца, MC-9 Чжун Чун - БАТ артерий тела, RP-1 Инь Бай – БАТ поджелудочной железы, RP-2 Да Ду – БАТ поджелудочной железы, RP-3 Тай Бай – БАТ поджелудочной железы, RP-4 Гунь-Сунь – БАТ поджелудочной железы, F-3 Тай Чун – БАТ печени, VB-41 Цзу Линь Ци – БАТ желчного пузыря, V-10 Тянь Джу – БАТ продолговатого мозга, VB-20 Фэн Чи – БАТ симпатического отдела нервной системы; по оси Y: измерения в биологически активных точках, в %.

БАТ TR-1, RP-1, RP-2, RP-3, RP-4, F-3, VB-41 в 63% случаев показывали токсическую нагрузку работы органа (65-80 единиц); в 26% зарегистрированы начальные признаки дегенерации (гепатоз, фиброз) и только в 11% случаев показатели деятельности надпочечников, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря (преимущественно у пациентов в возрасте до 43 лет) находились в пределах нормы. Проведенные замеры в БАТ TR-3, TR-16, TR-20, V-10 в большинстве случаев (71%) подтвердили физиологическое состояние работы гипофиза, эпифиза, гипоталамуса, продолговатого мозга. Деятельность вегетативной нервной системы (БАТ VB-20) у пациентов с АГ на фоне ожирения отягощена токсической нагрузкой в 66% случаев.

Все исследуемые клинико-инструментальные и лабораторные показатели оценены в динамике через 11 месяцев лечения: проведен повторный десятидневный курс сочетанной корпоральной и аурикулярной акупунктуры у пациентов исследуемой группы на фоне проводимого стандартного медикаментозного лечения артериальной гипертензии. Данные клинико-биохимических исследований приведены в таблице 1.

При оценке полученных результатов после проведенного лечения через 11 месяцев, а также при условии соблюдения правильного рациона питания и выполнения физических нагрузок и соблюдения комплайнса, отмечено снижение всех клинико-биометрических показателей у пациентов исследуемой группы.

Несмотря на то, что показатели САД и ДАД в обеих группах приблизились к границам нормы (табл. 1), обращает на себя внимание достоверное уменьшение ИМТ у пациентов исследуемой группы в сравнении с пациентами группы контроля (25,11 ± 0,31 кг/м^2 против 34,49 ± 2,67 кг/м^2 у мужчин, 26,67 ± 2,45 кг/м^2 против 36,78 ± 2,81 кг/м^2 у женщин). Отмечено, что объем талии (ОТ) в группе исследования достоверно уменьшился ($p<0,05$) и составил у мужчин 98,78 ± 4,67 см против 112,78 ± 1,92 см в группе контроля, у женщин 89,34 ± 3,92 см против 108,68 ± 3,49 см в группе контроля (табл.1). В группе сравнения достоверно значимых изменений показателей индекса массы тела не зарегистрировано ($p>0,05$).

Проанализированные данные наглядно демонстрируют динамику снижения антропометрических исследований (ИМТ, ОТ), а также биохимических показателей (глюкоза крови, инсулин натощак, ОХ, ЛПНП, ТГ) до границ нормы (таб. 1).

Клинически в течение 11-ти месяцев от начала лечения во всех выделенных группах отмечалось уменьшение клинических симптомов артериальной гипертензии. Пациентов в меньшей степени беспокоили жалобы на головную боль, головокружение, сердцебиение, боли в области сердца.

У пациентов исследуемой группы данные Эхо-КГ показали уменьшение толщины задней стенки левого желудочка сердца и межжелудочковой перегородки с нормализацией конечного систолического и конечного диастолического размера левого желудочка сердца и фракции сердечного выброса.

В динамике через 11 месяцев лечения наблюдалось снижение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка. Наибольшее снижение этих показателей отмечалось в группе пациентов, получавших курсы сочетанной иглорефлексотерапии в комбинации с гипотензивной терапией: КДО снизился с 138,64 ± 0,41 мл в начале исследования до 135,60 ± 0,32 мл в конце у мужчин, со 137,81 ± 0,27 мл до 136,01 ± 0,11 мл у женщин ($p<0,05$); КСО с 49,02 ± 1,98 мл до 41,18 ± 1,57 мл у мужчин; с 48,18 ± 1,57 мл до 40,27 ± 1,88 мл у женщин ($p<0,05$) (табл.2).

Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в исследуемой группе достоверно снизи-

лась до 11,02 ± 0,17 мм у мужчин и до 10,03 ± 0,24 мм у женщин (p<0,05) (табл. 2, 3). Кроме того, было выявлено увеличение параметра сократительной функции миокарда – фракции выброса (ФВ). В группе исследования ФВ увеличилась на 3,92% у мужчин; на 1,75% у женщин (p<0,05). В группе сравнения также отмечено достоверное увеличение ФВ на 2,03% у мужчин; на 1,48% у женщин (p<0,05) (табл. 2, 3). Необходимо отметить более значимое увеличение ФВ в исследуемой группе (p<0,05) (табл. 2, 3). В целом, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а, соответственно, и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) достоверно уменьшились у пациентов обеих групп (p<0,05), хотя наибольшее снижение этих показателей отмечалось в группе исследования, то есть у пациентов, получавших стандартную гипотензивную терапию в комбинации с трехкратным курсом сочетанной иглорефлексотерапии (табл. 2, 3).

Данные диагностической электроакупунктуры по методу Р. Фолля (ЭАФ), приведенные в таблице 4, также говорят о положительном эффекте проведенного лечения в исследуемой группе относительно группы сравнения (табл. 4).

При оценке работы сердца и симпатической отдела вегетативной нервной системы (С-7 и VB-20, соответственно), отмечается достоверная тенденция к нормализации показателей по диагностической системе Р. Фолля (p<0,05).

На рисунке 1 представлена сравнительная оценка полученных изменений при проведении диагностических замеров по методу Р. Фолля через 3 месяца (рис. 1А) и через 11 месяцев (рис. 1Б) от начала проведения лечения.

В группе исследования в точках TR-1, RP-1, RP-2, RP-3, RP-4 также определены достоверные значительные изменения в сторону нормализации работы надпочечников, поджелудочной железы (p<0,05), что подтверждено данными клинико-биохимических изменений показателей глюкозы и инсулина крови.

При оценке работы сердца и симпатической отдела вегетативной нервной системы (С-7 и VB-20, соответственно), отмечается достоверная тенденция к нормализации показателей по диагностической системе Р. Фолля (p<0,05). Проведенные замеры в БАТ артерий тела (МС-9) исследуемой группы с достоверностью показывают процесс регресса дегенеративных и дистрофических изменений сосудистой системы организма (p<0,05).

Достоверно значимых изменений в других примененных нами биологически активных точках, а также в группе сравнения (лечение АГ стандартными методами терапии без применения акупунктуры) не зарегистрировано (p>0,05).

Исходя из вышеизложенного, результаты наших исследований показывают, что пациенты с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением на фоне проводимой гипотензивной терапии в 68,1% случаях достигают целевых уровней артериального давления. Однако, по результатам исследований для уменьшения степени гипертрофии миокарда левого желудочка сердца и улучшения эхокардиографических показателей необходимо комбинированное лечение: стандартная медикаментозная гипотензивная терапия в сочетании с иглорефлексотерапией ожирения. Полученные данные с высокой степенью достоверности показывают регрессивное изменение миокарда левого желудочка сердца: с уменьшением его конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, улучшением диастолической функции и увеличением фракции сердечного выброса.

Следовательно, для обратного развития структурно-функциональных изменений сердца при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением не вызывает сомнения необходимость сочетания антигипертензивной терапии с курсами иглорефлексотерапии для коррекции ожирения по наиболее эффективным биологически активным точкам, выявленным нами в результате собственного исследования.

Выводы

Итак, оценивая результаты проведенной работы, можно заключить, что применение комбинации корпоральной и аурикулярной иглорефлексотерапии в сочетании со стандартной медикаментозной терапией артериальной гипертензии дает более стойкий, достоверно и диагностически значимый положительный эффект лечения у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ожирения, что позволяет достигнуть целевых уровней артериального давления и снижение массы тела на 12,6%. Установлено, что уменьшение объема талии сопровождается улучшением показателей липидного спектра крови, углеводного обмена, улучшением клинико-инструментальных показателей (отсутствие жалоб на головную боль, сердцебиение, стабилизация артериального давления на цифрах 120-130 мм .рт. ст, нормализацией систолической и диастолической функции миокарда, уменьшением гипертрофии миокарда по данным ЭХО-КГ).

Литература

1. *Heart Disease and Stroke Statistics-2015 update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2015;131:535.*
2. *Wang J., Xiong X., Liu W. Traditional Chinese Medicine Syndromes for Essential Hypertension: A Literature Analysis of 13,272 Patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014:418206.*
3. *Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;1:5-30.*
4. *Wu L., He Y., Jiang B., Sun D., Wang J., Liu M., Yang S., Wang Y. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension during 2001- 2010 in Urban Elderly Population of China. PLoS One. 2015;10(8):0132814. DOI:10.1371/journal.pone.0132814.*
5. *Драпкина, О. М., Коренева О. Н., Ивашкин В. Т. Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям. Лечащий врач. 2010;7:29-34.*
6. *Голухова, Е. З. Современные подходы к диагностике и лечению артериальной гипертонии. Лекции по кардиологии. Москва.: изд-во*

НЦССХ им.А. Н. Бакулева РАМН. 2001;3:119-133.

7. Чичкова М.А., Козлова О.С., Чичков М.Ю. Метаболический синдром: факторы сердечно-сосудистого риска. Современные вопросы кардиоваскулярной профилактики (монография). Астрахань: изд-во «Астраханский государственный медицинский университет». 2016г; 107 с.

8. Ощепкова Е. В., Евстифеева С. Е., Гриднев В. И., Довгалевский П. Я. Качество обследования и лечения больных артериальной гипертонией в учреждениях первичного звена здравоохранения (данные регистра артериальной гипертонии). Кардиологический вестник. 2009;2:54-58.

9. Normandin, E., Chmelo E., Lyles M. F., Marsh A. P., Nicklas B. J. Effect of Resistance Training and Caloric Restraction on the Metabolic Syndrome. Med. Sci. Sports Exerc. 2016 Oct. 13.

10. Mahizir D., Briffa J.F., Hryciw D.H., Wadley G.D., Moritz K.M., Wlodek M.E. Material obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk. Mol. Nutr. Food Res. 2016;60:8-17. DOI:10.1002/mnfr.201500289.

11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. М: МИА.- 2004.- С. 449.

12. Tsay, Y. C., Chen C. H., Pan W. H. Ages at Onset of 5 Cardiometabolic Diseases Adjusting for Nonsusceptibility: Implicftions for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. Am J Epidemiol. 2016;184:366-367. DOI:10.1093/aje/kw449.

13. Ramic E., Prasko S., Mujanovic O.B., Gavran L. Metabolic syndrome-theory and practice. J. Mater Sociomed. 2016;28:71-73. doi:10.5455/msm.2016.28.71-73

14. Selagre S. B., Itolicar S. M., Churiwala J. J. Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Syndrome in Hypertensive subjects. J. Assoc Physicians India. 2016;64:22-24.

15. Zhang T., Zhang H., Li S., Li Y., Liu Y., Fernandez C., Harville E., Bazzano L., He J., Chen W. Impact of Adiposity on Incident Hypertension Is Modified by Insulin Resistance in Adults: Longitudinal Observation From the Bogalusa Heart Study. J. Hypertension. 2016;67:56-62. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06509.

16. Рунихин, А. Ю. Лечение артериальной гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом./ А. Ю, Рунихин, А. К. Рагозин, Н. К. Рунихина. РМЖ. Кардиология. 2016;9:579-584.

Оригинальные исследования

Непрерывное медицинское образование: мнения и доводы.

Л.В. Пузырева, Е.Н. Котенко, Н.А. Гетман

Continuous medical education: opinions and arguments

L.V. Puzyreva, E.N. Kotenco, N.A. Hetman

ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» РФ Минздрава, г. Омск

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование, усовершенствование врачей

Резюме

Непрерывное медицинское образование: мнения и доводы

Л.В. Пузырева, Е.Н. Котенко, Н.А. Гетман

Непрерывное медицинское образование направлено на высокое качество обучения для специалистов в области здравоохранения путем целенаправленной работы.

Авторы статьи оценили отношение и готовность практикующих врачей к непрерывному медицинскому образованию. Было проведено сплошное анонимное социологическое исследование среди практикующих врачей в различных медицинских учреждениях в количестве 75.

Результаты. Отмечено наличие у врачей несколько специальностей и несколько мест трудовой деятельности. Наибольшее количество докторов хотели бы реально посетить циклы усовершенствования. Более половины опрошенных владеют поверхностными знаниями работы с компьютером, что может создать реальные проблемы для достижения непрерывного медицинского образования.

Выводы. Среди медицинских работников необходимо проводить семинары по непрерывному медицинскому образованию, для ликвидации страха и формирования позитивного настроя.

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование, усовершенствование врачей

Abstract

Continuous medical education: opinions and arguments

L.V. Puzyreva, E.N. Kotenco, N.A. Hetman

Continuous medical education is referred on high quality of training for experts in the field of health care by purposeful work.

Authors of article estimated the relation and readiness of the practicing doctors to continuous medical education. The continuous anonymous sociological research among the practicing doctors in various

Пузырёва Лариса Владимировна *– ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук. Адрес:* ***644099, Омск, ул. Ленина 12, (3812) 53-26-66,*** *8-904-078-8138,* ***e-mail****:* ***puzirevalv@mail.ru*** *(данный автор ведет переписку с редакцией)*

Котенко Евгения Николаевна *– ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, доцент кафедры педагогики и психологии ДПО, кандидат педагогических наук Адрес:* ***644099, Омск, ул. Ленина 12,*** *тел.* ***(3812) 22-97-19. E-mail****:* ***enkotenko@rambler.ru***

Гетман Наталья Александровна – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, доцент кафедры педагогики и психологии ДПО, кандидат педагогических наук Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина 12, *тел.* ***(3812) 22-97-19. E-mail****: gettmann_natali@mail.ru*

medical institutions in number of 75 was conducted.

Results. Existence at doctors several specialties and several places of work is noted. Improvement cycles would like to visit the greatest number of doctors, really. More than a half of respondents own superficial knowledge of work with the computer that can frame real problems for achievement of continuous medical education.

Conclusions. Among health workers it is necessary to hold seminars on continuous medical education, for elimination of a fear and formation of a positive spirit.

Key words: continuous medical education, medical education and training

Изменяющаяся стратегия образования в России внесла новое понятие в круги здравоохранения «Непрерывное медицинское образование». Непрерывное медицинское образование направлено на высокое качество обучения для специалистов в области здравоохранения путем целенаправленной работы отдельных специалистов по лицензированию, сертификации и аттестации, так и в отношении поставщиков учебной деятельности на основе аккредитации. Как и в случае с большинством других аспектов здравоохранения, каждая профессия имеет свои подходы регулирования, используя разнообразную терминологии и подходы, что определяет различные потребности в обучении и разработке уникальных регуляторных процессов [1].

Изначально деятельность медицинских работников была связана с лицензированием, аттестацией и сертификацией. Данные «ступени» подтверждали, что специалист обладает минимальным уровнем качества знаний, необходимых для трудовой деятельности. При этом «средствами оценивания» служили самооценка, экспертная оценка, ободряющее доверие общественности [2]. Многие исследователи считают, что компетентность и эффективность деятельности необходимо оценивать по результатам лечения пациентов [3].

В непрерывном образовании делается упор на личностную ориентацию, на собственные стремления личности, что помогает ее самореализации. Главной задачей в реализации концепции «непрерывного образования» является создание четкой сети взаимосвязанных форм обучения, способной обслуживать различные группы населения [4].

Введение непрерывного медицинского образования (НМО) в систему здравоохранения в России повлекло за собой массу обсуждений, как противоречивых, так и негативных.

Цель работы

Оценить отношение и готовность практикующих врачей к НМО.

Материал и методы

Было проведено сплошное анонимное социологическое исследование среди практикующих врачей в различных медицинских учреждениях (БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.», КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»). Критерии включения: добровольное согласие. В исследовании приняли участие 75 респондентов.

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Для сравнения показателей в группах использовался критерий Стьюдента (t). Статистическая значимость результатов выражалась в виде p, результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анкетировании приняли участие 75 человек (68,0% женщин и 32,0% мужчин). Средний возраст участников социологического исследования составил 48,4 ± 12,7 лет у женской половины и 50,2 ± 8,9 лет у мужской. Стаж трудовой деятельности в целом, не зависимо от смены специальности, составил 34 ± 9,6 лет.

Только одну медицинскую специальность имели 64,0% опрошенных врачей, две – 16,0%, три – 10,7%, более трех – 9,3%. У двух врачей было до 5 специальностей (общий хирург, фтизиатр, врач-эндоскопист, трансфузиолог, торакальный хирург). Одно место работы отметили 38,7% респондентов, два – 40,0%, три и более – 21,3% врачей.

На вопрос: «Знаете ли Вы что такое НМО?» положительно ответили 66,7% врачей, при этом не хотят улучшить свои знания по данному вопросу 34,7% опрошенных.

Сертификационный курс повышения квалификации проходили все участники исследования согласно графику и нормативным документам на соответствующих кафедрах Омского государственного медицинского университета. Интересен тот факт, что заочное прохождение цикла отметили 48,0% опрошенных, что объяснялось отсутствием медицинских кадров на момент учебного цикла. При этом, 84,0% врачей хотели бы реально посетить циклы повышения квалификации по следую-

щим причинам: просто отдохнуть от интенсивной работы (12,0%), пообщаться с другими докторами и поделиться опытом (13,3%), восстановить забытые знания по профессии (14,7%), узнать новые достижения и возможности в диагностике и лечения (44,0%). Существовало и другое мнение у 16,0% опрошенных, которые считали, цикл повышения квалификации бесполезной тратой времени.

Из опрошенных только 2 (2,7%) врача позволили себе выездной цикл обучения на базе специализированного центра, за счет работодателя. Участие в конференциях не вызывало позитивных эмоций у врачей, что часто (9,3%) являлось решением администрации, но не самого работника. Конференции носили региональный характер и проводились на местном уровне в стационаре респондентов. Посещение конференций с участием местных исследователей не считают интересным 50,7%. Отметили для себя важность в получении новых знаний на международных симпозиумах – 34,7%. Вообще не считают необходимым посещать указанные мероприятия – 16,0% ввиду бесполезности приобретенной информации.

Учитывая, что система НМО подразумевает непрерывное обучение в системе интернет, у респондентов оценивались знания работы с компьютером. Поверхностный опыт работы с компьютером отмечен у большинства респондентов – 65,3% (общение в социальных сетях, переписка с родственниками и знакомыми, просмотр развлекательных передач и фильмов и т.д.). Более глубокие знания в работе с информационными носителями были отмечены у 9,3% врачей, при этом возраст их был до 28 лет. Двое врачей (2,7%) владели знаниями работы в различных документах, с составлением таблиц, рисунков (Microsoft Excel), что объясняется их особенностью работы (врачи-статисты). Некоторые врачи, 22,7% вообще не считают нужным обращаться к компьютеру, что объясняют отсутствием необходимости и наличием телевизора, журналов, книг и т.д. для любого рода развлечений.

Более половины врачей (90,7%) отнеслись негативно к нововведению в здравоохранении в виде НМО. Оставшиеся (9,3%) посчитали это интересным моментом в профессиональном развитии.

Не относятся серьезно и считают что НМО – это всего лишь эксперимент – 65,3% врачей. Не уверены и сомневаются в этом – 9,3%. Четверть респондентов (25,4%), считают, что НМО является очередным этапом в развитии медицины, к чему необходимо привыкать.

Уверены в экономической заинтересованности системы здравоохранения в создании НМО – 94,7% опрошенных врачей. При этом собственные средства на обучение согласны тратить только 6,7% респондентов. На иногородние циклы обучения согласны выезжать за счет работодателя – 37,3%, за собственные средства – 12,0% (с условием предоставления места проживания).

Во многих случаях сертификация, лицензирование и аккредитация были обязанностью медицинских организаций, что не вызывало каких-то особых сложностей у работающих. Однако, так как система НМО целиком и полностью ложится на плечи самого специалиста, сопровождая это страхом, напряжением, негативным настроем, с одной стороны, и дисциплинированностью с другой стороны. К чему это приведет, сейчас не совсем понятно. Возможно, это повлияет на уменьшение кадров, а возможно на улучшение качества обслуживания и повышение профессионализма. Некоторые высказывают мнение о необходимости формирования у врачей мультидисциплинарного подхода, поскольку оказание медицинских услуг требует совместной работы между специалистами. Предоставление межпрофессионального образования наиболее перспективны для более тесной увязки обучения с потребностями практики [6].

Выводы

Таким образом, в настоящее время врачи испытывают информационный коллапс по вопросам непрерывного медицинского образования. С одной стороны, это страх, неуверенность, негатив, с другой, – возможность профессионального развития. Среди медицинских кадров необходимо проводить семинары по НМО для повышения уровня знаний, что будет формировать уверенность и позитивный настрой на возникшие изменения в здравоохранении России.

Литература

1. Institute of Medicine (US) Committee on Planning a Continuing Health Professional Education Institute. Redesigning Continuing Education in the Health Professions. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 4, Moving Toward a Continuing Professional Development System. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219814/ (Date of the address 16.05.17)

2. Cooke M., Irby D. M., Sullivan W., Ludmerer K. M.. American medical education 100 years after the Flexner report // New England Journal of Medicine. – 2006. – V. 355(13). – P. 1339-1344.

3. Miller S. H., Thompson J. N., Mazmanian P. E., et al. Continuing medical education, professional development, and requirements for medical licensure: A white paper of the conjoint committee on continuing medical education // Journal of Continuing Education in the Health Professions. -2008. – V. 28(2). – P. 95-98.

4. Читаева А.Ю. Непрерывное образование как одно из условий развития современного образования: прошлое, настоящее, перспективы на будущее. Научные исследования в образовании. 2012. № 7. Электронный ресурс. Режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/nepreryvnoe-obrazovanie-kak-odno-iz-usloviy-razvitiya-sovremennogo-obrazovaniya-proshloe-nastoyaschee-perspektivy-na-buduschee (Дата обращения 16.05.17)

5. Institute of Medicine (US) Committee on Planning a Continuing Health Professional Education Institute. Redesigning Continuing Education in the Health Professions. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 6, Function and Structure of a Continuing Professional Development Institute. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219803/ (Date of the address 16.05.17)

Оригинальные исследования

Клиническая характеристика пациентов Крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Comparative clinical characteristics patients of the Crimean population with gastroesophageal reflux disease

Yu. S. Rabotyagova, I.L. Kliaritskaia

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GERD, шкала HADS, цитохром P450 2C19

Резюме

Сравнительная клиническая характеристика пациентов Крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Для проведения сравнительной клинической характеристики пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, эрозивным эзофагитом и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу были проанализированы различные показатели: жалобы, демографические сведения, данные международного опросника GERD и шкалы госпитальной тревоги депрессии HADS, показатели суточной внутрипищеводной pH-метрии, а также результаты генетического анализа полиморфизма гена цитохрома P450 2C19. Было установлено, что между группами больных с вышеуказанными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечаются различия, касающиеся соотношения у мужчин и женщин, удельного веса больных с нормальным и повышенным индексом массы тела, частоты встречаемости отдельных симптомов, уровня тревоги и депрессии, продолжительности снижения уровня внутрипищеводного pH < 4 и числа кислых гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью > 5 минут, удельного веса пациентов с генотипами цитохрома P450 2C19 *1/*1 и *1/*2. Также были выявлены статистически значимые различия показателей международного опросника GERD между группами пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Выявленные клинико-инструментальные особенности у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, эрозивным эзофагитом и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу обуславливают дифференцированный подход к терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GERD, шкала HADS, цитохром P450 2C19

Работягова Юлия Сергеевна *– ассистент кафедры терапии гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»). Контактная информация: E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, Россия*

Кляритская Ирина Львовна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»). Контактная информация: E-mail: Klira3@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, Россия*

Abstract

Comparative clinical characteristics patients of the Crimean population with gastroesophageal reflux disease

Rabotyagova Yu. S., I.L. Kliaritskaia

To conduct comparative clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease, erosive esophagitis and reflux hypersensitivity of the esophagus, various indicators were analyzed: complaints, demographic data, international GERD questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) data, ambulatory pH monitoring and genetic analysis of the polymorphism of the cytochrome P450 2C19 gene. It was found that between the groups of patients with the forms of gastroesophageal reflux disease there are differences in the ratio of men and women, the proportion of patients with normal body mass index and overweight, the incidence of certain symptoms, the level of anxiety and depression, the duration of a decrease in the level of esophageal pH < 4 and the number of acidic gastroesophageal refluxes lasting > 5 minutes, the specific gravity of patients with genotypes of cytochrome P450 2C19 *1 / *1 and *1 / *2. Also, statistically significant differences of the international GERD questionnaire between groups of patients with various forms of gastroesophageal reflux disease were identified. The revealed clinical and instrumental features in patients with non-erosive reflux disease, erosive esophagitis and hypersensitivity of the esophagus to reflux cause a differentiated approach to therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD – questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), cytochrome P450 2C19.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к одной из широко распространенных и потенциально опасных болезней пищевода, значительно снижающих уровень качества жизни пациентов [1]. На сегодняшний день ГЭРБ остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике: по имеющимся данным, около 70% женщин и 50% мужчин страдают теми или иными симптомами заболевания [2]. Основываясь на рекомендациях Монреальского консенсуса, диагноз рефлюксной болезни правомочен при наличии, как минимум, одного из трех критериев: характерных симптомов заболевания, вызывающих беспокойство больного, инструментального подтверждения наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса, при выявлении эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода [3]. Следует отметить, что клинические симптомы и поражение пищевода не обязательно существуют вместе. У части пациентов с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) отсутствуют симптомы, тогда как у 50-85% пациентов с типичными симптомами рефлюкса нет эндоскопических доказательств эрозивного эзофагита [4]. В некоторых же случаях, беспокоящие симптомы могут возникать и во время физиологического гастроэзофагеального рефлюкса, тогда говорят о гиперчувствительности пищевода (ГП) к рефлюксу, которая до недавнего времени рассматривалась как часть неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) [5], но Римскими критериями IV пересмотра была отнесена к функциональным заболеваниям пищевода [6]. Таким образом, случаи проявления заболевания, отвечающего клиническим критериям ГЭРБ, но при отсутствии явного повреждения слизистой оболочки пищевода следует относить к неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) [7], а тяжесть рефлюкс-эзофагита напрямую коррелирует со степенью и продолжительностью воздействия кислого рефлюктата на слизистую оболочку пищевода [8]. Известно, что основой терапии ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), тем не менее, в повседневной клинической практике имеет место сохранение или недостаточное подавление типичных рефлюксных симптомов [9]. Учитывая, что механизмы недостаточной эффективности ИПП остаются до конца неясными, в таких случаях играет роль комбинация различных факторов, различающихся при указанных вариантах ГЭРБ.

Цель исследования

Повысить эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Табл. 1

Сравнительная характеристика пациентов с различными формами ГЭРБ по полу и возрасту

Показатель	Диагноз			Статистическая значимость различий в группах		
	ЭЭ (1)	НЭРБ (2)	ГП (3)	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Возраст (Медиана)	39 (26; 55)	51 (37;57)	49 (34; 53)	0,008	0,213	0,316
Пол						
Женский	23 (46,9%)	43 (71,67%)	20 (74,1%)	0,009	0,022	0,054
Мужской	26 (53,1%)	17 (28,3%)	7 (25,9%)			

Материал и методы

Для достижения цели и нами были проанализированы результаты обследования 136 пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП. Был проведен сравнительный анализ трех групп (ЭЭ-1, НЭРБ-2, ГП-3): для сравнения больных по признаку «возраст» был применен расчет непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, для аналогичного сравнения по качественному признаку «пол» был применен расчет непараметрического критерия χ^2 (Хи-квадрат), для сравнения по остальным показателям использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий в группах был установлен на уровне $p < 0,05$.

Было отмечено, что в группе ЭЭ значительно реже по сравнению с группой НЭРБ и ГП встречались пациенты женского пола (46,9% против 71,67%; 46,9% против 74,1%, соответственно) (p1-p2=0,009, p1-p3=0,022). При сравнении между собой пациентов с НЭРБ и ГП статистически значимых различий по гендерному признаку выявлено не было.

Были проанализированы показатели индекса массы тела у пациентов с различными формами ГЭРБ. Итак, ИМТ 25-29,9 кг/м^2 встречался несколько чаще у пациентов с ЭЭ, чем с НЭРБ (46,94% против 31,67%), а в группе ГП он отмечался достоверно реже (22,22%), чем в группе ЭЭ (p1-p3=0,04). Напротив, ИМТ в диапазоне 30-34,9 кг/м^2 встречался у пациентов с ГП (29,63%) и с ЭЭ (20,4%) значительно чаще, чем у больных с НЭРБ (13,33%). ИМТ в диапазоне 35-40 кг/м^2 не был зарегистрирован в группе ЭЭ, у пациентов с НЭРБ его частота едва достигла 5%, а в группе ГП он был идентифицирован только в 3,7% случаев. Нормальный показатель ИМТ (18-24,9) встречался в группах НЭРБ, ЭЭ и ГП, соответственно, в 50,0%, 32,65% и 44,44% случаев.

При анализе жалоб пациентов было установлено, что изжога встречалась в равной степени часто как в группе с ЭЭ, так и в группе с НЭРБ (97,96% и 96,67%, соответственно) и в 85,19% в группе ГП. Длительность изжоги более 6 месяцев также в равных пропорциях регистрировалась в группах ЭЭ и НЭРБ (34,7% и 35,0%, соответственно) и в 55,56% – в группе ГП. Один из ключевых симптомов – боль за грудиной – значительно чаще встречался среди пациентов с ЭЭ (28,57%) и ГП (25,93%), чем среди пациентов с НЭРБ (16,67%). Отрыжка была достаточно частой жалобой во всех группах: у больных ЭЭ, НЭРБ и ГП она отмечалась, соответственно, в 71,43%, 78,33% и 74,07% случаев. Боли в эпигастрии значительно чаще встречались в группе ГП (74,07%), чем в группе ЭЭ и НЭРБ (48,98% и 53,33%, соответственно). Комплекс симптомов «одинофагия/ком в горле/дисфагия» встречался чаще в группах ГП и ЭЭ (соответственно, в 59,26% и в 53,06% случаев) и несколько реже в группе НЭРБ (33,33% пациентов).

У пациентов всех групп были проанализированы данные шкалы госпитальной тревоги и депрессии HADS. При сравнении медианного значения показателя HADS-A в группе ГП оно оказалось значимо выше чем в группах НЭРБ и ЭЭ — 14 (12;14) против 10 (8;12) (p2-p3=0,00), 14 (12;14) против 9 (8;12) (p1-p3=0,00), соответственно. В паре сравнения НЭРБ и ЭЭ для этого показателя также были найдены статистически значимые различия: 10 (8;12) против 9 (8;12) соответственно (p1-p2=0,00). Статистически значимые различия были получен при анализе показателей медианы HADS-D в группах ГП и ЭЭ — 10 (9;10) против 8 (7;9) (p1-p3=0,03), а также в группах НЭРБ и ЭЭ — 10 (9;10) против 8 (7;9) (p1-p2=0,00). А в группах сравнения НЭРБ и ГП в этой паре показателей не было достигнуто статистически значимой разницы (Табл. 2).

Были проанализированы все показатели опросника GERD (табл. 3), но наибольшее значение имеет показатель суммарного количества балов.

Медиана суммарного количества бала опросника GERD перед началом терапии в группе ГП была значительно выше аналогичного показателя в группах ЭЭ и НЭРБ — 13 (12;14) против 10 (10;11) (p1-p3= 0,001), 13 (12;14) против 10 (9;11) (p2-p3= 0,001), соответственно. В группах сравнения НЭРБ и ЭЭ в этой паре показателей статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3).

Были проанализированы данные суточной внутрипищеводной pH-метрии. Показатель медианы процента времени с pH < 4 в группе ГП был значительно ниже, чем в группе ЭЭ — 3 (2,60;3,86) против 43 (33;60) (p_1-p_3 = 0,00). Значение медианы количе-

Табл. 2

Показатели шкалы HADS при различных формах ГЭРБ

Показатель	Группы с различными формами ГЭРБ			Статистическая значимость различий в группах		
	ЭЭ (1)	НЭРБ (2)	ГП (3)	p1-p2	p1-p3	p2-p3
HADS-A	9 (8;12)	10 (8;12)	14 (12;14)	0,001	0,001	0,001
HADS-D	8 (7;9)	10 (9;10)	10 (9;10)	0,001	0,03	>0,05
HADS-общая	17 (16;21)	18 (17,75;22,00)	23 (21;24)	0,01	0,01	0,001

Табл. 3

Показатели опросника GERD при различных формах ГЭРБ

Показатель	Группы с различными формами ГЭРБ			Статистическая значимость различий в группах		
	ЭЭ (1)	НЭРБ (2)	ГП (3)	p1-p2	p1-p3	p2-p3
GERD A	4 (4;5)	4 (4;5)	5 (4;5)	> 0,05	0,023	0,03
GERD B	2 (1;2)	2 (1;3)	3 (2;3)	> 0,05	0,001	0,001
GERD C	5 (5;5)	5 (4;5)	5 (5;6)	> 0,05	0,038	0,001
GERD-суммарный	10 (10;11)	10 (10;11)	13 (12;14)	> 0,05	0,001	0,001

Табл. 4

Основные показатели суточной pH -метрии при различных формах ГЭРБ

Показатель	Группы с различными формами ГЭРБ			Статистическая значимость различий в группах		
	ЭЭ (1)	НЭРБ (2)	ГП (3)	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Процент времени с pH<4	43 (33;60)	28 (17,95;38,00)	3 (2,60;3,86)	0,001	0,001	0,001
Количество рефлюксов	300 (218;374)	130,78 (42,87)	23 (15,50;35,00)	0,001	0,001	0,001
Количество рефлюксов длиной более 5 мин	16 (14;19)	8 (7,00;11,25)	1 (0;1)	0,001	0,001	0,001

Табл. 5

Частота встречаемости генотипов цитохрома P450 2C19 среди пациентов Крымской популяции страдающих различными формами ГЭРБ

Характеристика	Группы с различными формами ГЭРБ			Статистическая значимость различий в группах		
	ЭЭ (1)	НЭРБ (2)	ГП (3)	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Генотип						
1*/1*	39 (79,6%)	42 (70%)	14 (51,9%)	0,637	0	0,001
1*/2*	10 (20,4%)	18 (30%)	13 (48,1%)	0,032	0,376	0,204

Табл. 6

Распределение генотипов CYP 2C19 среди мужского и женского населения Республики Крым, страдающего ГЭРБ

Генотип	Пол, абс. (%)		D.f.	χ2	p-оценка
	Женский	Мужской			
*1/*1	60 (63,2%)	35 (36,8%)	1	0,001	0,977
*1/*2	26 (63,4%)	15 (36,6%)			
Отношение шансов	0,996	1,007			
95% доверительный интервал	0,754-1,316	0,622- 1,630			

ства рефлюксов в группе ЭЭ составило 300 (218;374), что значительно превышало аналогичное в группе ГП — 23 (15,50;35,00) (p1-p3=0,001). Мода количества рефлюксов длиной более 5 минут в группе ГП была значительно ниже чем в группе ЭЭ — 1 (0;1) против 16 (14;19) p1-p3= 0,001) (таблица 4).

Медианное значение процента времени с pH <4 в группе ГП было значительно ниже, чем в группе пациентов с НЭРБ — 3 (2,60;3,86) против 28 (17,95;38,00) (p2-p3= 0,001). Показатель медианы количества рефлюксов в группе ГП был значительно ниже среднего значения в группе НЭРБ — 23 (15,50;35,00) против 130,78 (42,87) (p2-p3= 0,001). При этом, мода количества рефлюксов длиной более 5 мин в группе ГП была значимо ниже таковой в группе НЭРБ — 1 (0;1) против 8 (7,00;11,25) (p2-p3= 0,00) (таблица 5).

Медиана процента времени с pH <4 в группе НЭРБ была значимо ниже аналогичной в группе ЭЭ — 28 (17,95;38,00) против 43 (33;60) (p1-p2 = 0,001). Среднее значение количества рефлюксов в группе НЭРБ было значимо ниже показателя в группе ЭЭ — 130,78 (42,87) против 300 (218;374) (p1-p2 = 0,001). Значение моды количества рефлюксов длиной более 5 мин в группе НЭРБ была значимо ниже таковой в группе ЭЭ — 8 (7,00;11,25) против 16 (14;19) (p1-p2= 0,00) (табл. 4).

Результаты оценки распространенности генотипа цитохрома P450 2C19 в изученной популяции показали, что генотип 1*/1* значительно чаще встречался в группе ЭЭ, чем в группе пациентов с ГП — 79,6% против 51,9%, соответственно (p1-p3=0,00). Аналогичная характеристика была отмечена в паре групп НЭРБ и ГП: 70% против 51,9%, соответственно (p2-p3=0,001). Значительно меньшее число пациентов с генотипом 1*/2* наблюдалось в группе ЭЭ (20,4%) против числа лиц с этим же генотипом в группе НЭРБ (30%) (p1-p2=0,032). В остальных парах групп сравнения статистически значимых различий по распределению генотипа выявлено не было (табл. 5).

Было проанализировано распределение генотипов CYP2C19 в зависимости от пола, результаты анализа представлены в таблице 6. Генотип *1 / *1 чаще встречался среди лиц женского пола – 63,2% против 36,8% среди лиц мужского пола. Аналогичная картина была выявлена и в отношении генотипа *1 / *2. Носителями мутантного гетерозиготного состояния оказалось 63,4% женщин и 36,6% мужчин (χ^2= 0,001; D.f.=1; p=0,977). Отношение шансов в группе мужчин составило 1,007 (95%ДИ: 0,754 – 1,316), в то же время, среди женщин данный показатель не достиг значения единицы и оказался статистически не значимым – 0,996 (95%ДИ: 0,622 – 1,630).

Обсуждение

Таким образом, по результатам анализа самым частым клиническим симптомом во всех трех группах была изжога. В соответствии с оценкой по шка-

ле HADS, субклинически выраженная тревога и депрессия наблюдалась во всех группах, но наибольший балл был получен в группе ГП. Во всех группах были выявлены статистически значимые различия результатов суточной внутрипищеводной pH- метрии. Но, процент времени с pH < 4 и количество рефлюксов, в том числе длительностью более 5 минут, достоверно чаще были отмечены в группе ЭЭ, чем у пациентов с неэрозивными формами ГЭРБ. Лица с генотипом 1*/1* преобладали в группе ЭЭ и НЭРБ, по сравнению с группой ГП, а генотип 1*/2* достоверно чаще встречался у пациентов группе НЭРБ, чем в группе ЭЭ и ГП. Носительство генотипов *1/*1 и *1/*2 одинаково часто встречается как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. Однако, показатель отношения шансов, равный 1,007 свидетельствует о том, что мужской пол более склонен к носительству генотипа *1/*1 и, как следствие, можно предположить большую вероятность неблагоприятного исхода антисекреторной терапии ИПП.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить клинико-инструментальные особенности у пациентов с различными формами ГЭРБ, что может быть полезным для обоснования дифференцированного подхода к антисекреторной терапии.

Литература

1. *El-Serag H. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / El-Serag H., Sweet S., Winchester C., Dent J. // Gut. – 2014. – V 63 – P. – 871-80*

2. *Маев І.В. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / І.В. Маев, П.А. Белый, Е.Г. Лебедева // Лечащий Врач. — 2011. – Т. 7. – С. 93-95*

3. *Vakil N. et al. Global Consensus Group The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / Vakil N., Van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. // Am J Gastroenterol. – 2006. – V. – 101– P. 1900–20.*

4. *Iwakiri K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // J Gastroenterol — 2016. — V– 51 — P. 751–767*

5. *Nwokediuko S. Current trends in management of GORD: review // Gastroenterology — 2012. — V. –11— P. 391-409*

6. *Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. — 2017. — 27 (2) — С. 13-18*

7. *Galmiche P., Bartelmey P., Hamelin B. Treat the symptoms of gastro–oesophageal reflux disease: a double–blind comparison of omeprazole and cisapride. // Amer Pharmacol Ther – 2007. – V. – 11 – P. 765–773*

8. *Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации / Ивашкин В.Т., Маев І.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. Москва. 23 С.*

с

Оригинальные исследования

Измерение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

The measurement of parameters of heart rate variability in patients with comorbid pathology: hay fever and atherosclerotic heart disease

Ju. V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАО.У.В.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, коморбидность, поллиноз.

Резюме

Измерение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место среди причин смертности населения во всем мире. Аллергия в настоящее время рассматривается как системная патология, имеющая точки пересечения в патогенезе с атеросклерозом.

В настоящем исследовании задачей было изучить влияние поллинации причинно-значимого аллергена на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у пациентов с коморбидным течением поллиноза и сердечно-сосудистой патологии. Анализ изменений АД и показателей ВСР позволили выявить преобладание симпатической нервной системы у пациентов в период обострения поллиноза, что свидетельствует о высокой активности гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечной деятельности в данный период.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, коморбидность, поллиноз.

Белоглазов Владимир Алексеевич *– доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: biloglazov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.*

Усаченко Юлия Владимировна *– аспирант, кафедра внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация:* ***muravskaya_yuliya@mail.ru,*** *295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Abstract

The measurement of parameters of heart rate variability in patients with comorbid pathology: hay fever and atherosclerotic heart disease

Ju. V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Cardiovascular disease is a leading cause of mortality worldwide. Allergy is currently considered as a systemic pathology which has points of intersection in the pathogenesis of atherosclerosis.

The objective of this research was to study the influence of pollination causally significant allergen on indicators of heart rate variability (HRV), heart rate (HR) and blood pressure (BP) in patients with comorbid pathology for hay fever and cardiovascular disease. Analysis of changes of blood pressure and indices of HRV revealed a predominance of the sympathetic nervous system in patients during the period of exacerbation of hay fever, which indicates the high activity of humoral-metabolic mechanisms of regulation of cardiac activity in a given period.

Key words: heart rate variability, hay fever, comorbidity.

Введение

В России, так же, как и в большинстве развитых стран, среди причин смертности населения ведущее место занимают болезни системы кровообращения [7]. У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или подвергающихся высокому риску таких заболеваний, это обусловлено наличием одного или нескольких всем известных факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, гиперлипидемия, или наличие уже развившегося заболевания.

Атеросклероз и его осложнения продолжают оставаться наиболее частой причиной смертности и инвалидности трудоспособного населения во всех развитых странах [5]. За последние годы также возросло число аллергических заболеваний. Аллергическим ринитом страдает около 20% населения всех возрастных групп [2]. По данным института Иммунологии в России – от 17,5% до 30% людей страдает аллергическими заболеваниями.

На сегодняшний день аллергия рассматривается как системная патология [12, 13], имеющая в патогенезе общие точки пересечения с атеросклерозом. Согласно данных предыдущих исследований, воспалительный процесс при развитии атеросклероза по своему морфологическому выражению имеет черты иммунного воспаления, с инфильтрацией лейкоцитов и лимфоцитов [6, 16]. Активированные лейкоциты и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [15]. Тучные клетки являются одними из важных точек, на которых пересекаются аллергические реакции и сердечно-сосудистые заболевания. Исследованиями последних лет доказано, что тучные клетки присутствуют в коронарных атеромах и играют важную роль в их дестабилизации [9].

В настоящее время вариабельность сердечного ритма (ВСР) достаточно широко используется в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4], включая также внезапную сердечную смерть.

Цель исследования

Целью исследования является изучение влияния поллинации причинно-значимого аллергена на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у пациентов с коморбидным течением поллиноза и сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов, проживающих в Республике Крым. Возраст обследованных составил 35-60 лет. Все пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли 20 пациентов, страдающих поллинозом, и с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в анамнезе; вторую группу составили 30 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, не имеющие симптомов поллиноза, и третья группа – контрольная – это 10 практически здоровых лиц без поллиноза и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Критерии включения: наличие у пациентов симптомов поллиноза и сердечно-сосудистой патологии: атеросклеротическая болезнь сердца и симптоматическая артериальная гипертензия.

В исследования не включали пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз), сердечной недостаточностью 2-Б класса и выше, острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда в острой и подострой стадиях, тромбоэмболией легочной

артерии (ТЭЛА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), аутоиммунными и системными заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями центральной и периферической нервной системы, заболеваниями крови, в том числе, анемиями средней и тяжелой степени тяжести, онкологическими заболеваниями.

Определение причинно-значимого аллергена проводилось в период ремиссии поллиноза при помощи кожных проб методом прик-теста. Результат анализа данных показал, что для всех исследуемых лиц был характерен преимущественно летне-осенний тип поллиноза: первая волна с середины мая до середины июля во время цветения злаковых и вторая – с середины июля до конца сентября, когда пылят сложноцветные (полынь, амброзия, лебеда, подсолнух).

Все пациенты были обследованы дважды в зимний период и период поллинации причинно-значимого аллергена. Исследование ВСР проводилось с помощью 24-часового ХМ-ЭКГ с использованием кардиорегистратора «DiaCard». Мониторирование ЭКГ и АД проводили в течение 24 часов. В процессе исследования пациенты придерживались обычного распорядка дня и отмечали в дневник изменения самочувствия на протяжении всего исследования.

При проведении суточного мониторирование артериального давления (СМАД) рассчитывали следующие показатели: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД (ПАД) за сутки.

В настоящее время существует два типа анализа ВСР: анализ во временной области и анализ в частотной области (спектральный анализ).

Временной анализ ВСР основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов N-N (R-R) между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов. Для анализа вариабельности сердечного ритма использовались следующие временные показатели: SDNN – среднее квадратическое отклонение величин интервалов R-R за весь рассматриваемый период (используется для оценки общей ВСР и особенно ее парасимпатической составляющей); SDANN – стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, вычисленных за 5-минутные отрезки, на который поделен период регистрации при 24-часовой записи ЭКГ (применяется для оценки низкочастотных составляющих ВСР); SDNN-index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным отрезкам, на которые поделен период наблюдения; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N; pNN50 – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов N-N, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученое за весь период записи; NN50 – количество пар последовательных интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс, полученные за весь период записи.

Спектральные методы анализа применяют для оценки вклада периодических составляющих в ВСР. Спектральный анализ ВСР позволяет определить максимальную общую мощность спектра, спектральные мощности высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и ультранизкочастотного (VLF) компонентов, а также индекс LF/HF. TP – общая мощность спектра в (мсек2), мера общего уровня нейрогуморальной регуляции; VLF (мсек2) – мощность спектра в области очень низких, мера мощности гуморальной регуляции; LF (мсек2) – мощности низких частот – выступают в качестве маркера активности симпатического отдела ВНС и HF (мсек2) – высоких частот, отражающие, соответственно, уровни симпатических и парасимпатических влияний на сердце; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато-парасимпатический баланс (СПБ) [14].

Показатели ВСР сравнивались с аналогичными показателями здоровых лиц (n = 10), которые принимались за норму.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft). Рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Статистически значимые различия между группами определялись параметрическими и непараметрическими методами с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Согласно данных, представленных в таблице 1, у пациентов, страдающих поллинозом, в период обострения ЧСС составила 80,1±2.00 ударов в минуту ($p<0,001$), что достоверно выше показателей ЧСС периода ремиссии – 69,6±2,00 ударов в минуту, соответственно. При сравнительном анализе ЧСС в группе пациентов без симптомов поллиноза в период поллинации причинно-значимого аллергена также имела тенденцию к увеличению, ($p<0,001$ согласно критерию Стьюдента), что свидетельствует о преобладании симпатической нервной системы.

При анализе данных суточного мониторирования АД у представленных групп пациентов было выявлено, что у лиц с наличием симптомов поллиноза в период поллинации причинно-значимого аллергена САД (141,8±1,65, $p_2<0,001$) и ДАД (84,9±2,04, $p_2=0,041$) достоверно выше, в сравнении с данными САД (131,2±2,27, $p_2<0,001$) и ДАД (78,4±2,13, $p_2=0,041$) у пациентов без симптомов поллиноза в указанный период.

Также было выявлено, что у лиц, страдающих поллинозом, в период обострения САД выше в сравнении с периодом ремиссии, что указывает на преобладание симпатической нервной системы в данном периоде.

В связи с тем, что артериальная гипертензия является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ее наличие связывают с развитием таких осложнений, как ОКС и острое на-

Табл. 1

Показатели АД и ЧСС в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа n=10	I группа n=20		II группа n=30	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
ЧСС (ударов в минуту)	67,8+2,37	80,1+2,00 p<0,001	69,6+2,00 p=0,580 p1<0,001	84,0+1,77 p<0,001 p2=0,159	71,6+1,89 p=0,296 p1<0,001 p2=0,512
САД (мм рт. ст.)	128,3 + 1,30	141,8 + 1,65 p<0,001	135,3+1,56 p=0,007 p1<0,001	131,2 + 2,27 p=0,270 p2<0,001	126,9+ 2,41 p=0,620 p1=0.091 p2=0,005
ДАД (мм рт. ст.)	73,0 + 2,80	84,9+2,04 p=0,002	82,6+2,30 p=0,018 p1=0.422	78,4+2,13 p=0,188 p2=0,041	75,2+2,20 p=0,599 p1=0,108 p2=0,029
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	54,7+3,10	56,8+1,39 p=0,546	52,1+1,90 p=0,465 p1=0,109	52,9+1,50 p=0,572 p2=0,078	51,5+1,55 p=0,333 p1=0,132 p2=0,804

p – достоверные различия (p<0,05) с контролем; p_{1-} достоверные различия (p<0,05) 1 и 2 этапа; p_{2-} достоверные различия (p<0,05) междусоответствующими показателями 1 и 2 группы

рушение мозгового кровообращения (ОНМК), мы проводили оценку изменения АД и ВСР в период поллинации и в период ремиссии причинно-значимого аллергена, для выявления ранних признаков снижения ВСР и оценки влияния наличия аллергического воспаления на развитие осложнений ССЗ.

Согласно данных полученных результатов, увеличение ЧСС, САД и ДАД в период обострения поллиноза свидетельствует об активности симпатической нервной системы в этот период.

Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения. Эта система изменяет во времени свои параметры для достижения оптимального ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма [8].

На сегодняшний день все более широко используется метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), который предназначен для исследования и оценки вегетативной регуляции физиологических функций. Как известно, вегетативная нервная система управляет энергетическими и метаболическими процессами организма, осуществляет мобилизацию функциональных резервов при стрессовых воздействиях. Анализ ВСР, позволяет оценивать функциональное состояние организма в динамике [3].

Данный метод демонстрирует возможность объективной оценки состояния вегетативного гомеостаза, взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, влияние автономного и центрального звена управления ритмом сердца [1].

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза. Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов, промежуточные – у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие – у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [4].

Во время всего периода исследования у всех групп пациентов за весь период наблюдения регистрировался синусовый ритм.

Для количественной оценки колебаний длительности интервалов R-R использовались временной и спектральный (частотный) метод анализа ВСР.

При анализе временных показателей ВСР были получены результаты, свидетельствующие о снижении ВСР в период ремиссии и усилении симпатических влияний на сердечную деятельность в период обострения, что отразилось в динамике показателей отображенных в таблице 2.

Показатели SDNNi и SDANN отражают следующие друг за другом (последовательные) интервалы R-R на основании вычисления стандартного отклонения значений интервалов.

Как видно из данных таблицы 2, показатели ВСР у больных ССЗ выше в период поллинации причинно-значимого аллергена, чем в группе больных ССЗ в период ремиссии причинно-значимого аллергена, уровень SDANN – 150,3+8,52, p=0,001.

Сущность показателей RMSSD и pNN50 состоит в оценке степени различия соседних интервалов R-R. В результате сравнения показателей в группах было выявлено, что в группе ремиссии поллиноза отмечается достоверное снижение RMSSD (34,5+1,89) относительно группы контроля, p=0,030. В группах пациентов с ССЗ как в период поллинации, так и в период ремиссии было отмечено достоверное сни-

Табл. 2

Данные временного и спектрального анализа показателей ВСР в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа n=10	I группа n=20		II группа n=30	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
NN	876,6+45,20	800,8+9,75 p=0,132	850,0+14,68 p=0,587 p1=0,007	887,5+18,28 p=0,789 p2<0,001	813,8+23,10 p=0,195 p1=0,037 p2=0,193
SDNNi	77,8+7,79	63,1+4,79 p=0,100	62,7+1,88 p=0,088 p1=0,945	64,8+2,46 p=0,138 p2=0,751	59,8+2,51 p=0,050 p1=0,187 p2=0,367
SDANN	153,3+16,50	142,1+6,04 p=0,535	131,9+6,61 p=0,250 p1=0,277	150,3+8,52 p=0,866 p2=0,439	115,4+5,82 p=0,053 p1=0,001 p2=0,072
RMSSD	83,5+18,93	50,2+9,42 p=0,088	34,5+1,89 p=0,030 p1=0,118	37,2+3,22 p=0,037 p2=0,206.	35,5+4,00 p=0,033 p1=0,750 p2=0,812
pNN50	24,4+4,34	15,0+2,00 p=0,032	12,9+1,98 p=0,010 p1=0,470	14,9+2,17 p=0,042 p2=0,984	8,3+1,18 p=0,005 p1=0,014 p2=0,037
TI	13,6+0,88	13,2+0,50 p=0,685	12,0+0,76 p=0,222 p1=0,206	16,6+1,11 p=0,041 p2=0,008	14,69+0,94 p=0,419 p1=0,161 p2=0,036
VLF	2518+281,4	2242+228,1 p=0,471	2658+137,4 p=0,614 p1=0,129	2702+149,3 p=0,552 p2=0,085	2061+125,0 p=0,097 p1=0,003 p2=0,003
LF	3467+1076,0	2006+520,4 p=0,175	1273+95,18 p=0,073 p1=0,193	1360+95,74 p=0,083 p2=0,237	1180+88,15 p=0,023 p1=0,079 p2=0,487
HF	5629+2180,0	2156+1031,0 p=0,110	644,1+78,2 p=0,048 p1=0,166	821,7+125,2 p=0,055 p2=0,212	677,3+117,4 p=0,049 p1=0,436 p2=0,819
LF/HF	1,96+0,56	3,26+0,36 p=0,058	3,5+0,20 p=0,027 p1=0,828	3,71+0,38 p=0,025 p2=0,428.	4,48+0,37 p=0,001 p1=0,172 p2=0,026

p – достоверные различия (p<0,05) с контролем; p_{1-} достоверные различия (p<0,05) 1 и 2 этапа; p_{2-} достоверные различия (p<0,05) соответствующими показателями 1 и 2 группы.

жение показателей RMSSD относительно группы контроля, соответственно, p=0,037 и p=0,033.

Также было установлено, что уровень pNN50 в период обострения (15,06+2,00, p=0,023) и ремиссии поллиноза (12,99+1,98, p=0,010) достоверно ниже в сравнение с группой контроля. Достоверное снижение показателей ВСР отмечалось у лиц в группах ССЗ в период поллинации (14,99+2,17, p=0,042) и ремиссии (8,34+1,18, p=0,005) причинно-значимого аллергена. Эти показателя отражают преобладание влияние симпатических воздействий на сердечную деятельность в период обострения поллиноза.

Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца. При оценке спектрального анализа ВСР было выявлено снижение показателей LF во всех исследуемых группах, что видно из данных таблицы 2. Активность LF-волн отражает активность симпатических центров продолговатого мозга, влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы. Это проявляется в усилении недыхательных компонентов синусовой аритмии, в появлении медленных волн с все более высокими периодами, в возрастании их мощности. Полученные данные свидетельствуют о повышенной активности центральных и гуморальных механизмов регуляции сердечного ритма в период обострения симптомов поллиноза.

Выявленное изменение параметров характеризуют возрастание и активацию симпатической нервной системы.

Итак, как показали наши исследования, в периоде обострения поллиноза имеет достоверное увеличение ЧСС, САД и ДАД как активация симпатической нервной системы на саму аллергическую реакцию, что у больных с наличием коморбидного фона в

виде сердечно-сосудистых заболеваний потенциально может ухудшать коронарный кровоток у лиц, компрометированных по атеросклеротическому воспалению.

Известно, что регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной и центральной нервной системой с помощью ряда гуморальных и рефлекторных воздействий. Парасимпатическая и симпатическая нервные системы находятся в определенном взаимодействии [1, 8].

Холинергические рецепторы блуждающего нерва участвуют в регуляции воспалительного ответа дыхательных путей, посредством эфферентных вагусных окончаний, присутствующих в гладкой мускулатуре. Воспалительный процесс при обострении аллергических реакций может привести к нарушению сократимости гладкой мускулатуры [10, 11].

Первичное повышение активности симпатической нервной системы имеет компенсаторный характер, поскольку оно способствует повышению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. Однако дальнейшее повышение активности симпатической нервной системы может привести к целому комплексу неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушений ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов), что, в конечном итоге, может привести клинически к инфаркту миокарда.

Таким образом, исследования ВСР позволяет оценить не только выраженность вегетативных расстройств в организме пациентов в период обострения аллергического заболевания, но и установить вклад различных звеньев вегетативной и гуморальной регуляции в прогрессирование и развитие сопутствующей патологии на фоне длительного течения другого заболевания.

Выводы:

- В период поллинации причинно-значимого аллергена отмечается повышение САД и ДАД, что свидетельствует об активации симпатической нервной системы.
- При анализе временных и спектральных показателей ВСР были получены результаты, свидетельствующие о преобладании симпатической нервной системы в период обострения поллиноза и высокой активности гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечной деятельности.
- Активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом многоконтурной и многоуровневой регуляции системы кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального для организма приспособительного ответа, что отражает адаптационную реакцию организма.

Литература

1. *Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. – Вестник аритмологии. – 2001. – №1. – С. 36 – 42.*
2. *Бельтюков Е.К. и Братухин К.П. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области. – Аллергология Дерматология. – 2015. – №7(108). – С. 11 – 14.*
3. *Берсенев Е.Ю. Вегетативная регуляция сердечного ритма на разных этапах спортивной подготовки. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: Тез.докл. IV всерос. симп., Ижевск 19-21 ноября 2008/ УдГУ;эдкал.: Н.П. Шлык [и др.]. – Ижевск, 2008. – С. 45 – 47.*
4. *Буй МиньЗиен и Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. – Российский кардиологический журнал. – 2011. №6(92). – С. 69 – 75.*
5. *Карагодин В.П. и др. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе. – 2014. – Т 12, №1. – С. 21 – 35.*
6. *Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах. – Вестник РАМН. – 2010. – №6. – С. 49 – 54.*
7. *Шальнова С.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». – Российский кардиологический журнал. – 2012. № 5 (97). – С. 6 – 11.*
8. *Шишко В.И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности. – Журнал ГрГМУ. – 2009. – №3. – С. 6 – 8.*
9. *Alevizos M., Karagkouni A., Panagiotidou S., Vasiadi M., and Theoharides T. C. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. Ann Allergy Asthma Immunol. – 2014. P. 309–316.*
10. *Barnes P.J. Airway inflammation and autonomic control. Eur J Resp Dis. – 1986.*
11. *Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. British Medical Bulletin. – 1992.*
12. *Bergmann K., Sypniewska G. Is there an association of allergy and cardiovascular disease? Biochemia Medica. – 2011.*
13. *Chen C., Khismatullin D.B. Oxidized Low-Density Lipoprotein Contributes to Atherogenesis via Co-activation of Macrophages and Mast Cells. – PLoS One. – 2015. – №10(3). – С. 26 – 37.*
14. *Heart rate variability: standarts of measurements, physiological interpretation and clinical use//Circulation. – 1996. – P. 1043 – 1065.*
15. *Libby P. Inflammation in atherosclerosis. – Nature. — 2002. — Vol. 420. — P. 868-874.*
16. *Triggiani M., Patella V., Staiano R.I.,Granata F.and Marone G. Allergy and the cardiovascular system. – ClinExpImmunol. – 2008.*

Оригинальные исследования

Влияние соединения ATACL на противовоспалительный потенциал эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Д.С. Золотых, М.П. Ефремова

The joint effect of atacl on anti-inflammatory capacities of the endothelium of brain vessels of rats under conditions of experimental cerebral ischemia

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, D.S. Zolotykh, M.P. Efremova

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБО.У.В.О. Волгоградский государственный медицинский университет.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, эндотелиальная дисфункция, воспаление, эндотелиопротекция

Резюме

Влияние соединения ATACL на противовоспалительный потенциал эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Д.С. Золотых, М.П. Ефремова

Целью настоящего исследования являлось провести оценку влияния соединения ATACL на противовоспалительную функцию эндотелия сосудов на фоне ишемии головного мозга у крыс. В результате проведения исследования установлено положительное влияние соединения ATACL на противовоспалительную функцию эндотелия сосудов в условиях фокальной ишемии головного мозга у крыс. Введение данного соединения способствовало снижению (по отношению к животным, не получавшим фармакологической поддержки) содержания С–реактивного белка на 99,1% ($p<0,05$), матриксной металлопротеиназы–1 на 37,7% ($p<0,05$) и лейкоцитов в крови на 61,3% ($p<0,05$). При этом фармакологический эффект от введения ATACL был сопоставим с таковым у сулодексида и превосходил эффект от применения мексидола и тиоктовой кислоты.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, эндотелиальная дисфункция, воспаление, эндотелиопротекция.

Воронков Андрей Владиславович *д.м.н., доцент. Заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института 357532, Пятигорск, пр. Калинина 11 e-mail: prohor77@mail.ru*

Поздняков Дмитрий Игоревич, *аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института (автор, ответственный за переписку). 357532, Пятигорск, пр. Калинина 11 e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru тел: +7-918-756-08-89,*

Золотых Денис Сергеевич *к.фарм. н., преподаватель кафедры аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института. 357532, Пятигорск, пр. Калинина 11 e-mail: metronidazol@mail.ru*

Ефремова Марина Павловна, *преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института. 357532, Пятигорск, пр. Калинина 11 e-mail: efremova.marinka26@gmail.ru*

Abstract

The joint effect of ATACL on anti-inflammatory capacities of the endothelium of brain vessels of rats under conditions of experimental cerebral ischemia

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, D.S. Zolotykh, M.P. Efremova

The purpose of this study was to assess the joint effect of ATACL anti-inflammatory on endothelial function of vessels on the background of cerebral ischemia in rats. As a result of the studies a positive joint effect of ATACL on anti-inflammatory function of vascular endothelium in conditions of focal cerebral ischemia in rats was found. The introduction of this connection contributed to the decline (relative to animals who did not receive pharmacological support) C-reactive protein by 99.1% ($p<0.05$), matrix metalloproteinase-1 by 37.7% ($p<0.05$) and leukocytes in blood by 61.3% ($p<0.05$). In this case the pharmacological effect of the introduction of ATACL was comparable to that of the sulodexide and even surpassed the effect of mexidol and thioctic acid.

Keywords: cerebral ischemia, endothelial dysfunction, inflammation, endotheliopathy.

Ишемический инсульт представляет собой гетерогенный клинический синдром, объединяющий в себе целый ряд патофизиологических механизмов, формирующих «ишемический каскад» повреждения головного мозга. Немаловажным элементом этого «каскада» является воспалительный процесс [3, 8]. При этом ведущую роль в инициации и дальнейшем прогрессировании воспаления играет альтерация эндотелия сосудов – эндотелиальная дисфункция [1-3]. В условиях ишемии головного мозга на поврежденном эндотелии экспрессируется ряд молекул адгезии (P-селектин, E-селектин, L-селектин), что повышает коэффициент взаимодействия эндотелиоцитов с тромбоцитами и лейкоцитами, способствуя лейкоцитарной инфильтрации паренхимы мозга и активации тромбообразования [4, 9]. Кроме того, в условиях ишемического повреждения головного мозга активируется ряд протеолитических ферментов, среди которых наибольшую роль в прогрессировании дисфункции эндотелия, а, следовательно, и воспалительного процесса играет экспрессия матриксной металлопротеиназы–1 (ММП-1). Активация ММП–1 способствует деструкции коллагеновых волокон субэндотелиального слоя, что ведет к росту экстравазации воды, электролитов и белков, инициируя, таким образом, развитие отека головного мозга, усиление ангиогенеза с гиперпролиферацией сосудистой стенки, повышает продукцию хемокинов, способствуя, тем самым, повышению лейкоцитарной инфильтрации мозговой ткани [5, 7]. Таким образом, можно предположить, что коррекция дисфункции эндотелия сосудов в условиях ишемического повреждения головного мозга способна уменьшить проявление воспаления и способствовать, тем самым, церебропротекции. При этом, потенциальной «мишенью» для действия фармакологически активных субстанций может быть ММП-1. Ранее для соединения ATACL была установлена способность восстанавливать вазодилатирующую [2] и антитромботическую [1] функции эндотелия в условиях недостаточности мозгового кровообращения, что может служить предпосылкой для изучения влияния данного соединения противовоспалительную функцию эндотелия сосудов на фоне ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на 60-ти крысах – самцах линии Wistar массой 200-220 грамм, разделенных на 6 равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первая группа являлась ложнооперированной (Л/О). Вторая группа крыс – группа негативного контроля (НК) с фокальной ишемией головного мозга, не получавшая фармакологическую поддержку. Третьей и последующим группам животных также воспроизводили ишемическое повреждение головного мозга путем необратимой (коагуляция) правосторонней окклюзии средней мозговой артерии в условиях хлоралгидратной анестезии (350 мг/кг) [1], при этом третьей группе крыс вводили мексидол (Фармасофт, Россия) в дозе 30 мг/кг, четвертой – тиоктовую кислоту (Октолипен, Фармстандарт – Лексредства, Россия) в дозе 50 мг/кг, пятой и шестой – сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wasserman, Италия) и ATACL (4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричная кислота) в дозе 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопротеинлипазы) и 100 мг/кг, соответственно [1, 2]. Исследуемое соединение ATACL и препараты сравнения вводились *per os* непосредственно сразу после воспроизведения ишемии головного мозга и на протяжении 3-х суток. По истечении указанного времени производили оценку состояния противовоспалительной функции эндотелия путем определения концентрации С–реактивного белка (СРБ), содержания лейкоцитов в крови и активности ММП–1. Концентрацию СРБ оценивали методом латекс–агглютинации стандартным набором реактивов для качественного и количественного определения СРБ производства компании «АРБИС+» (Санкт-Петербург, Россия). Содержание лейкоцитов в крови определяли с использованием системы автоматического гематологического анализатора BC–2800 vet (Mindray, КНР). Концентрацию ММП–1 оценивали методом твердо-

Табл. 1

Изменение параметров, характеризующих противовоспалительную функцию эндотелия сосудов, у крыс на фоне фокальной ишемии головного мозга и применения соединения ATACL

Группа	ЛО	НК	Сулодексид	Мексидол	Тиоктовая кислота	ATACL
СРБ, мг/л	2,23±0,228	13,92±1,125Δ	7,46±0,527*	8,41±0,743*	11,21±1,261	6,99±0,446*
WBC, 109кл/л	8,26±1,325	11,16±1,178Δ	7,34±0,998*	6,88±0,959*	8,24±0,928*	6,92±0,817*
ММП-1, нг/мл	24,17±1,297	35,06±5,919Δ	28,86±2,315	32,11±0,025	24,67±2,604*	25,47±2,498*

Примечание: Δ – статистически значимо (t – критерий Стьюдента) относительно Л/О группы крыс ($p<0,05$); * – статистически значимо (U – критерий Манна – Уитни) относительно НК группы крыс ($p<0,05$).

фазного иммуноферментного анализа набором реактивов для видоспецифичного (крыса) определения матриксной металлопротеиназы–1 производства компании *Cloud Clone corp*. (США). Считывание результатов производили на микропланшетном ридере Infinite F50 (*Tecan,* Австрия).

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. В противном случае дальнейшую статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Содержание СРБ (табл. 1) у ложнооперированных животных составляло 2,23 ± 0,228 мг/л, при концентрации лейкоцитов в крови у данной группы крыс 8,26 ± 1,325 *10^9кл/л. У Л/О группы животных концентрация ММП-1 составляла 24,17 ± 1,297 нг/мл. Полученные результаты согласуются с литературными данными [6].

На фоне фокальной ишемии головного мозга у НК группы животных отмечено повышение концентрации С-реактивного белка и ММП-1, относительно ложнооперированных крыс в 6,2 ($p<0,05$) раза и на 45,1% ($p<0,05$), соответственно. Данные изменения сопровождались умеренным лейкоцитозом (содержание лейкоцитов у НК группы крыс превосходило аналогичный показатель Л/О животных на 35,1% ($p<0,05$), что согласуется с литературными данными [3].

Применение мексидола в условиях ишемического повреждения головного мозга способствовало уменьшению содержания С-реактивного (табл.1) белка относительно группы животных негативного контроля на 65,5% ($p<0,05$), при полном восстановлении лейкоцитарной концентрации (табл.1) (статистически значимых отличий относительно Л/О группы крыс установлено не было). Содержание ММП–1 (табл.1) на фоне введения крысам мексидола статистически значимо не изменилось по отношению к НК группе животных.

На фоне введения тиоктовой кислоты содержание С-реактивного белка и МПП-1 (табл.1.) статистически значимо не отличались от таковых у НК группы крыс. Концентрация лейкоцитов в крови у животных, получавших тиоктовую кислоту, было сопоставимо с группой ложнооперированных крыс.

У животных, получавших сулодексид, концентрация С-реактивного белка (табл.1) относительно группы крыс негативного контроля снизилась на 86,3% ($p<0,05$). При этом у данной группы животных содержание лейкоцитов уменьшилось по отношению к НК группе крыс на 52% ($p<0,05$). Концентрация ММП-1 на фоне применения сулодексида снизилась относительно группы животных негативного контроля на 42,1% ($p<0,05$).

Применение соединения ATACL на фоне ишемии головного мозга способствовало уменьшению (по сравнению с НК группой крыс) концентрации СРБ и ММП- 1 на 99,1% ($p<0,05$) и 37,7% ($p<0,05$), соответственно. При этом содержание лейкоцитов у животных, получавших ATACL, статистически значимо не отличалось от аналогичного значения Л/О группы крыс (табл.1).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, соединение ATACL может оказывать положительное влияние на противовоспалительную функцию эндотелия сосудов за счет уменьшения концентрации матриксной металлопротеиназы-1, снижения концентрации С-реактивного белка и лейкоцитов в крови у крыс на фоне фокальной ишемии головного мозга.

Выводы:

- Фокальная ишемия головного мозга приводит у крыс к угнетению противовоспалительного потенциала сосудистого эндотелия, сопровождаемым повышением концентрации С-реактивного белка (в 6,2 раза ($p<0,05$)), протеолитических ферментов, в частности, ММП-1 (на 45,1% ($p<0,05$)) и умеренным лейкоцитозом (содержание лейкоцитов у НК группы крыс увеличилось на 35,1% ($p<0,05$)).
- Из препаратов сравнения наиболее выраженное действие на состояние противовоспалительной функции эндотелия сосудов оказало введение сулодексида, на фоне применения которого снижалась концентрация СРБ (на 86,3% ($p<0,05$)), ММП-1 (на 42,1% ($p<0,05$)) и лейкоцитов в крови

(на 52% (p<0,05)).

• Введение соединения ATACL, практически в равной степени с сулодексидом, способствовало уменьшению содержания СРБ, лейкоцитов в крови и ММП-1, способствуя, тем самым, восстановлению противовоспалительного потенциала эндотелия сосудов на фоне ишемии головного мозга у крыс, превосходя по данному эффекту мексидол и тиоктовую кислоту.

Литература

1. *Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Сравнительная оценка влияния ATACL, мексидола и тиоктовой кислоты на антитромботическую функцию эндотелия и некоторые показатели состава периферической крови экспериментальных животных на фоне фокальной ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24398 (дата обращения: 13.06.2017).*
2. *Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Эндотелиопротекторные свойства флоридзина, 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и соединения VMA – 10-18 при экспериментально вызванной ишемии головного мозга // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т.1, № 3. – С. 58-64.*
3. *Elkind M.S.V., Luna J.M., McClure L.A. C-reactive Protein as a Prognostic Marker after Lacunar Stroke: The Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke (LIMITS) Study // Stroke; a journal of cerebral circulation. – 2014. – Vol. 45. – P. 707-716.*
4. *Henry B.L., Monien B.H., Bock P.E. A Novel allosteric pathway of thrombin inhibition: Exosite II mediated potent inhibition of thrombin by chemo-enzymatic, sulfated dehydropolymers of 4-hydroxycinnamic acids // The Journal of biological chemistry. – 2007. – Vol.282. – P.31891-31899.*
5. *Mazor R., Alsaigh T., Shaked H. Matrix Metalloproteinase-1-mediated Up-regulation of Vascular Endothelial Growth Factor-2 in Endothelial Cells // The Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol.288. – P.598-607.*
6. *Singh U., Dasu M.R., Yancey P.G. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats // Journal of lipid research. – 2008. – Vol.49. – P.1015-1023.*
7. *Struewing I.T., Durham S.N., Barnett C.D. Enhanced Endothelial Cell Senescence by Lithium-induced Matrix Metalloproteinase-1 Expression // The Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Vol.284. – P.595-606.*
8. *Warner D.S, Sheng H. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain // J. Exp. Biol. – 2004. – Vol. 207. – P.21–31.*
9. *Yunoki T., Deguchi K., Omote Y. Anti-oxidative nutrient-rich diet protects against acute ischemic brain damage in rats // Brain. Res. – 2014. – Vol. 31. – P.1587- 1601.*

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал -2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение » «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e–mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ