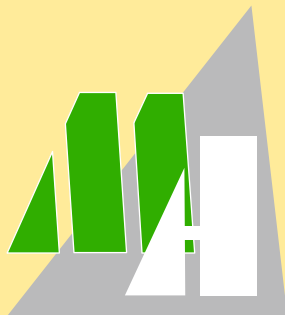


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

34 (331) 2017



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА

том № 2

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.



ГРИНТЕРОЛ®

урсодезоксихолевая кислота

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ? ВЫХОД ЕСТЬ

Базовая терапия холестаза,
сервисная гепатопротекция
и липолиз

www.cholestazu.net



**Современная поликлиника
Том №2**

Медицинский алфавит №34 (331) 2017
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Сеница

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов
Главный редактор серии
«Современная поликлиника»
журнала «Медицинский алфавит»
И.И. Чукаева

**Редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф.
В.И. Покровский, д.м.н., проф.
С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
В.Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С.К. Терновой, д.м.н., проф.
Н.В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

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

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

Редакция оставляет за собой право
сокращения и стилистической правки текста
без дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов опубликованных
материалов.

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

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций. Рег. номер
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Уст. тираж 14000.
Формат А4.

Цена договорная. При перепечатке ссылка на
журнал «МА» обязательна.

За содержание рекламы ответственность
несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несут авторы.

Подписан в печать 10 ноября 2017 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 Вопросы рационального выбора
нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-
сосудистом риске
В.Н. Ларина, И.И. Чукаева
- 14 Инфекционная безопасность в условиях поликлиники
Е.Н. Крошкина
- 18 Влияние длительного стресса на показатели суточной
вариабельности артериального давления у женщин
*И.И. Чукаева, Н.А. Плотникова, Ф.Д. Ахматова, А.Г. Румянцев,
Е.А. Спиридонова*
- 22 Ведение пациента с рефрактерным течением гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни
И.И. Чукаева, Н.В. Орлова
- 28 Изучение влияния стрессоустойчивости на течение
послеоперационного периода
*Н.В. Орлова, О.Е. Морун, А.Я. Капкаева, Х.М. Магомедов,
Я.Г. Спирыкина*
- 33 Изучение генетической обусловленности развития
солечувствительной артериальной гипертензии
*И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, И.А. Аляутдинова, Я.Г. Спирыкина,
И.Н. Малышева, В.А. Потанов*
- 39 Анализ сердечно-сосудистой заболеваемости в г. Москве
и применение различных технологий в профилактике артериальной
гипертензии
Н.В. Орлова, С.А. Сапожников, Я.Г. Спирыкина
- 50 Подписка

Contents

- 6 Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular risk
V.N. Larina, I.I. Chukaeva
- 14 Infectious safety in polyclinic conditions
E.N. Kroshkina
- 18 Prolonged stress effect on daily variability of blood pressure indicators in women
I.I. Chukaeva, N.A. Plotnikova, F.D. Akhmatova, A. G. Rumyantsev, E.A. Spiridonova
- 22 Clinical management of patient with refractory gastroesophageal reflux disease
I.I. Chukaeva, N.V. Orlova
- 28 Research of stress resistance influence on postoperative period
N.V. Orlova, O.E. Morunov, A. Ya. Kapkaeva, Kh. M. Magomedov, Ya. G. Spiryakina
- 33 Research of genetic conditionality of development of salt-sensitive arterial
hypertension
*I.I. Chukaeva, N.V. Orlova, I.A. Alyautdinova, I.N. Malysheva, V.A. Potapov,
Ya. G. Spiryakina*
- 39 Analysis of cardiovascular morbidity in Moscow and use of various technologies in
prevention of arterial hypertension
N.V. Orlova, S.A. Sapozhnikov, Ya. G. Spiryakina
- 50 Subscription

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

Редакционный совет

Главный редактор

Чукаева Ирина Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой поликлинической терапии московского факультета ГБОУ ВПО «РГМУ», президент московского отделения Российского медицинского общества артериальной гипертонии (РМОАГ), исполнительный директор центра профессиональной поддержки врачей первичного звена

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

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

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

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

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

Громова Ольга Алексеевна (г. Иваново), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИвГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «РНИУ РГМУ», клинический фармаколог высшей врачебной категории

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Chukaeva I.I., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G.A., MD, DMSci, professor

Bodnya O.S., MD, PhD

Vizel A.A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O.V., MD, DMSci, professor

Gendlin G.E., MD, DMSci, professor

Gromova O.A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M.V., MD, DMSci, professor

Isakov V.A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I.M., MD, DMSci, professor

Larina V.N., MD, DMSci, professor

Mkrtumyan A.M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G.N., MD, DMSci, professor

Orlova N.V., MD, DMSci, professor

Ostroumova O.D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V.M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A.G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O.G., MD, DMSci, professor

Struk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A.I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

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

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

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

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

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

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



Создавая здоровое
будущее



Tensoval[®]*

duo control



ВОЗЬМИ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЬ



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



Полностью автоматический с манжетой на плечо



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



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



Датчик для обнаружения различных видов аритмии



Удобный чехол для хранения



**Домашняя
диагностика**

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

HARTMANN
20 ЛЕТ
В РОССИИ

* Тенсовал дуо контрол
Информация предназначения для специалистов

Вопросы рационального выбора нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистом риске

В. Н. Ларина, д.м.н., проф. кафедры
И. И. Чукаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой

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

Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular risk

V. N. Larina, I. I. Chukaeva

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

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме лечения болевого синдрома при остеоартрозе у лиц пожилого возраста. Приводятся современные сведения о механизме действия, эффективности, преимуществах и недостатках нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике. Особое внимание уделяется умеренно селективному ингибитору циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мелоксикаму. Показано, что прием мелоксикама ассоциируется с небольшим риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что делает возможным осторожное применение этого препарата у лиц старшего возраста с сочетанной патологией.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, пожилые больные, артериальная гипертензия, остеоартрит.

Resume

The review is dedicated to the actual problem of treatment of pain syndrome in elderly patients with arterial hypertension and osteoarthritis. The article describes the mechanism of action, effectiveness, specific advantages and disadvantages of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical data on semiselective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam are discussed. The cardiovascular and gastrointestinal safety of meloxicam has been shown in elderly multimorbidity patients.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, elderly patients, arterial hypertension, osteoarthritis.

Возраст является важнейшим фактором риска развития многих заболеваний, а сочетание артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, заболеваний бронхо-легочной системы, патологии опорно-двигательного аппарата и др. чаще встречается у лиц пожилого и старческого возрастов. Взаимовлияние заболеваний в старшем возрасте увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни, приводит к избыточности медицинских назначений и ограничивает возможности рационального выбора лекарственной терапии.

Женщина 75 лет обратилась к врачу-терапевту поликлиники с жалобами на головную боль, головокружение нередко при подъеме из положения сидя, усталость, снижение переносимости физической нагрузки, появление отеков голеней. Избыточное питание, вредные привычки отрицает. В анамнезе артериальная гипертензия более 15 лет, нарушение толерантности

к глюкозе, остеоартрит (ОА) коленных суставов, остеопороз бедренной кости (Т-критерий $-2,5$; минеральная плотность костной ткани в области шейки бедренной кости $0,741 \text{ г/см}^2$). С июля 2015 года регулярно принимает рекомендованную медикаментозную терапию: эналаприл (10 мг два раза в день), гидрохлортиазид 25 мг, метопролол 50 мг два раза в день, эпизодически по потребности парацетамол или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для уменьшения выраженности болевого синдрома. На протяжении последнего месяца принимала регулярно НПВП для снятия боли в коленном суставе, которая появилась после малотравматичного падения. В связи с увеличением уровня артериального давления (АД) пациентка самостоятельно увеличила дозу эналаприла до 20 мг два раза в день и метопролола до 100 мг два раза в день.

Большинство проблем, связанных с диагностикой, лечением и реабилитацией пожилых больных, по-преж-

нему приходится регулировать врачу-терапевту или врачу общей практики, от которого требуются широкая общеклиническая подготовка и умение решать многие междисциплинарные вопросы. Врач-терапевт (врач общей практики) поликлиники при первой встрече с пациентом имеет минимальную информацию о состоянии его здоровья, а особенности пожилого возраста (полиморбидность, гериатрические синдромы, полипрагмазия, низкая приверженность лечению), короткий период времени, отведенный для осмотра пациента в амбулаторных условиях, безусловно, сохраняют проблему выбора безопасной и рациональной терапии актуальной [1].

Подтверждением этому служит ретроспективный анализ назначений в 2003 году (более 400 тыс. человек) и в 2004 году (297 тыс. человек), который показал, что практически каждый пятый амбулаторный пациент получал хотя бы один необоснованно назначенный лекарственный препарат (ЛП). В этом списке

лидировали короткодействующий дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин, диазепам и нестероидный противовоспалительный препарат индометацин [2].

Систематический обзор ошибок назначения лекарственной терапии в 11 исследованиях, проведенный за период с октября 2000 года до октября 2015-го в Великобритании, Франции, Германии и Испании, выявил практически аналогичные данные: 75 % пациентов пожилого возраста получали хотя бы один необоснованно назначенный препарат, что ассоциировалось с высоким уровнем осложнений, побочных эффектов и неблагоприятным прогнозом [3].

У врачей существует представление о пожилom человеке, как имеющем множество заболеваний и нуждающемся в назначении большого количества ЛП, что, безусловно, имеет значение. Однако в старости нередко значимым является не наличие самого заболевания, а то, насколько оно ограничивает повседневную активность человека и усиливает его зависимость от посторонней помощи. Учитывая этот факт, необоснованно рекомендованные ЛП могут существенно ухудшить клиническое состояние пациента, снизить его качество жизни и повысить риск неблагоприятного исхода.

На фоне комплекса сопутствующей патологии АГ и остеоартрит являются наиболее частыми заболеваниями в пожилом возрасте. Медико-социальная значимость АГ не вызывает сомнений, а адекватный контроль АД в пожилом возрасте может значительно снизить сердечно-сосудистые осложнения и смертность, что существенно эффективнее лечения случившихся сердечно-сосудистых событий в результате неконтролируемой АГ. Для этого необходимы нормализация АД (достижение целевых значений), своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска (курение, нарушение липидного обмена, гипергликемия, ожирение), предупреждение и замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, лечение ассоциированных и сопутствующих



Рисунок 1. Факторы риска возникновения ОА.

заболеваний (ИБС, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет и др.) [4, 5].

На сегодняшний день ОА рассматривается как многофакторное заболевание (рис. 1) и встречается у 13 % взрослого населения российской популяции [6, 7].

Значительное нарастание случаев ОА обусловлено старением населения и пандемией ожирения, что позволяет рассматривать ОА в качестве серьезной проблемы многих стран. Клинические состояния, ассоциированные с ОА, помимо ожирения, включают в себя остеопороз, заболевания легких и желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, НПВП-гастропатия, стресс-индуцированные эрозии и язвы), коллагенозы, профессиональные болезни и сердечно-сосудистые заболевания, среди которых ведущее место принадлежит АГ [8, 9].

ОА и АГ имеют прогрессирующее течение, способствуют выраженным функциональным нарушениям, нетрудоспособности и инвалидности. ОА не относится к жизнеугрожающим состояниям, однако хроническая боль приводит к уменьшению продолжительности жизни в среднем на 10 лет и доставляет пациенту наибольший дискомфорт и беспокойство, а также требует частого обращения к врачу за помощью.

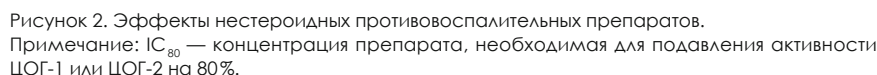
Боль при ОА может быть разной интенсивности и обусловлена вовлечением в процесс иннервируемых и содержащих болевые и близкие к ним по свойствам рецепторы тканей, окружающих суставную хрящ (синовialная мембрана; капсула; связочный аппарат сустава; околоуставные мышцы, находящиеся в состоянии спазма; надкостница; субхондральная кость).

Раннее начало, комплексность, систематичность, индивидуальный подход к пациенту и учет сопутствующей патологии являются основными факторами эффективности лечения при ОА, которое осуществляется в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-терапевтом (врачом общей практики) в соответствии с установленными стандартами с учетом рекомендаций врачей-ревматологов.

Основная цель лечения — предотвращение прогрессирования дегенерации хряща и максимально возможное сохранение функции сустава.

Лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение боли, коррекцию функциональной недостаточности сустава, улучшение качества жизни больных.

В качестве симптоматического средства быстрого действия при слабых или умеренных болях в суставах применяется парацетамол в минимальной эффективной дозе (до 3,0 г



В 1897 году были получены образцы ацетилсалициловой кислоты, которые начали использовать в медицинских целях, а в середине прошлого столетия появился первый несалицилатный НПВП индометацин. На сегодняшний день доступен ши-

Противовоспалительный эффект НПВП ассоциируется в первую очередь с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ; другие названия: простагландинсинтетаза, рН-эндопероксидсинтетаза) — основного фермента метаболизма арахидоно-

ЦОГ-1 является «конститутивным» ферментом, поскольку синтезируется под влиянием физиологических стимулов в большинстве тканей организма (миокард, тромбоциты, париетальные клетки, почки) и регулирует нормальные клеточные процессы — агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, деление клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и выделительную функцию почек. В противоположность этому, ЦОГ-2 обычно не обнаруживается в большинстве тканей организма и экспрессируется в ответ на выра-

ботку воспалительных цитокинов и митогенов (атерогенез, новообразование и ишемия). Показано, что противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением активности именно ЦОГ-2. Возможно, данный феномен оказывает влияние и на центральные механизмы формирования боли (центральную сенситизацию), поскольку в этом случае наблюдается гиперпродукция простагландинов [12].

ЦОГ-2 также экспрессируется в нормальных эндотелиальных клетках во время стресса. Подавление ЦОГ-2 ассоциировано с супрессией простагланцинов, который защищает эндотелиоциты во время стресса, с вазодилатацией, с подавлением пролиферации гладкомышечных клеток и с процессами, противоположными агрегации тромбоцитов. Тромбоциты содержат только ЦОГ-1, которая превращает арахидоновую кислоту в тромбоксан A_2 — потенциальный мощный проагрегационный и вазоконстрикторный агент [11].

Подавление эндогенной, опосредуемой ЦОГ-1, продукции простагландинов в слизистых клетках желудка увеличивает риск желудочно-кишечной токсичности (диспепсия, язвенные дефекты, кровотечение, перфорации) и ограничивает длительное применение НПВП. В связи с этим ожидалось, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 будут обладать противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим эффектом без повышения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). «ЦОГ-2 — гипотеза» способствовала синтезу и развитию коксибов, которые впервые начали использоваться в клинической практике в 1998 году [13, 14].

Результаты мета-анализа, в котором приняли участие более 120 тысяч пациентов из 280 исследований, показали, что в целом при приеме НПВП весьма высокий процент возникновения осложнений со стороны ЖКТ, достаточно высокий, но при этом они реже встречались при приеме диклофенака и коксибов, чем ибупрофена и напроксена [15].

Ингибирование конститутивной изоформы ЦОГ-1 создает дефицит простагланцинов I_2 , ухудшая кровоток

в стенке желудка, а снижение синтеза простагландина E_2 ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии и способствует язвенно-атрофическим эффектам, особенно при длительном приеме НПВП, отмечаются во всех отделах ЖКТ, но наиболее выражены в участках гастродуоденальной зоны, особенно в антральном отделе желудка, где наиболее высокая плотность рецепторов простагландинов.

В последние годы большое внимание уделяется сердечно-сосудистой безопасности этой группы препаратов [16] в связи с обнаружением высокой «кардиотоксичности» рофекоксиба по сравнению с другими НПВП или плацебо, по результатам крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [17]. Поскольку все селективные НПВП рассматривались на тот момент как однородная группа препаратов, исходя из их фармакологических свойств, данное заключение распространилось на все селективные НПВП.

В 2013 году Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (US Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало добавить в инструкцию по применению НПВП информацию, предупреждающую о возможности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [18], а в 2015 году инициировало создание новых правил применения НПВП с учетом возможности появления ССО, вероятность которых максимальна в первые дни и при длительном применении НПВП.

ССО обусловлены фармакологическим действием НПВП, а именно блокадой ЦОГ-2, опосредованным подавлением синтеза простагландина E_2 и простагланцинов. ЦОГ-2 — зависимый синтез простагландина E_2 в ткани почек является одним из важнейших механизмов контроля АД, а простагланцины, который образуется в области атеросклеротических бляшек, оказывает мощное антиагрегационное действие, препятствуя локальной агрегации тромбоцитов. В связи с этим любые НПВП (селективные и неселективные в отношении ЦОГ-2)

способны дестабилизировать АД и провоцировать развитие тромбозов в сосудистом русле. Необходимо принимать во внимание тот факт, что способность неселективных НПВП обратимо блокировать ЦОГ-1 тромбоцитов (только аспирин — необратимый ингибитор ЦОГ-1) и подавлять синтез тромбоксана A_2 теоретически может уменьшить их протромботическую активность. В связи с этим сформировалось мнение, что неселективные НПВП реже вызывают нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, чем селективные НПВП [19, 20].

Мета-анализ 280 РКИ, проведенный N. Blaha и соавт., показал высокий риск развития ССО при приеме коксибов, но и среди неселективных НПВП лишь напроксен демонстрировал низкий риск развития этих осложнений (ОШ: 0,93; 95 % ДИ: 0,69–1,27), в то время как диклофенак (ОШ: 1,41; 95 % ДИ: 1,12–1,78) и ибупрофен (ОШ: 1,44; 95 % ДИ: 0,89–2,33) по степени риска были сопоставимы с коксибами [15].

Многие исследователи единодушны во мнении, что сердечно-сосудистые эффекты НПВП невозможно объяснить только селективностью в отношении ЦОГ-2 и, вероятно, существуют иные фармакологические или фармакокинетические механизмы, требующие дальнейшего изучения. К тому же оценка «кардиотоксичности» НПВП чрезвычайно затруднительна, поскольку она зависит от клинических особенностей пациента, возраста, характера и течения заболевания, включая сопутствующую патологию.

В когортном исследовании в Дании оценивался краткосрочный эффект впервые назначенных НПВП на уровень систолического АД (САД) у амбулаторных пациентов 65 лет и старше, принимающих гипотензивные препараты. САД измерялось до назначения НПВП, спустя неделю и две недели от момента приема НПВП. Оценивались факторы риска чрезмерного повышения САД (на 10 и более мм рт. ст.). У 10,4 % пациентов через неделю и у 8 % пациентов через две недели наблюдалось чрезмерное повышение САД. Пациенты,

Таблица 1
Факторы риска развития осложнений при приеме
нестероидных противовоспалительных препаратов

Факторы риска
Пожилым и старческим возраст
Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, бронхиальная астма, заболевания почек, печени, ЖКТ и др.
Необходимость приема высоких доз НПВП
Комбинированная терапия НПВП с глюкокортикоидами, ацетилсалициловой кислотой или непрямыми антикоагулянтами



Рисунок 4. Степенчатый подход к фармакологическому лечению хронической боли у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. Адаптировано из [11].

которые принимали более одной суточной дозы НПВП (ОШ: 3,3; 95 % ДИ: 1,1–10,0), находились в группе риска существенного повышения САД. Авторы сделали заключение о необходимости контроля уровня САД до и во время лечения НПВП и особенно при повышении дозы НПВП [21].

В связи с этим, выбирая представителя НПВП и терапевтическую дозу, необходимо учитывать уровень их противовоспалительной активности, переносимость, селективность в отношении ЦОГ, наличие сопутствующих заболеваний и возможность сочетания с другими ЛП. Очень важно помнить о факторах риска развития осложнений НПВП (табл. 1).

Несмотря на то что эффекты НПВП, включая и их влияние на сердечно-сосудистую систему, изучены во многих крупных РКИ и мета-анализах, на сегодняшний день не достигнут консенсус о «кардиотоксичности» этой группы препаратов.

Поскольку использование НПВП является неотъемлемой частью практики врачей разных специальностей, очень важно и, как показывают результаты многих исследований и мета-анализов, возможно предотвратить нежелательные эффекты НПВП при разумном выборе препарата и его режима приема с учетом клинических особенностей пациента и его возраста [22].

Этого подхода придерживаются и отечественные специалисты, пред-

лагающие структурированный подход к назначению НПВП, учитывающий клинические особенности заболеваний и фармакологические свойства конкретных НПВП [10].

Эксперты рабочей группы по сердечно-сосудистой фармакотерапии Европейского общества кардиологов (2016) разработали индивидуальный комплексный подход, включающий тщательную оценку риска ССО и кровотечений при назначении неаспиринных НПВП и ступенчатый выбор фармакологического лечения хронической боли у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития (рис. 4).

Рациональный выбор НПВП у лиц старшего возраста и с сочетанной патологией должен учитывать приведенные выше факторы риска, преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости, эффективности, безопасности и удобства применения. Алгоритм рационального назначения НПВП в клинической практике представлен в табл. 2 [10].

В настоящее время доказано, что умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (Мовалис) обладает благоприятным профилем безопасности при сочетанной патологии [23]. Препарат начал использоваться в широкой клинической практике в середине 90-х годов прошлого столетия, и за прошедший период времени его эффективность показана во многих клинических исследованиях с участием больных с воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника [24]. Примечательно, что одним из достоинств данного препарата является отсутствие повреждающего воздействия на суставной хрящ. Этот эффект обусловлен анаболическим действием мелоксикама: подавлением синтеза интерлейкина-1, экспрессией фактора роста, нейтрализующим эффектом в отношении действия металлопротеиназы и торможением апоптоза хондроцитов [25].

Мелоксикам относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетич-



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!



Мовалис® – препарат выбора с двойным противовоспалительным эффектом^{1,2}

Выраженный противовоспалительный эффект и благоприятный профиль безопасности благодаря воздействию на воспаление сразу по двум направлениям:³

- 1** преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹
- 2** ингибирование микросомальной простагландин E_2 синтетазы-1¹

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения, таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях, отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточ-

ность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхит; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный межулярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

1. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IJMBB Life. 2014 Dec; 66(12): 803-811. 2. Данные IMS 2016. 3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168. RU/MOV-161049 от 30.12.2016



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
www.boehringer-ingenelheim.ru, телефон +7 (495) 544-50-44

Таблица 2
Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ	Риск сердечно-сосудистых осложнений		
Риск осложнений	Низкий	Умеренный — высокий	Очень высокий*
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена	Избегать назначения любых НПВП
Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

Примечание: н-НПВП — неселективные НПВП, с-НПВП — селективные НПВП, ИПП — ингибиторы протонной помпы; * — инфаркт миокарда или ишемический инсульт (транзиторная ишемическая атака) в анамнезе, ИБС, сахарный диабет II типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше.

ческое и антипиретическое действия. Выраженный противовоспалительный эффект мелоксикама установлен на всех стандартных моделях воспаления.

Мелоксикам имеет высокую абсолютную биодоступность (90 %) и хорошо всасывается из ЖКТ после приема внутрь. Этот препарат легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация уже через час после перорального приема достигает 50 % от уровня в плазме. Период полувыведения мелоксикама колеблется от 13 до 25 часов, что дает основание для его однократного приема в сутки. Препарат обладает кумулятивными свойствами, и максимальная концентрация в организме отмечена на 4–5-е сутки приема. Мелоксикам имеет лекарственные формы как для приема внутрь, так и для парентерального введения, что имеет большое практическое значение.

Для более быстрого наступления эффекта действия мелоксикама рекомендована ступенчатая терапия: внутримышечное введение 15 мг мелоксикама в первые три дня с последующим переходом на пероральный прием препарата. Суточная доза мелоксикама составляет 15 мг. Более низкая доза препарата показана пациентам при наличии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сниженной скорости клубочковой фильтрации, а также лицам пожилого и старческого возрастов. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание, что очень важно при выборе терапии у пациентов с сопутствующей патологией.

Для практикующего врача очень важен тот факт, что мелоксикам не уступает по эффективности многим НПВП, а благодаря избирательному подавлению активности ЦОГ-2, высокий уровень экспрессии которой определяется в основном в очаге воспаления, имеет лучший спектр безопасности, в частности, при его приеме реже наблюдаются осложнения со стороны ЖКТ, особенно в виде диспепсии и бессимптомных язв [26, 27, 28].

Мелоксикам отличается от других ингибиторов ЦОГ-2 по влиянию на агрегацию тромбоцитов, что объясняется особенностями его структуры. В частности, он связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а высокоселективные коксибы — с боковым карманом канала ЦОГ-2, при этом они слабее ингибируют тромбоксан, участвующий в агрегации тромбоцитов. К тому же показано, что применение аспирина снижает риск развития инфаркта миокарда на фоне лечения мелоксикамом (ОШ: 1,52; 95 % ДИ: 1,03–2,11 против ОШ: 0,53; 95 % ДИ: 0,26–1,10) [29].

Анализ 19 клинических исследований по оценке риска развития ССО и поражения почек при приеме НПВП (целекоксиб, мелоксикам, диклофенак, рофекоксиб, ибупрофен, индометацин, напроксен, этодоллак) на протяжении более чем 90 дней показал, что прием мелоксикама (ОШ: 0,58; 95 % ДИ: 0,43–0,79) не ассоциировался с повышенным риском развития ССО [30]. Экспериментальное исследование, проведенное под руководством V. Hassan, показало благоприятный эффект мелоксикама на восстановление активности ми-

окардиальных ферментов у мышей после воздействия доксорубицином [31]. Эти результаты позволяют предположить отсутствие у мелоксикама повышенного сердечно-сосудистого риска.

В 2017 году представлены результаты мета-анализа, направленного на определение «кардиотоксичности» селективных НПВП. Была проанализирована информация, полученная из РКИ и проспективных когортных исследований, в которых сравнивались НПВП между собой и с плацебо. Восемь НПВП были включены в этот анализ: ибупрофен, диклофенак, напроксен, мелоксикам, эторикоксиб, целекоксиб, лумиракоксиб, рофекоксиб. Три первых были выбраны из-за их неселективности, а остальные пять из-за их влияния на ЦОГ-2. Рофекоксиб также был включен в анализ из-за его известного негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [32]. Только прием рофекоксиба ассоциировался с возникновением инфаркта миокарда, когда его сравнили со всеми НПВП (ОШ: 1,811; 95 % ДИ: 1,379–2,378; $p < 0,001$), плацебо (ОШ: 1,655; 95 % ДИ: 1,029–2,661; $p = 0,038$), неселективными НПВП (ОШ: 2,155; 95 % ДИ: 1,146–4,053; $p = 0,017$) и коксибами (ОШ: 1,800; 95 % ДИ: 1,217–2,662; $p = 0,003$). Также прием рофекоксиба ассоциировался с оцениваемыми сердечно-сосудистыми комбинированными исходами при сравнении со всеми НПВП, плацебо и коксибами. Авторы мета-анализа полагают, что возникновение ССО при приеме НПВП не может базироваться исключительно на их селективности в отношении ЦОГ-2.

Необходимо принимать во внимание биохимические, фармакокинетические и фармакодинамические эффекты НПВП для объяснения возникающих осложнений.

В систематическом обзоре W. Asghar и F. Jamali (2015) проанализированы сердечно-сосудистый риск и случаи повреждения почек на основании 19 исследований у лиц, принимавших мелоксикам длительно или в максимальной дозе. При приеме мелоксикама был выявлен низкий риск возникновения комбинированного исхода (ОШ: 1,14; 95 % ДИ: 1,04–1,25), который в основном был сосудистого генеза (ОШ: 1,35; 95 % ДИ: 1,18–1,55). Авторы не наблюдали высокого риска и в отношении возникновения инфаркта миокарда (ОШ: 1,13; 95 % ДИ: 0,98–1,32) или повреждения почек (ОШ: 0,99; 95 % ДИ: 0,72–1,35). По сравнению с мелоксикамом было отмечено увеличение комбинированного риска в дозозависимой последовательности: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен [30].

Таким образом, прием мелоксикама ассоциируется с низким риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что делает возможным применение этого препарата у лиц старшего возраста с сочетанной патологией.

Список литературы

- Lalić J., Radovanović R., Mitić B., Nikolić V., Spasić A., Koračević C. Medication adherence in outpatients with arterial hypertension. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2013; 30 (4): 209–218.
- Goltz L., Kullak-Ublick G., Kirch W. Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Clin Pharmacol Ther* 2012; 50 (3): 185–194.
- Ferrah N., Lovell J., Ibrahim J. Systematic review of the prevalence of medication errors resulting in hospitalization and death of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 433–442.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
- Чазова И.Е. и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / МЗ РФ, Москва, 2013. 65 с.
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза, 2013.
- Musumeci G., Aiello F., Szychlińska M. et al. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression *Int J Mol Sci* 2015; 16 (3): 6093–6112.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов в Российской Федерации. Москва 2015.
- Chuang P., Shen S., Yang T. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of a second hip fracture: a propensity-score matching study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 201.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015; (1): 4–23.
- Schmidt M., Lamberts M., Olsen A. et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37 (13): 1015–1023.
- Алексеева Л.И., Коваленко П.С. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. Современная ревматология 2016; 2: 50–55.
- FitzGerald G., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433–442.
- Grosser T., Fries S., FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
- Blaha N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. Coxib and traditional NSAID Trailists' (CNT) Collaboration. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–779.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Новикова Д.С. Новые данные по безопасности НПВП: Представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов ЦОГ-2 устарело. *Терапия* 2017; 2 (12): 101–107.
- Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007; 42: 3–27.
- US Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/>.
- Thomas D., Ali Z., Zacharian S. et al. Coxibs Refocus Attention on the Cardiovascular Risks of Non-Aspirin NSAIDs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017.
- Kumar B., Swee M. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (6): 892–3.
- Schreuder A., De Smet P., Buurma H. et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *European Journal of Preventive Cardiology* 2013; 1 (22): 91–99.
- Patrono C. Cardiovascular effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Cur Cardiol Rep* 2016; 18: 25.
- Capone M., Tacconelli S., Di Francesco L., Sacchetti A., Sciulli M., Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82: 85–94.
- Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19: 102–107.
- Blot I., Marcellis A., Devogelaer J., Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 7 (131): 1413–1421.
- Furst D., Kolba K., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002; 29 (3): 436–46.
- Chen Y., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(1): 1–298.
- Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004; 117 (2): 100–106.
- Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst).
- Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015; 23 (1): 1–16.
- Hassan M., El-Beshbishy H., Aly H. et al. Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74 (3): 559–69.
- Gunter B., Butler K., Wallace R. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2017; 42: 27–38.



Инфекционная безопасность в условиях поликлиники

Е. Н. Крошкина, эпидемиолог

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента России, г. Москва

Infectious safety in polyclinic conditions

E. N. Kroshkina

Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В последнее время все больше внимания уделяется инфекционной безопасности в медицинских организациях. Нормативные документы, и в первую очередь СанПиН, детально описывают основные принципы санитарного надзора. Несмотря на это, официальные рекомендации не всегда понятны клиницистам, и зачастую их соблюдение сводится к формальному заполнению многочисленных журналов и ведомостей. При этом, при отсутствии реальной статистики заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), сложно судить о динамике инфицирования, особенно в условиях поликлиники. Что реально влияет на заболеваемость ИСМП при оказании амбулаторной помощи? Каким мерам защиты сотрудников и пациентов нужно уделять особое внимание? Именно этим вопросам посвящена наша статья. В ней мы проанализировали международный опыт профилактики амбулаторного инфицирования в странах с высоким уровнем регистрации госпитальных инфекций.

Ключевые слова: ИСМП, инфекции, поликлиника, статистика.

Summary

Recently infection safety in healthcare has become emerging problem. Norms and guidelines, first of all, SANPIN, describe the basic principles of epidemiological supervision in details. Despite this, official recommendations are not completely clear to clinicians and they often follow them just in formal way. Simultaneously, lack of HAI statistic and epidemiology doesn't allow to consider efficacy of implemented programs, especially in outpatient facilities. What is seriously affect the HAI incidence in polyclinics, which measures should medical staff take into consideration as crucial ones? This article is concentrated on these questions. We analyzed the international practice of HAI prevention in outpatient care in countries with high level of HAI registration.

Key words: HAI, outpatient clinic, statistic.

Инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), можно заразиться не только в условиях стационара, но и при оказании амбулаторной помощи. Наиболее высокая вероятность заражения отмечается в хирургических и диализных центрах, стоматологии, онкологии, урологии, гинекологии и косметологии.

Установить источник инфицирования непросто, тем не менее при тщательном подходе можно выявить цепочку заражения и резервуар возбудителя [1, 2].

Как показывают исследования, наиболее часто вспышки инфекций связаны с нарушением техники инъекций, стерилизации и дезинфекции инструментов, в том числе оборудования для диализа, цистоскопов и эндоскопов [1].

Остановимся на рекомендациях по оказанию безопасной амбулаторной помощи, разработанных одним из подразделений Центра профилактики и контроля заболеваемости США (CDC) в 2015 году [3]. Основной целью данных рекомендаций является создание системы инфекционной безопасности в каждом амбулаторном подразделении для снижения заболеваемости ИСМП. Мы разберем основные подходы, разработанные с учетом анализа существующих ошибок и зарегистрированных вспышек ИСМП.

Ресурсы в первую очередь

В клинике должно быть достаточно элементарных средств для защиты от инфекций: перчаток, спиртовых антисептиков, масок, расходных материалов. В штате обязательно должен быть сотрудник, отвечающий за соблюдение всех мер инфекционной защиты, знающий нюансы трансмиссии инфекций. Например, понимание

того, что ношение бахил, дезинфекция пола в холлах и коридорах и наличие шапочек не влияют на риск заражения ИСМП, позволяет распределить время и ресурсы на то, что действительно важно и значимо для безопасности сотрудников и пациентов — техника инъекций и других асептических манипуляций.

Важную роль играет обучение сотрудников, причем не только новых, но и всего персонала не реже, чем раз в год. Обучение должно соответствовать объему обязанностей каждого конкретного сотрудника, а справочные материалы быть доступными для всех, включая клининговые службы. Базовым документом для обучения может быть инструкция по основным правилам инфекционного контроля, разработанная на основе СанПиНа и изложенная понятным для сотрудников языком.

Стандартные меры профилактики ИСМП:

1. гигиена рук;
2. использование средств индивидуальной защиты (перчатки, халаты, маски);
3. безопасная техника инъекций;
4. обращение с потенциально контаминированным материалом или поверхностями;
5. респираторная гигиена.

Гигиена рук, включающая в себя обработку спиртосодержащим антисептиком и мытье с мылом и водой — основная мера снижения риска распространения инфекций в поликлинике. Мытье рекомендовано только в случае наличия видимых загрязнений или при риске конта-

30 секунд

— время, затрачиваемое
на дезинфекцию рук
с помощью антисептика
Стериллиум®.

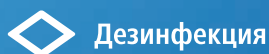
Мы уверены,
жизнь ребенка
этого стоит!



Создавая здоровое
будущее

Реклама. Дата выпуска материала — ноябрь 2017 г.

- **7%** пациентов в России заражаются ИСМП* — это более **2 млн** человек в год.**
- **90%** ИСМП передаются через руки.**
- **10%** ИСМП передаются через инструменты, эндоскопы, шовный материал, пупочные зажимы, катетеры, поверхности и др.***



Вместе против инфекций

* ИСМП — инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

** С. В. Яковлев, В. Б. Белобородов, М. П. Суворова, В. А. Руднов и др. Тезисы ICAAC _09_2014.

*** European Centre for Disease Prevention and Control.

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

HARTMANN
20 лет
В РОССИИ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Гигиена рук в процедурном кабинете

HARTMANN



Создавая здоровое
будущее

Цель: защита медицинской сестры и пациента от инфицирования вирусами парентеральных гепатитов и ВИЧ.

Алгоритм проведения внутривенной инъекции/забора крови на анализ:



Обработать руки
спиртосодержащим
антисептиком.

Sterillium® /
Стериллиум®



Подготовить пациента
к процедуре
(наложить жгут,
обработать
кожу).

Cutasept® F /
Кутасепт Ф



Надеть одноразовые перчатки.

Peha-soft®
nitrile fino /
Пеха-софт
нитрил фино



После проведения
процедуры место
укола прижать
стерильным
тампоном.

Pur-Zellin® sterile /
Пур-Целлин тампоны
в рулоне стерильные



Наклеить пластырь
на место прокола.

DermaPlast®
sensitive
injection /
ДермаПласт
постинъекционный
пластырь



Снять перчатки
и обработать руки
антисептиком.

Sterillium® /
Стериллиум®



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

HARTMANN
20 ЛЕТ
В РОССИИ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

минации кожи спорами клостридий или норовирусом. В остальных случаях показана обработка спиртосодержащим антисептиком.

Тренинги, включающие основные принципы, пять моментов гигиены рук ВОЗ, уход за кожей и другие аспекты должны проводиться на регулярной основе и сопровождаться контролем их выполнения и визуальными памятками, расположенными в местах проведения инвазивных манипуляций.

Средства индивидуальной защиты (СИЗ) должны быть доступны без ограничений для медицинского персонала.

Обучение направлено на технику применения, правила утилизации СИЗ и знание моментов, когда эти средства необходимо надеть и снять. Обязательно нужно научить сотрудников обрабатывать руки перед надеванием и после снятия перчаток и других средств индивидуальной защиты. Важно, чтобы сотрудники знали, что делать при попадании на кожу или одежду биологических жидкостей. Несмотря на строгие рекомендации по однократному использованию перчаток, это правило часто нарушается, поэтому следует обращать внимание на риски, связанные с повторным использованием и обработкой перчаток.

Асептическая техника введения лекарств заключается в предупреждении трансмиссии госпитальных микроорганизмов на любом этапе подготовки и введения лекарственных или диагностических препаратов.

Исследования показывают, что частой причиной нарушения асептики на этом этапе является использование одного флакона лекарства для разных пациентов. Поэтому в процессе обучения нужно показать, как обработать крышку флакона перед каждым набором лекарства, объяснить, что недопустимо использование одного и того же

шприца для разных пациентов (даже если меняют иглу) и обсудить другие нюансы проведения процедур. Кроме того, далеко не все процедурные сестры знают, сколько раз и когда следует обрабатывать руки при подготовке внутривенной инъекции, а это критично для профилактики гемоконтактных инфекций.

Потенциально контаминированные материалы утилизируются согласно санитарным правилам по обращению с медицинскими отходами. Эти правила необходимо знать не только медицинскому персоналу, но и сотрудникам клининговых компаний, если они приглашаются для общей уборки помещений.

Респираторные инфекции у пациентов клиники могут быть причиной заражения других посетителей и сотрудников. Если в отделении находится больной, нужно попросить его надеть маску и предложить воспользоваться одноразовыми платками и антисептиком для обработки рук. Кроме того, больного можно попросить не контактировать с другими посетителями, и после его ухода обработать поверхности, рядом с которыми он находился.

Здесь мы привели минимальные меры, соблюдение которых поможет снизить риски заражения ИСМП в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. EID Journal, vol. 21, Number 8, 2015. Health Care — Associated Infection Outbreak Investigations in Outpatient Settings, Los Angeles County, California, USA, 2000–2012.
2. Outbreak of Clostridium difficile Infections at an Outpatient Hemodialysis Facility —Michigan, 2012–2013. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015 Aug; 36 (8): 972–974.
3. Guide to Infection Prevention for outpatient settings: minimum expectations for safe care. CDC, 2015.



IV Международная научно-практическая конференция «Оценка технологий здравоохранения: ценностно-ориентированное здравоохранение»

23 ноября 2017 в Москве

Мероприятие проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, комитета Совета Федерации по социальной политике, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт», Российским отделением международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов, Ассоциации специалистов по оценке технологий здравоохранения и автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении».

В работе конференции примут участие руководители профильных департаментов, комитетов и отделов федеральных органов законодательной и исполнительной власти РФ, руководители профильных министерств и ведомств субъектов РФ, представители Федерального и территориальных фондов обязательного медицинского страхования, представители научно-экспертного сообщества, сотрудники медицинских вузов РФ, представители индустрии, страховых и венчурных компаний, иностранных организаций по измерению исходов в здравоохранении.

На конференции планируется обсудить следующие вопросы:

- повышение эффективности затрат на здравоохранение;
- мировой опыт ценностно-ориентированного здравоохранения;
- критерии качества медицинской помощи;
- информатизация в здравоохранении;
- вариабельность результатов системы здравоохранения;
- международный опыт формирования стандартов измерения исходов.

Конференция состоится по адресу: г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1, отель «Ренессанс Москва Монарх Центр», (зал «Андреевский»).

Начало регистрации: в 09:00

Начало Конференции: в 10:00

Неаккредитованные журналисты на мероприятие не допускаются.

Для аккредитации и дополнительной информации:

тел.: +7(915) 160 88 25; e-mail: press-expert@mail.ru

Для участия в конференции:

тел.: +7(903) 230 45 46; e-mail: htaa17@gmail.com

+7(916) 801 25 99; e-mail: 2016@hta-rus.ru

Влияние длительного стресса на показатели суточной вариабельности артериального давления у женщин

И. И. Чукаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Н. А. Плотникова, аспирант кафедры¹

Ф. Д. Ахматова, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Г. Румянцев, д.м.н., проф., акад. РАН, ген. директор²

Е. А. Спиридонова, д.м.н., проф., ученый секретарь²

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

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Prolonged stress effect on daily variability of blood pressure indicators in women

I.I. Chukaeva, N.A. Plotnikova, F.D. Akhmatova, A.G. Rumyantsev, E.A. Spiridonova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Federal Research and Clinical Centre for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachyov; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертония является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение суточного профиля артериального давления связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Раннее выявление и лечение артериальной гипертонии оказывает благоприятный прогностический эффект. В статье рассмотрены вопросы о влиянии длительного стресса на суточный профиль артериального давления у женщин, матерей детей с тяжелыми заболеваниями. Полученные данные позволяют характеризовать особенности артериального давления у лиц, длительно подверженных психоэмоциональному стрессу.

Ключевые слова: **стресс, артериальное давление, суточный профиль артериального давления.**

Summary

Arterial hypertension is the leading risk factor for the development of cardiovascular disease. The violation of the circadian blood pressure profile is associated with an increased risk of cardiovascular complications. Early detection and treatment of hypertension has a beneficial prognostic effect. The article studies the influence of long-term stress on the daily profile of blood pressure in women, mothers of children with severe diseases. The data obtained allow to characterize the features of blood pressure in persons exposed to long-term psychoemotional stress.

Key words: **stress, blood pressure, circadian blood pressure profile.**

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим высокую смертность в популяции. Ожидается рост распространенности АГ у женщин на 13 % в период между 2000-м и 2025 годом во всем мире [1]. До 40-летнего возраста заболевание преобладает среди мужчин, после 50 лет — у женщин, встречаясь более чем у половины из них к 65 годам и более чем у 80 % к 75 годам [2], что свидетельствует о значимости гендерных особенностей в развитии кардиальной патологии в разные возрастные периоды. Неспецифичность клинических проявлений на этапе формирования АГ у лиц молодого возраста актуализирует необходимость ее своевременной диагностики.

Повышению артериального давления (АД) и изменению его суточного профиля способствуют ряд установленных факторов, связанных с образом жизни, к которым, помимо неправильного питания, курения, ожирения, недостатка физической активности, относятся и психосоциальные факторы в виде длительных стрессовых ситуаций как на работе, так и в семейной жизни [3, 4].

Сердечно-сосудистая система, как эффектор большинства адаптационных реакций организма, чаще других испытывает повреждающее действие стресса [5, 6]. Стресс и эмоциональное неблагополучие сопровождаются изменением центральной нервной системы, что приводит к нейрогуморальным нарушениям, в частности, к активации симпато-адреналовой

системы, гипоталамо-гипофизарной системы и дестабилизации симпато-парасимпатического равновесия, что сопряжено с изменением функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Одним из видов длительного стресса является тяжелое жизнеугрожающее заболевание близкого человека, особенно ребенка, при наличии у него онкопатологии, сопряженной с продолжительным лечением и вероятным неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования

Оценить влияние длительного стресса на показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин, матерей детей с онкологическими заболеваниями.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика групп сравнения

Факторы риска	Основная группа, n = 23	Группа контроля, n = 17	p < 0,05
Возраст (лет)	36,5 (32–39)	32,5 (29–40)	N/S
Курение	(4,3%)	(4,3%)	N/S
ИМТ, кг/м ²	22,5 (20,3–24,0)	21,2 (20,2–22,8)	N/S
Абдоминальное ожирение	(17,4%)	(11,8%)	N/S
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	(39,1%)	(23,5%)	N/S
Общий холестерин	5 (4,28–5,34)	4,5 (4,10–5,02)	N/S
Триглицериды	0,67 (0,50–0,91)	0,4 (0,36–1,06)	N/S
Мочевая кислота	246,95 (200,00–310,15)	270 (229–297)	N/S

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное исследование были включены 23 женщины — матери детей, находящихся на стационарном лечении в Национальном научно-практическом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. В группу контроля вошли 17 женщин, сопоставимых по возрасту, без воздействия длительного стрессового фактора.

Критерии включения: возраст 25–45 лет, отсутствие артериальной гипертензии в анамнезе, информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критерии исключения: беременность и период лактации; сахарный диабет I и II типов; системные заболевания; хронические воспалительные заболевания; злокачественные новообразования; прием алкоголя более одного дринка в неделю; любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании; отказ пациента от участия или продолжения участия в исследовании.

Всем женщинам, помимо принятого общеклинического обследования, проводились антропометрическое обследование (рост, масса тела, расчет индекса массы тела), лабораторное исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови — глюкоза, АСТ, АЛТ, общий белок, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, СРБ), коагулограмма, ЭКГ в 12 отведениях.

У всех исследуемых определялся базальный уровень кортизола утром натощак.

Наличие и выраженность тревоги и депрессии определялись с помощью стандартной оценочной Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [7]. Длительность стресса оценивали как диапазон времени (месяцы) от момента постановки диагноза ребенку до включения матери в исследование.

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

Степень ночного снижения АД (СНС) (разница средних значений АД, рассчитанных за периоды сна и бодрствования) оценивалась по суточному индексу (СИ). Значение СНС оценивалось как dipper — нормальные показатели (при СИ = 10–20%), как non-dipper — недостаточная степень ночного снижения АД (при СИ < 10%), как over-dipper — повышенная степень ночного снижения АД (при СИ > 20%), nightpeaker — устойчивое повышение ночного АД (при СИ < 0%).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета приклад-

ных программ для научно-технических расчетов Statistica 7.0. Данные представлены в виде Me (медиана), 25–75 % процентиля. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерии Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Сила связей оценивалась по критерию ранговой корреляции Спирмена. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по клиническим и лабораторным параметрам (табл. 1).

Средняя продолжительность стресса в группе матерей детей составила 5,5 (3,5–9,0) месяца. Выраженность тревоги по HADS в основной группе была значимо повышена и составила 8,5 (7–10) балла, в группе контроля — 4 (3–6) балла ($p < 0,05$). Уровень депрессии в основной группе был достоверно выше и составил 7 (6–9) баллов, в группе контроля — 2,5 (1–4) балла ($p < 0,05$).

При сравнении уровня кортизола статистически значимых различий не было получено: в основной группе 360 (258–412) нмоль/л, в группе контроля 295 (117–373) нмоль/л ($p > 0,05$).

Средние суточные значения АД в двух группах соответствовали норме и достоверно не различались. Среднедневные и ночные значения артериального давления соответствовали нормальным показателям.

Таблица 2
Показатели суточного профиля АД

Показатели	Основная группа, n = 23	Группа контроля, n = 17	p < 0,05
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	105 (99–110)	108 (101–112)	N/S
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	63 (62–68)	62 (61–70)	N/S
Вариабельность суточного САД	11 (8,0–13,5)	13 (9–13)	N/S
Вариабельность суточного ДАД	10 (8,5–12,0)	10 (9–11)	N/S
СИ	11 (8–12)*	14 (11,5–15,5)	p < 0,05
Пульсовое давление	40 (37–42)	40 (37,5–43,0)	N/S

Примечание: *p < 0,05; p — достоверность различий при сравнении пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 3
Корреляционный анализ

Показатели	Среднее дневное САД	Среднее суточное ДАД	Среднее ночное ДАД	Суточная вариабельность САД
Длительность стресса	r = 0,455	r = 0,835 p < 0,05	r = 0,78 p < 0,05	r = –0,276
Кортизол	r = –0,048	r = –0,067	r = 0,442	r = 0,889 p < 0,05
Триглицериды	r = 0,709 p < 0,05	r = –0,285	r = 0,364	r = 0,109

Показатели вариабельности АД и СИ также были в пределах нормы, однако отмечались достоверно более низкие значения СИ в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 2).

При исследовании ночной динамики АД количество пациентов с нормальным снижением АД (dipper) было 52,2 % в основной группе и 64,7 % в контрольной (p > 0,05). Количество пациентов с недостаточным снижением ночного АД (non-dipper) в основной группе было выше, чем в контрольной (47,8 % в основной группе и 23,5 % в контрольной), однако различия носили недостоверный характер. Пациенты с избыточным снижением ночного АД (over-dipper) определялись только в группе контроля (11,8 %). Лица с повышением ночного АД не были выявлены в обеих группах.

При проведении корреляционного анализа определялась сильная связь между длительностью стресса, основными показателями суточного АД и метаболическим профилем (табл. 3).

Обсуждение

В ряде крупных исследований обнаружена независимая прогностическая значимость степени выраженности

ночных изменений АД в развитии сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет относить показатели суточного ритма АД к ценным показателям СМАД [8]. Больные АГ с нарушенным циркадным ритмом АД, независимо от типа изменения суточного индекса, имеют более высокий риск развития гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных артерий с последующим развитием инфаркта миокарда и инсульта [9].

В нашем исследовании при наличии длительного психоэмоционального напряжения у нормотензивных лиц изменялся суточный профиль АД. В основной группе отмечались более низкие значения суточного индекса, длительность стресса имела достоверно значимую связь с повышением среднесуточного и ночного уровня ДАД. Эти изменения происходят несмотря на отсутствие у исследуемых артериальной гипертензии. Полученные данные могут свидетельствовать о формировании неблагоприятных изменений циркадного профиля АД у лиц, подверженных воздействию психоэмоционального стресса.

По данным многих авторов, стресс и негативные эмоции влияют на формирование устойчивых подъемов АД и могут приводить к развитию АГ, особенно при повторяющихся стрессовых ситуациях [10, 11]. Такой вариант АГ, связанный с высокой активностью нейрогуморальных механизмов и частотой дисфункции вегетативной нервной системы, встречается преимущественно у лиц молодого возраста. В группе лиц с длительным психоэмоциональным стрессом была выявлена значимая положительная связь между базальным уровнем кортизола и суточной вариабельностью САД. Такие изменения могут быть связаны с напряжением нейрогуморальных систем, наблюдающихся при длительном стрессе [12].

В группе исследуемых уровень триглицеридов значимо коррелировал со среднесуточным уровнем САД. В исследовании Tromso Study, включившем 8081 мужчину и 7663 женщины, было продемонстрировано, что повышение АД ассоциируется с неблагоприятным липидным профилем сыворотки крови. Данная взаимосвязь особенно прослеживалась у лиц мужского пола в молодом возрасте [13]. Наши данные позволяют судить о том, что существует зна-

чимая связь между уровнем систолического АД и триглицеридов крови у молодых женщин. Триглицериды являются фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, поэтому раннее выявление таких нарушений может способствовать своевременной коррекции сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о значимости анализа суточного профиля АД и его основных компонентов у женщин, подверженных длительному стрессу.

Заключение

Психэмоциональный стресс изменяет суточный профиль АД в неблагоприятную сторону у нормотензивных лиц, влияя на степень снижения ночного АД и среднесуточную вариабельность АД.

Среднедневные значения АД не подвержены влиянию стрессового фактора, поэтому для выявления изменений АД показана оценка суточных параметров.

У молодых женщин, подверженных длительному психэмоциональному стрессу, циркадные изменения АД связаны с уровнем кортизола и триглицеридов сыворотки крови.

Список литературы

1. Therese S. Geraci, MSN, Stephen A. Geraci, MD. Considerations in Women with Hypertension. // Southern Medical Journal.— 2013.— № 7.— Р. 434.
2. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. // Клиническая медицина.— 2012. № 3.— С. 4–7.
3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). // РКЖ.— 2012.— 4 (96), Приложение 2.— С. 2–84.
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). // European Heart Journal. 2016.— 37 (29): 2315–2381.
5. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Порохова Г. В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болез-

нью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. // Кардиология.— 2007.— № 3.— С. 28–3.

6. Everson-Rose S.A., Lewis T.T. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. // Annu Rev Public Health 2005; 26: 469–500.
7. Zigmond A., Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. // Acta Psychiatr Scand 1983; 67 (6): 361–370.
8. Пшеницын А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления. // Медпрактика.— М.— 2015.— С. 164.
9. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. // Предисловие и ред. Моисев В. С. М.— 1999.— С. 234.
10. Судаков К. В. Церебральные механизмы в генезе артериальной гипертензии при эмоциональном стрессе. // Вестник Российской академии медицинских наук.— 2003.— 12.— С. 70–74.
11. Crippa G., Bertolotti P., Bettinardi O. et al. Psychological construct associated with emotional blood pressure response and with coat hypertension. // Ann. Ital. Med. Int.— 2000.— 15 (4).— Р. 250–254.
12. Ahmed N., B. de la Torre, Wahlgren N. G. Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischaemic stroke. // Cerebrovascular Disease.— 2004.— 18 (3), (206–13).
13. Kaare H. Bona, MD, and Dag S. Thelle, MD. Association Between Blood Pressure and Serum Lipids in a Population. // Circulation.— 1991.— No 4.— С. 1305–1313.



I Форум «Персонализированный подход к профилактике и лечению социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике»

14 декабря 2017 года в бизнес-центре гостиницы «Салют», расположенной по адресу: г. Москва, Ленинский просп., 158, состоится I Форум «Персонализированный подход к профилактике и лечению социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике».

К участию в работе форума приглашаются терапевты, врачи общей практики, педиатры, кардиологи, неврологи, пульмонологи, фтизиатры, аллергологи, оториноларингологи, нефрологи, гастроэнтерологи, диетологи, дерматологи, эндокринологи, ревматологи, травматологи-ортопеды, инфекционисты, гинекологи, урологи, онкологи, гематологи, специалисты по ВИЧ-инфекции, стоматологи, ортодонты, клинические фармакологи и врачи других специальностей.

Научная программа форума предполагает обсуждение следующих вопросов:

- возможности диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями;
- вопросы пульмонологии;
- антибиотики в терапии и хирургии;
- профилактика курения;
- новые возможности лечения и профилактики в эндокринологии;
- новые возможности лечения и профилактики заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией;
- новые возможности лечения и профилактики в пульмонологии и фтизиатрии;
- новые возможности лечения и профилактики заболеваний в кардиологии;
- избранные вопросы педиатрии;
- вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;
- профилактика и лечение в гастроэнтерологии;
- вопросы диетологии;
- избранные вопросы оториноларингологии и аллергологии;
- профилактика и лечение гинекологической патологии;
- особенности оказания скорой медицинской помощи в терапевтической практике;
- диагностика и лечение больных с онкологической патологией. Чем раньше, тем лучше!
- профилактика и лечение больных с травматологической патологией;
- проблемы наркологии и профилактика наркологических заболеваний.

Для участия в конференции необходимо зарегистрироваться на сайте технического организатора ООО «Медкон»: www.mcccon.ru; по телефонам +7 (495) 785-15-18, +7 (926) 796-04-95 или по электронной почте: pr@mcccon.ru.

Ведение пациента с рефрактерным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И. И. Чукаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры

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

Clinical management of patient with refractory gastroesophageal reflux disease

I. I. Chukaeva, N. V. Orlova

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

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — широко распространенная патология среди населения. Ведением больных ГЭРБ занимаются не только гастроэнтерологи, но также врачи общей практики и терапевты. Для эффективного лечения важно знание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Немедикаментозное лечение включает модификацию факторов риска, провоцирующих обострение: ожирение, курение, наклоны туловища тела. Важным методом лечения является соблюдение диеты. Лечение включает назначение ингибиторов протонной помпы, антацидов, прокинетиков, при выявлении *Helicobacter pylori* проводится эрадикационная терапия. Одной из частых причин рефрактерности к стандартной терапии является наличие гастродуоденального рефлюкса. Эффективность терапии повышается при добавлении к лечению препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод, гастродуоденальный рефлюкс, урсодезоксихолевая кислота.

Summary

Gastroesophageal reflux disease is a widespread pathology. The management of patients with GERD is not limited to gastroenterologists, but also to general practitioners and therapists. For effective treatment, it is important to know the drug and non-drug methods of treatment. Non-drug treatment includes modification of risk factors that trigger an exacerbation: obesity, smoking, body torso. The diet is an important method of treatment. Treatment includes the prescription of inhibitors of the proton pump, antacids, prokinetic. If *Helicobacter pylori* is detected, eradication therapy should be carried out. One of the frequent reasons for refractory to standard therapy is gastroduodenal reflux. The addition of ursodeoxycholic acid to treatment increases the effectiveness of therapy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophagus, gastroduodenal reflux, ursodeoxycholic acid.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки (ДПК), что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии.

Установить действительное количество страдающих ГЭРБ сложно, так как большинство больных не обращаются за медицинской помощью. Врачи называют такое явление «телефонные рефлюксы», когда пациенты пытаются справиться

с симптомами самостоятельно или пользуются советами знакомых, родственников и интернет-ресурсами. Считается, что лишь 25 % больных обращаются к врачам. Основным симптом ГЭРБ — изжогу ежедневно испытывают от 7 до 11 % взрослого населения, не менее одного раза в неделю — 12 %, не менее одного раза в месяц — 40–50 %.

Заброс содержимого из желудка в пищевод может происходить вследствие многих причин: снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера; нарушения моторики пищевода и желудка; снижения резистентности слизистой оболочки пищевода; снижения перистальтики пищевода (пищеводный клиренс); повышения внутрибрюшного давления.

Знание причин и провоцирующих факторов рефлюкса позволяет составить правильную программу лечения.

Среди провоцирующих факторов ГЭРБ выделяют: переполнение желудка (обильная еда, стеноз привратника, гиперхлоргидрия); наклоны вперед, положение пациента лежа

после еды; повышение внутрижелудочного давления (ожирение, беременность, асцит, тесная одежда); курение. Гастроэзофагеальный рефлюкс может быть связан с приемом лекарственных средств, таких как нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, калий, холинолитики, теофиллин, бета-адренергические агонисты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), агонисты дофамина, метоклопрамид, бисфосфонаты, антибиотики, седативные, железосодержащие препараты, заместительная гормональная терапия (эстрогены). Пациенты могут отмечать усиление жалоб на фоне приема некоторых продуктов: газированные напитки, цитрусовые, шоколад, кофе, жиры, томаты, алкоголь и др. ГЭРБ может возникать на фоне склеродермии или после хирургических вмешательств. Заболевание носит наследственный характер.

Содержимое желудка при забросе в пищевод оказывает повреждающее действие. Желудочный сок с соляной кислотой, пепсин, желчь

Таблица 1
Респираторные симптомы ГЭРБ

Основные патогенетические механизмы	Структурные составляющие	Клинические проявления
Микроаспирация рефлюксата во время рефлюкса и вагусный рефлекс	Хронические воспалительные изменения слизистой оболочки трахеи, бронхов, интерстициальной ткани легких с развитием бронхообструкции	Хронический рецидивирующий бронхит, развитие бронхоэктазов, аспирационной пневмонии, абсцессов легких, пароксизмальное ночное апноэ, приступы пароксизмального кашля и бронхиальной астмы

Таблица 2
Ротоглоточные симптомы ГЭРБ

Основные патогенетические механизмы	Структурные составляющие	Клинические проявления
Прямое повреждающее действие соляной кислоты и пепсина желудочного сока, содержащихся в рефлюксате органов ротовой полости и глотки	Воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, развитие эрозий эмали зубов, кариеса, периодонтита, фарингита, синусита, ларингита, отитов	Ощущения комка в горле, афония, боль в горле, персистирующий кашель, зубная боль, оталгии

нарушают pH пищевода и приводят к поражению слизистой оболочки пищевода. В норме pH в дистальном отделе пищевода 5,5–7,0. Раскрытие нижнего пищеводного сфинктера происходит во время прохождения пищи из пищевода в желудок, расслабление сфинктера также происходит краткосрочно на 5–30 с для выхода избыточно проглоченного во время еды воздуха. Патологическими гастроэзофагельными рефлюксами считаются рефлюксы с pH менее 4 или более 7, продолжительностью более пяти минут, более 50 эпизодов в сутки длительностью более одного часа.

По классификации, предложенной Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (2002) выделяют:

1. незрозивную рефлюксная болезнь (НЭРБ) — при ЭГДС нет признаков эзофагита;
2. эрозивный эзофагит (или эрозивную ГЭРБ) с эндоскопическими проявлениями различной степени выраженности (эрозии пищевода, язвы);
3. пищевод Баррета. Применяют классификацию по эндоскопическим признакам: первая степень — катаральные изменения в дистальной трети пищевода, возможно наличие единичных нессливающихся эрозий, занимающих до 10 % поверхности слизистой оболочки; вторая степень — продольные сливающиеся эрозии, занимающие 50 % поверхности дистальной трети пищевода; третья степень — циркулярные сли-

вающиеся эрозии, занимающие практически всю поверхность пищевода; четвертая степень — наличие осложнений в виде язвенных поражений, стриктур пищевода, пищевода Баррета, аденокарциномы пищевода.

Наиболее часто встречающаяся жалоба пациентов ГЭРБ — чувство жжения, возникающее за грудиной и обычно поднимающееся из подложечной области вверх, т.е. изжога. Однако ГЭРБ — это не только изжога! Заболевание может проявляться и другими признаками, а также протекать бессимптомно. ГЭРБ без изжоги менее изучена. Различают рефлюкс-эзофагит без клинических проявлений (т.е. больной не жалуется на изжогу, боли, а при ЭГДС находят признаки воспаления пищевода) и рефлюкс-эзофагит с клиническими проявлениями.

Клинические признаки разделяют на пищеводные проявления и внепищеводные проявления.

При пищеводных проявлениях наиболее характерными симптомами являются: изжога; жжение за грудиной после еды, наклонов туловища, физической нагрузки; отрыжка кислым, горьким; боль в эпигастральной области (у мечевидного отростка) после еды, которая также усиливается при наклонах. Встречаются и другие симптомы: срыгивание, дисфагия, одинофагия, икота, рвота, чувство раннего насыщения, тяжесть в животе после еды, метеоризм.

Среди внепищеводных проявлений часто встречаются кардиальные

симптомы: появление болей за грудиной — непродолжительных, постоянных или приступообразных. Боли могут быть жгучие, давящие, напоминающие боли при стенокардии. Взаимосвязь между гастроэзофагельным рефлюксом и нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы может быть опосредована через *n. vagus*. Кардиалгии у больных ГЭРБ часто сочетаются с проявлениями вегетативной дисфункции на фоне регургитации желудочного содержимого в пищевод: тахикардия, нарушение проводимости, одышка, потливость, чувство жара или озноба, эмоциональная лабильность (частая смена настроения, плаксивость, немотивированные страхи, тревога, и т.д.), головокружение, головная боль.

Особенности кардиального болевого синдрома при ГЭРБ:

- продолжительность боли менее 30 с или более 30 минут;
- боль локализована в четко ограниченном участке;
- резкая боль появляется внезапно, без постепенного нарастания;
- боль рецидивирующая и возникает, как правило, только в покое;
- прием нитропрепаратов может облегчать боль как при ГЭРБ, так и при стенокардии, что затрудняет дифференциальную диагностику и требует углубленного обследования пациентов.

Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ также выделяют респираторные и ротоглоточные симптомы (табл. 1, 2).

Таблица 3
Дифференциальная диагностика болевого симптома при ГЭРБ и ИБС

Признак	Пищеводная боль	Кардиальная боль
Характер пищи	Зависит	Не зависит
Изменение положения туловища (наклоны, положение лежа)	Зависит	Не зависит
Физические, эмоциональные нагрузки	Могут провоцировать	Как правило, способствуют
Сопровождается отрыжкой, тошнотой	Редко	Возможна за счет висцеро-висцеральных рефлексов
Сопровождается страхом смерти, одышкой, слабостью	Не характерно	Характерно
Купируется	• Изменением положения тела • Глотком воды • Приемом антацидов (пищевой соды и др.) • Нитроглицерином	Чаше всего нитроглицерин

Выделяют следующие осложнения ГЭРБ: язвы и эрозии пищевода, кровотечение из язв пищевода, стриктура пищевода, перфорации, пищевод Барретта (замещение многослойного плоского эпителия пищевода метаплазированным кишечным эпителием, что повышает риск развития аденокарциномы пищевода).

При ГЭРБ значительно страдает качество жизни пациентов. Психологический индекс самочувствия пациента ГЭРБ сопоставим с пациентами с хронической сердечной недостаточностью, стенокардией напряжения, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. При выраженной симптоматике у больных снижается трудоспособность и увеличиваются экономические затраты на лекарственные препараты.

Диагностика пациента ГЭРБ включает тщательный опрос больного, анализ жалоб, истории болезни, жизни, осмотр больного, лабораторные исследования.

«Золотым стандартом» является суточная рН-метрия и эндоскопия. По составу рефлюктат разделяют на гастроэзофагеальный (кислый, состав рефлюктата — соляная кислота, рН снижается до 4), дуоденогастральный (щелочной, состав рефлюктата — желчь, рН повышается до 7) и смешанный (состав рефлюктата: соляная кислота и желчь).

При ЭФГДС определяют морфологические изменения, проводят биопсию для диагностики пищевода Барретта. Во время обследования определяются осложнения ГЭРБ (стриктуры, язвы, кровотечение),

а также возможна визуальная оценка рефлюктата (желчный заброс). При неэрозивной рефлюксной болезни изменения могут быть минимальны.

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования проводятся в зависимости от сопутствующих заболеваний и тяжести основного заболевания: суточное мониторирование рН верхних отделов пищеварительного тракта, УЗИ органов брюшной полости, манометрия, рентгенография (диагностика грыжи пищеводного отдела диафрагмы), скинтиграфия и др., проведение омепразолового или рабепразолового теста.

Дифференциальная диагностика проводится с ахалазией кардии, дивертикулами пищевода, спастической дискинезией пищевода, раком пищевода, заболеваниями, при которых могут появляться иррадиирующие боли в центральной части эпигастральной области: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь.

Наибольшие трудности возникают при появлении внепищеводных проявлений, когда необходимо исключать ИБС, бронхиальную астму, ларингит, фарингит (табл. 3).

Проведению дифференциального диагноза помогает *внутрипищеводная рН-метрия*, которая позволяет выявить связь между появлением внепищеводных симптомов ГЭРБ с эпизодами рефлюкса. Также полезно использовать рабепразоловый тест: после приема 20 мг рабепразола в течение первых суток наблюдается исчезновение симптомов (изжоги, болей в грудной клетке, бронхолегочных проявлений).

Эффективность лечения ГЭРБ связана с достижением комплаенса и коррекцией провоцирующих факторов ГЭРБ. Врач должен объяснить пациенту, что хорошего эффекта в лечении можно достичь лишь при четком выполнении рекомендаций, особенно в части изменения образа жизни. Дать рекомендации пациенту с ГЭРБ — задача врача амбулаторного звена. Пожалуй, это наиболее трудный момент в лечении, требуются время и, конечно же, терпение, чтобы изменились стиль жизни больного, режим питания, пищевые предпочтения и т.д.

Рекомендации по изменению стиля жизни:

- спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати;
- избегать наклонов, физической нагрузки, горизонтального положения тела после еды (в течение 1,5 часа);
- избегать приемов пищи перед сном;
- ограничить прием пищи, богатой жирами;
- исключить курение и алкоголь (вино, пиво, шампанское усиливают выраженность симптомов; при употреблении крепких спиртных напитков повышается риск рака пищевода);
- избегать тесной одежды, тугих поясов;
- добиться снижения массы тела при ожирении;
- избегать приемов лекарственных средств, негативно влияющих на моторику пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера

(продолженные нитраты, антагонисты кальция, теофиллин), повреждающих слизистую оболочку пищевода (ацетилсалициловая кислота и другие НПВП) и др. [2].

Пациенту необходимо выполнять рекомендации по диетотерапии. При выраженном обострении рекомендован вариант диеты с механическим и химическим щажением.

Диета характеризуется физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащена витаминами, минеральными веществами; умеренно ограничены химические и механические раздражители слизистой оболочки и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта. Режим питания дробный, 5–6 раз в день, порции небольшие. При ограниченном объеме рекомендуется более частое питание, что способствует качественному перевариванию и усвоению пищи. По мере улучшения самочувствия количество приемов пищи сокращается до рекомендуемого рациональным питанием четырехразового режима питания. Питание пациента ГЭРБ должно быть разнообразным и включать мясные и рыбные продукты из нежирных сортов в виде отварных блюд или приготовленных на пару: котлеты, биточки и т.д. Рекомендовано использование яиц в виде омлета, крупяных изделий (геркулес, манка, овес, рис), макарон, отварных или запеченных овощей (картофель, свекла, цветная капуста, тыква, кабачок и др.), спелых фруктов (бананы, персики, абрикосы, черешня) в отварном или протертом виде. Разрешаются овощные салаты, включающие не кислые сорта помидоров. Для десерта рекомендованы муссы, желе, сухое печенье, сухие бисквиты.

Из питания исключаются жареные блюда, наваристые бульоны, острые закуски, приправы, копчености, богатые эфирными маслами продукты (лук, чеснок, редька, редис, шпинат, щавель), ограничивается поваренная соль до 6–8 г в день. Необходимо исключение газированных напитков, крепкого чая и кофе. Прием пищи рекомендован небольшими порциями с исключением переедания. Не рекомендуется лежать после еды как минимум один час. Последний прием

пищи возможен не позднее чем за три часа до сна. Рекомендуемая температура пищи — от 15 до 60–65 °С, объем свободной жидкости — 1,5–2,0 л. При исчезновении симптомов рекомендуется основной вариант диеты, в котором рацион расширяется, блюда не протираются (мясо дается куском, каши рассыпчатые), фрукты и овощи даются в свежем виде.

В терапии ГЭРБ с высокой эффективностью применяются альгинаты (Гевискон). Основным механизмом действия препаратов альгиновой кислоты (альгинатов) является их антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер. Альгинатный плот располагается на поверхности кислотного кармана, смещает его от пищевода-желудочного перехода и физически препятствует возникновению ГЭРБ. Медикаментозное лечение включает также следующие группы препаратов [3]:

- антисекреторные препараты (ИПП, антагонисты H₂- [гистаминовых] рецепторов);
- антациды (Маалокс, Гастерин, Фосфалюгель);
- прокинетики (препараты, нормализующие двигательную функцию желудочно-кишечного тракта): блокаторы допаминовых рецепторов (домперидон и цизаприд), препараты группы метоклопрамида (метоклопрамид, Реглан, Церукал), Итомед;
- цитопротекторы (Вентер, Сукратгель);
- урсодезоксихолевая кислота (при дуоденогастральном рефлюксе Гринтерол®);
- комбинированные препараты.

Носительство *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ имеет клинические отличия от больных ЯБ. Распространенность *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ ниже, чем в среднем среди населения. Под действием длительного применения ИПП *Helicobacter pylori* может распространяться из антрального отдела желудка на тело желудка, при этом возможно развитие атрофического

гастрита. Носительство *Helicobacter pylori* не влияет на течение и эффективность терапии ГЭРБ. Однако в связи с выявленной ассоциацией *Helicobacter pylori* с развитием рака желудка необходимо проведение эрадикационной терапии. При положительном тесте на *Helicobacter pylori* выбор стартовой эрадикационной терапии проводится согласно рекомендациям Маастрихт V: трехкомпонентная (ИПП, Кларитромицин, Амоксициллин) или висмутсодержащая квадротерапия.

Пациентам моложе 45 лет без проведения ЭФГДС могут быть назначены блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса или антациды. При отсутствии эффекта в течение трех недель или при возобновлении симптомов рекомендуется проведение ФЭГДС.

При гастроэзофагеальном рефлюксе без эзофагита (есть симптомы рефлюксной болезни, но отсутствуют эндоскопические признаки эзофагита) в течение 7–10 дней назначаются:

1. домперидон (Мотилиум и другие аналоги) по 10 мг три раза в день;
2. антацид (Маалокс и др.) по одной дозе через один час после еды три раза в день и четвертый раз перед сном.

При рефлюкс-эзофагите I и II степеней тяжести в течение шести недель назначается:

1. ранитидин 150–300 мг два раза в день или фамотидин 20–40 мг два раза в день (интервал в 12 часов);
2. Маалокс (Ремагель и другие аналоги) — 15 мл через один час после еды и перед сном, т.е. четыре раза в день на период симптомов.

Через шесть недель, если наступила ремиссия, лекарственное лечение прекращается.

При рефлюкс-эзофагите III и IV степеней тяжести назначаются:

1. ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг два раза в день, рабепразол 20 мг два раза в день утром и вечером в течение восьми недель);
2. Маалокс в течение четырех недель;
3. домперидон (Мотилиум) 10 мг четыре раза в день за 15 минут до еды в течение четырех недель.

При рефлюкс-эзофагите V степени тяжести показано оперативное лечение.

Лечение проводится в амбулаторно-поликлинических условиях. Если достигнута ремиссия, то больной находится под диспансерным наблюдением.

Если достигнута лишь частичная ремиссия, то необходимо: проанализировать дисциплинированность пациента; продолжить лекарственное лечение, предусмотренное для рефлюкс-эзофагита III–IV степеней тяжести в течение четырех недель (при этом исключается сопутствующая патология, отягощающая течение основного заболевания).

Если не достигнута ремиссия в течение восьми недель адекватного лечения, то показано стационарное лечение. Если имеются осложнения, то также показано стационарное лечение.

Пациенты с рефрактерным течением ГЭРБ могут обращаться к врачу с вопросами о возможности оперативного лечения. Существуют различные хирургические методы лечения: фундопликация по Ниссену, радиочастотная абляция, инъекционная терапия, эндоскопическая пликация. Следует ли ожидать значимой эффективности от оперативного лечения, и кому показано оперативное лечение? Часто неэффективность терапевтического лечения обусловлена несоблюдением пациентом рекомендуемого режима питания, сохраняющимися провоцирующими факторами и низкой приверженностью к терапии. Следует также учитывать, что любое оперативное лечение имеет риск развития осложнений, а эффективность оперативного лечения не стопроцентная. Показаниями к оперативному лечению являются значительный объем рефлюктата, большие размеры грыжи пищеводного отдела диафрагмы, осложнения со стороны дыхательных путей, осложнения со стороны ЖКТ.

Среди причин рефрактерной ГЭРБ выделяют: отсутствие приверженности пациента к терапии и коррекции факторов риска; сопутствующие функциональные расстройства; недостаточное обследование и низкую эффективность лекарственной терапии.

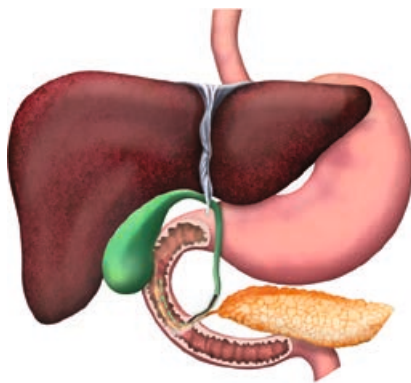


Рисунок. Гринтерол® в терапии билиарного рефлюкс-гастрита.

Одной из причин рефрактерной ГЭРБ может являться щелочной рефлюкс. Частота дуоденогастроэзофагеального рефлюкса прямо пропорциональна тяжести течения ГЭРБ. При этом дуоденальное содержимое вследствие рефлюкса попадает через пилорический и кардиальный пищеводный сфинктеры в желудок и пищевод. Среди причин выделяют несостоятельность пилорического сфинктера, нарушение двигательной координации между желудком и двенадцатиперстной кишкой, осложнения после частичной резекции желудка. Среди пациентов ГЭРБ дуоденогастральный рефлюкс встречается у 5–20%. Стандартом лечения желчного рефлюкса считается препарат урсodeзоксихолевой кислоты. Применение урсodeзоксихолевой кислоты снижает выраженность симптомов ГЭРБ, а также снижает необходимость антацидных препаратов.

Урсodeзоксихолевая кислота считается гидрофильной и наименее агрессивной желчной кислотой (ЖК). Одним из препаратов УДХК является Гринтерол®. В состав Гринтерола® входит 250 мг урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК). Средняя продолжительность терапии препаратом Гринтерол® билиарного рефлюкса составляет от 2 недель до 6 месяцев с приемом по одной капсуле на ночь. При необходимости продолжительность терапии препаратом Гринтерол® билиарного рефлюкс-гастрита может быть увеличена до двух лет.

Клинический случай

Под наблюдением находится пациент Н. 45 лет с диагнозом ГЭРБ. Больного в течение пяти лет беспо-

коит ежедневная изжога, усиливающаяся после обильного приема пищи и алкогольных напитков. Поводом первичного обращения к врачу послужили жгучие боли за грудиной. При обследовании диагноз ИБС был исключен, при проведении ЭФГДС выявлена ГЭРБ. Больной курит по одной пачке сигарет в сутки, имеет место абдоминальное ожирение. Было назначено лечение: ИПП, эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*, антациды. После проведенного курса лечения приступы изжоги уменьшились. В течении последующих пяти лет к врачу не обращался, диету не соблюдал, продолжал курить. Самостоятельно ежедневно непрерывно принимает ИПП в двойной дозировке без значимого эффекта. При выраженном болевом синдроме вынужден спать сидя. При повторном обследовании ФГДС выявлен желчный заброс в пищевод, признаки ГЭРБ. К терапии ИПП добавлен Гринтерол® по одной капсуле на ночь в течении одного месяца. Проведена беседа о вреде курения при ГЭРБ. Курение способствует повышению кислотности желудочного сока: уменьшение слюноотделения при курении снижает нейтрализующее действие слюны на кислое содержимое желудка, курение также повышает секрецию кислоты в желудке. Никотин расслабляет сфинктер пищевода и нарушает процессы регенерации поврежденной слизистой. С больным проведена беседа о влиянии алкоголя на течение ГЭРБ. Любые спиртные напитки при ГЭРБ абсолютно противопоказаны. Алкоголь действует расслабляюще на сфинктер пищевода, способствуя усилению рефлюкса. Негативно действуют белое сухое вино, шампанское, пиво. Крепкие спиртные напитки дополнительно приводят к ожогу слизистой пищевода. Особенно негативно действует сочетание курения и алкоголя. При повторной консультации через месяц терапии на фоне добавления Гринтерола® и соблюдения диеты отмечалось улучшение самочувствия, снижение частоты и выраженности изжоги. Пациентом предпринимались попытки отказа от курения. Больному проведена коррекция терапии ИПП

со снижением дозировки. Таким образом, на примере клинического случая подтверждается, что одной из причин рефрактерного течения ГЭРБ может являться желчный рефлюкс, а также подтверждена эффективность применения Гринтерол® в случае сочетанного гастроудоденального рефлюкса с возможностью последующего снижения антисекреторной терапии.

Достижению ремиссии ГЭРБ способствуют комплексные эффекты Гринтерол®. Гринтерол® снижает всасывание агрессивных желчных кислот в кишечнике, вытесняет их из пула желчных кислот, стабилизирует структуру эпителиальной клетки, защищает ее от повреждающего действия солей ЖК, стимулирует выработку и пассаж желчи и выведение токсичных ЖК через кишечник. Проведено сравнительное исследование биоэквивалентности Гринтерол® и Урсофалька. Определялись концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема натощак

дозы 250 мг лекарственного препарата (Гринтерол® капсулы 250 мг, АО «Гриндекс», Латвия) или референтного препарата (Урсофальк капсулы 250 мг, «Д-р Фальк Фарма», Германия). Подтверждено, что Гринтерол® биоэквивалентен референтному препарату УДХК. Гринтерол® показан к применению при первичном билиарном циррозе печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическая терапия), хронических гепатитах различного генеза, первичном склерозирующем холангите, кистозном фиброзе (муковисцидоз), неалкогольном стеатогепатите, алкогольной болезни печени (АБП), дискинезии желчевыводящих путей. Гринтерол® с эффективностью применяется для растворения холестериновых камней желчного пузыря. В исследовании достигнуты положительные результаты у 75% больных при применении УДХК в течение трех месяцев и более в дозе 8–10 мг/кг в сутки у пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом [4]. При назначении Гринтерол® на ранних стадиях первичного билиарного цирроза и пер-

вичного склерозирующего холангита было достигнуто снижение скорости прогрессирования заболевания в четыре раза [5]. Современный препарат Гринтерол® (УДХК) с эффективностью может применяться в лечении гастроэнтерологических заболеваний: печени, желчевыводящих путей, пищевода и желудка.

Список литературы

1. Nandurkar S., et al. Rates of Endoscopy and Endoscopic Findings Among People With Frequent Symptoms of Gastroesophageal Reflux in the Community. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100 (7): 1459–1465.
2. Поликлиническая терапия. Учебник. Под редакцией И. И. Чукаевой, Б. Я. Барта. Москва. Кнорус 2017. 696 С.
3. Ивашкин В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению 2014. — 31 с.
4. Ardengh J. C., Malheiros C. A., Rahal F., Pereira V., Ganc A. J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. Vol. 56. N1. P. 27–31.
5. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A. M., Poupon R. E., Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2000. Vol. 32. N6. P. 1196–1199.



II Съезд терапевтов Московской области с международным участием

Съезд состоится в марте-апреле (дата на согласовании) 2018 года и пройдет под эгидой Министерства здравоохранения России с целью обмена опытом между ведущими специалистами в области охраны здоровья.

К участию в работе форума приглашаются терапевты, врачи общей практики, педиатры, кардиологи, неврологи, пульмонологи, фтизиатры, аллергологи, оториноларингологи, нефрологи, гастроэнтерологи, диетологи, дерматологи, эндокринологи, ревматологи, травматологи-ортопеды, инфекционисты, гинекологи, урологи, онкологи, гематологи, специалисты по ВИЧ-инфекции, стоматологи, ортодонты, клинические фармакологи и врачи других специальностей.

Научная программа форума предполагает обсуждение следующих вопросов:

- возможности диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями;
- вопросы пульмонологии;
- антибиотики в терапии и хирургии;
- профилактика курения;
- новые возможности лечения и профилактики в эндокринологии;
- новые возможности лечения и профилактики заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией;
- новые возможности лечения и профилактики в пульмонологии и фтизиатрии;
- новые возможности лечения и профилактики заболеваний в кардиологии;
- избранные вопросы педиатрии;
- вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;
- профилактика и лечение в гастроэнтерологии;
- вопросы диетологии;
- избранные вопросы оториноларингологии и аллергологии;
- профилактика и лечение гинекологической патологии;
- особенности оказания скорой медицинской помощи в терапевтической практике;
- диагностика и лечение больных с онкологической патологией. Чем раньше, тем лучше!
- профилактика и лечение больных с травматологической патологией;
- проблемы наркологии и профилактика наркологических заболеваний.

Для участия в конференции необходимо зарегистрироваться на сайте технического организатора ООО «Медкон»: www.mcccon.ru; по телефонам +7 (495) 785-15-18, +7 (926) 796-04-95 или по электронной почте: pr@mcccon.ru.

Изучение влияния стрессоустойчивости на течение послеоперационного периода

Н. В. Орлова, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии¹

О. Е. Моруннов, ассистент кафедры поликлинической терапии¹

А. Я. Капкаева, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части²

Х. М. Магомедов, к.м.н., зав. ортопедическим отделением²

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии¹

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

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

Research of stress resistance influence on postoperative period

N. V. Orlova, O. E. Morunov, A. Ya. Kapkaeva, Kh. M. Magomedov, Ya. G. Spiryakina

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

Резюме

В послеоперационном периоде часто наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Оперативное вмешательство является стрессом для организма. Кроме физиологического стресса, который оказывает на организм оперативное вмешательство, на течение послеоперационного периода может влиять психологическое состояние пациента. В исследовании выявлены изменения показателей СМАД и суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с различной стрессоустойчивостью.

Ключевые слова: стресс, стрессоустойчивость, оперативное вмешательство, осложнения, артериальное давление.

Summary

Cardiovascular complications are often observed in the postoperative period. Surgery is a stress for the body. In addition to physiological stress, occurred by surgery, the patient's psychological state can influence on the postoperative period. The study revealed changes in the 24-hour blood pressure monitoring data and Holter monitoring data in patients with different stress resistance.

Key words: stress, stress resistance, surgery, complications, blood pressure.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире проводятся более 230 миллионов операций с применением анестезии (ВОЗ, 2008). В России ежегодно выполняются более 15 миллионов

хирургических операций. При этом статистические данные свидетельствуют о снижении количества послеоперационных осложнений. Однако несмотря на то что хирургия движется в направлении высокотехнологичных

и малоинвазивных операций, риск возникновения различных осложнений при любом оперативном вмешательстве сохраняется. Осложнения могут наблюдаться со стороны различных органов и систем (рис. 1).



Рисунок 1. Осложнения послеоперационного периода.

Наиболее высокий риск развития осложнений у пациентов с уже имеющимися сопутствующими заболеваниями, и чаще всего это сердечно-сосудистая патология. Доля оперированных пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, по данным различных авторов, колеблется от 35 до 50 % [1]. В то же время именно сердечно-сосудистая система подвергается в ходе оперативного вмешательства значительной нагрузке: это воздействие анестетиков, гипертрансфузии, потери крови, изменение реологических свойств и свертываемости крови, водно-электролитные нарушения и др. [2] В послеоперационном периоде возможны различные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: коллапс, инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма, острая сердечная недостаточность [3]. Сердечно-сосудистая система является наиболее уязвимой воздействию операционного стресса. Стресс приводит к активации двух нейроэндокринных систем, управляемых гипоталамусом: симпатической и адренкортикальной. Гипоталамус является стрессовым центром мозга, поскольку при экстренных ситуациях он выполняет двойную функцию. Первая его функция — активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Гипоталамус передает нервные импульсы ядрам ствола мозга, которые контролируют деятельность вегетативной нервной системы. Симпатический отдел вегетативной нервной системы воздействует непосредственно на гладкую мускулатуру и внутренние органы, вызывая в том числе учащение сердечного ритма, повышение артериального давления. Симпатическая система стимулирует также мозговое вещество надпочечников с последующим выделением в кровоток гормонов адреналина и норадреналина. Адреналин оказывает то же действие на органы, что и симпатическая нервная система (увеличивает частоту сердечных сокращений и артериальное давление) и тем самым поддерживает состояние возбуждения. Все эти изменения приводят к развитию гипертензивных реакций. Риск раз-

вития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений возрастает у больных с уже имеющейся сопутствующей артериальной гипертензией [4, 5]. Исследования по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде у больных с сопутствующей гипертензией выявили значимость дооперационного медикаментозного контроля артериальной гипертензии, необходимость адекватного послеоперационного обезболивания, экстренное купирование развившихся гипертензивных реакций, своевременное возобновление постоянной гипотензивной терапии в послеоперационном периоде [6]. Однако наряду с физиологическим стрессом, связанным с оперативным вмешательством, пациенты испытывают психологический стресс, который развивается еще в дооперационном периоде и может повлиять на развитие осложнений. Изучение ответных реакций организма вследствие стрессовых ситуаций выявило неоднотипность их степени выраженности у различных людей. Выявлена взаимосвязь стрессоустойчивости и изменений показателей сердечно-сосудистой системы (ЧСС и АД) в ответ на моделируемый стресс [7].

Целью нашего исследования явилось определение изменения артериального давления (АД) в течение суток у больных гипертонической болезнью с различной стрессоустойчивостью в операционном периоде пациентов при артроскопических операциях. Выбор оперативного вмешательства в группе исследуемых пациентов был обусловлен малой инвазивностью оперативного вмешательства при артроскопии, малой кровопотерей, относительно небольшой продолжительностью и однотипностью анестезии.

В исследование были включены 56 пациентов в возрасте 45–50 лет с ГБ I–II степени, планируемых на артроскопическую операцию. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), разработанной Всемирной организа-

цией здравоохранения (ВОЗ). Группы больных стрессоустойчивых и нестрессоустойчивых были сопоставимы по полу и возрасту: 17 пациентов стрессоустойчивых и 39 нестрессоустойчивых. Исследование проводилось на базе Университетской клиники общей врачебной практики в отделении артрологии ГКБ № 13 (г. Москва). Критерии включения пациента в исследование: согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 30 до 60 лет, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, целевые цифры АД на проводимой терапии, предстоящее оперативное вмешательство на суставах. Критерии исключения пациента из исследования: наличие в анамнезе ИМ, ОНМК, вторичной гипертензии, заболеваний эндокринной системы, нарушений ритма, наличие депрессии (по результатам тестирования), наличие дополнительной седативной терапии в предоперационном периоде, осложнения в операционном периоде.

Для выявления наличия депрессии, оценки стрессоустойчивости, оценки уровня тревожности и стресса были использованы тесты на стрессоустойчивость (проводились на этапе планирования операции): 1) Perceived Stress Scale (PSS — шкала стресса, в которую входят 10 вопросов, за каждый вопрос начисляется балл (от 0 до 4), при подсчете баллов производится инверсия баллов в вопросах 4, 5, 7 и 8 (0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, 4 = 0), после чего производится суммирование баллов, и определяется уровень стресса (0–13 баллов — низкий уровень, 14–26 — средний уровень, 27–40 баллов — высокий уровень). 2) The Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS — шкала депрессии, тревожности и стресса, в которую входят 42 вопроса, за каждый вопрос начисляется балл от 0 до 3), при подсчете баллов каждый определенный вопрос соответствует определенному параметру (депрессии, тревожности или стрессу), после чего определяется уровень каждого из параметров (для депрессии: 0–9 баллов — нормальный уровень, 10–13 баллов — низкий уровень, 14–20 — средний

Таблица 1
Шкала DASS

Пол	Depression					Anxiety					Stress				
	Normal	Mild	Moderate	Severe	Extreme Severe	Normal	Mild	Moderate	Severe	Extreme / Severe	Normal	Mild	Moderate	Severe	Extreme / Severe
Мужчины	19	2	–	–	–	4	11	6	–	–	3	7	10	1	–
Женщины	33	2	–	–	–	10	17	8	–	–	4	6	25	–	–

уровень, 21–27 — высокий уровень, выше 28 баллов — очень высокий; для тревожности: 0–7 — нормальный уровень, 8–9 — низкий, 10–14 — средний уровень, 15–19 — высокий уровень, выше 20 — очень высокий; для стресса: 0–14 — нормальный уровень, 15–18 — низкий, 19–25 — средний уровень, 26–33 — высокий уровень, выше 34 — очень высокий). 3) Шкала Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина (шкала самооценки уровня тревожности, в которую входят 40 вопросов, за каждый вопрос начисляется балл от 1 до 4). Шкала состоит из двух частей, отдельно оценивающих реактивную (РТ, высказывания № 1–20) и личностную (ЛТ, высказывания № 21–40) тревожность. При интерпретации результат оценивали следующим образом: до 30 — низкая тревожность; 31–45 — умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность. 4) Шкала психологического стресса RSM-25 (использовались в период планирования и непосредственно перед операцией), в которую входят 25 вопросов, за каждый вопрос начисляется балл от 1 до 8. Подсчитывается сумма всех ответов — интегральный показатель психической напряженности (ППН). Вопрос 14 оценивается в обратном порядке. Чем больше ППН, тем выше уровень психологического стресса. ППН меньше 100 баллов — низкий уровень стресса, ППН в интервале 100–154 баллов — средний уровень стресса, ППН больше 155 баллов — высокий уровень стресса.

Инструментальное обследование проводилось на аппарате суточного монитора артериального

давления (СМАД-аппарат ЭДНИТ Meditech АВРМ-02, Гедсон Рихтер, Венгрия) до оперативного вмешательства и на следующие сутки после оперативного вмешательства. Полученные результаты были анализированы с использованием компьютерной программы Medibase. В дневные часы (с 7 до 23 часов) измерения производились с интервалом один раз в 30 минут, в ночные (с 23 до 7 часов) один раз в 30 минут. При необходимости производились внеочередные измерения АД с последующей отметкой в дневнике (на время проведения суточного мониторинга пациент вел дневник, в котором были отражены периоды физической активности, приемы лекарственных препаратов и др.) После проведения мониторинга данные исследования переносились на компьютер и анализировались с помощью программы Medibase.

При анализе рассматривались следующие показатели: средние, минимальные и максимальные показатели АД, среднесуточные показатели АД (САД, ДАД, мм рт. ст.), а также ЧСС (уд./мин.), вариабельность АД (%) рассчитывалась как стандартное отклонение (SD) от среднего значения, суточный индекс АД (СИ, %) рассчитывался для выделения типов суточного профиля — dipper (10–22 %), non-dipper (< 10 %), over-dipper (> 22 %), night peaker (< 0 %), скорость утреннего подъема АД (мм рт. ст.) рассчитывалась в виде разницы между максимальным и минимальным значениями АД в утренние часы в пределах определенного периода времени (с 4 до 10 часов).

Для проведения суточного мониторинга ЭКГ (ЭКГ по Холтеру) использовался трехканальный прибор «ИКАР» ИН-22М FLASH фирмы Medicom (Россия), полученные результаты анализировались с использованием компьютерной программы DiaCard. Постановка прибора осуществлялась на 24 часа в автоматическом режиме. После проведения мониторинга осуществлялся перенос данных на компьютер с последующим анализом в программе DiaCard. В процессе обработки для статистического анализа использовалась программа Excel 2007.

Результаты

По предварительному тестированию (шкала DASS) пациенты с депрессией исключались из исследования (табл. 1). Предоперационный стресс испытывали большинство пациентов, особенно женщины. По результатам тестов на стрессоустойчивость больные были разделены на две группы: 17 пациентов стрессоустойчивых и 39 пациентов нестрессоустойчивых.

Анализ результатов тестирования показал средний уровень стресса и среднюю тревожность у большинства пациентов. Высокая степень тревожности по шкале Спилберга-Ханина и высокий уровень стресса по шкале PSS также выявлены только у женщин (табл. 2).

Несмотря на то что гендерные различия стрессоустойчивости активно изучаются, однозначного мнения, какой пол более устойчив к стрессу, в настоящее время нет. Возможно, это связано с тем, что

Таблица 2
Шкала стресса PSM25, шкала Спилберга-Ханина, шкала PSS

Пол / шкала	Шкала стресса PSM25			Шкала Спилберга-Ханина			Шкала PSS		
	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность	Low stress	Moderate stress	High perceived stress
Мужчины	6	13	2	5	16	–	7	14	–
Женщины	11	21	3	9	24	2	12	22	1

Таблица 3
Показатели СМАД до и после проведения оперативного лечения

Показатели / группы	Стрессоустойчивые (17 человек)			Нестрессоустойчивые (39 человек)		
	До оперативного лечения	После оперативного лечения	Достоверность, Р	До оперативного лечения	После оперативного лечения	Достоверность, Р
СИ САД, %	12,0 ± 2,7	11 ± 3	< 0,05	9,0 ± 3,1	7,0 ± 3,8	< 0,05
СИ ДАД, %	11,0 ± 2,3	9,5 ± 3,0	< 0,05	8 ± 4	6,5 ± 4,3	< 0,05
Величина утреннего подъема САД	48 ± 16	53 ± 18	< 0,03	54 ± 20	56,5 ± 24,0	< 0,03
Величина утреннего подъема ДАД	37 ± 21	41 ± 24	< 0,03	39 ± 25	42,5 ± 7,5	< 0,03
Скорость утреннего подъема САД	28,0 ± 14,3	30,0 ± 15,4	< 0,05	28,5 ± 13,4	30,0 ± 16,5	< 0,05
Скорость утреннего подъема ДАД	18,0 ± 11,5	22,0 ± 12,5	< 0,05	19,0 ± 8,4	22,5 ± 9,2	< 0,05
ПАД	48 ± 11	54,5 ± 13,0	< 0,008	50,5 ± 16,0	55 ± 18	< 0,008
Вариабельность САД	18,5 ± 4,5	20,0 ± 5,2	< 0,05	19,4 ± 4,7	22,0 ± 6,1	< 0,05
Вариабельность ДАД	14,0 ± 2,2	15,0 ± 2,5	< 0,05	16,5 ± 6,0	18 ± 9	< 0,05
Средн. САД	125 ± 25	130,0 ± 28,5	< 0,05	128 ± 30	135 ± 35	< 0,05
Средн. ДАД	80,0 ± 16,3	82 ± 18	< 0,05	84,0 ± 19,7	88 ± 23	< 0,05
Средн. САД дн.	122 ± 18	124,0 ± 19,4	< 0,03	122 ± 21	125,0 ± 22,5	< 0,03
Средн. ДАД дн.	74 ± 8	77,0 ± 10,2	< 0,03	73 ± 11	80,0 ± 12,8	< 0,03
Средн. САД ночн.	112,0 ± 12,5	115,0 ± 13,5	< 0,05	118 ± 13	122,0 ± 16,5	< 0,05
Средн. ДАД ночн.	65 ± 9	70,0 ± 11,2	< 0,05	66,0 ± 11,8	73 ± 13	< 0,05

данной проблемой в большей степени занимаются психологи. Низкая стрессоустойчивость женщин в исследованиях оценивается по реакции нервной системы при воздействии различных стимулов. Доказано, что в стрессовой ситуации мужчины сохраняют лучшую способность к принятию решений, что дает мужчинам приоритет в определенных профессиях. Изучение физиологии стресса объясняет особенность реакции женщин на стресс более высоким уровнем выработки гормона стресса кортизола и отсроченным снижением его выработки, когда воздействие стресса уже прекратилось [8]. В то же время отмечается более высокая скорость активизации физиологических процессов женского организма при стрессе в сравнении

с мужчинами, что выражается в том числе в эмоциональных проявлениях [9]. Очевидно, что особенности реакции женского организма на стресс необходимо учитывать в предоперационной подготовке.

При оценке данных по результатам СМАД (табл. 3) до оперативного лечения выявлено, что у нестрессоустойчивых пациентов наблюдалось более выраженное увеличение скорости утреннего подъема САД и ДАД в сравнении со стрессоустойчивыми пациентами. После оперативного вмешательства скорости утреннего подъема САД и ДАД также были выше у нестрессоустойчивых пациентов. Среди нестрессоустойчивых пациентов выявлены более низкие величины суточного индекса САД (non-dipper):

до операции: СИ САД — $9,0 \pm 3,1$, после операции СИ САД — $7,0 \pm 3,8$, до операции СИ ДАД — 8 ± 4 , после операции СИ ДАД — $6,5 \pm 4,3$. У стрессоустойчивых пациентов СИ САД до операции и после операции были в пределах нормы, СИ ДАД до операции — $11,0 \pm 2,3$, после операции СИ ДАД — $9,5 \pm 3,0$ ($P < 0,05$). Средние значения САД и ДАД регистрировались в пределах нормальных значений, однако также были выше в до- и послеоперационном периодах у пациентов с низкой стрессоустойчивостью ($P < 0,03$).

При анализе суточного мониторингирования ЭКГ в дооперационном периоде у нестрессоустойчивых пациентов в сравнении со стрессоустойчивыми выявлена более выраженная тахикардия, чаще

наблюдались депрессия сегмента ST, элевация сегмента ST, выраженное увеличение количества наджелудочковых экстрасистол. В послеоперационном периоде также выявлялись более высокие показатели у стрессонеустойчивых пациентов: тахикардия, депрессия сегмента ST, элевация сегмента ST, количество наджелудочковых экстрасистол в сравнении с пациентами с высокой стрессоустойчивостью. Полученные результаты отражают изменения функции сердечно-сосудистой системы в ответ на психологический предоперационный стресс, который более выражен у пациентов с низкой стрессоустойчивостью [10].

Выводы

Женщины более подвержены стрессу, связанному с ожиданием предстоящей операции, чем мужчины. Пациенты ГБ I–II степени в зависимости от стрессоустойчивости имеют различия в скорости утреннего подъема АД и величины суточного индекса в операционном

периоде. Недостаточное снижение АД в ночные часы является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, стрессоустойчивость пациентов с АГ должна учитываться в подготовительном предоперационном периоде.

Список литературы

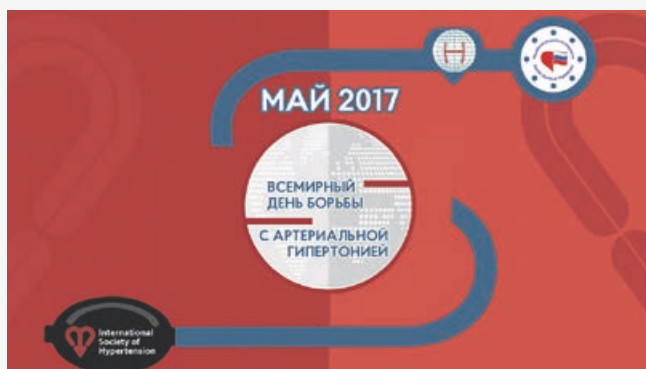
1. Литынский А. В., Прошаев К. И., Ильницкий А. Н. Встречаемость артериальной гипертензии у лиц, подвергающихся хирургическим операциям // Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения», г. Москва, 09–11.10.2001 г. — М.: МЗ РФ, ВНОК, РКНПК, ГНИЦПМ, 2001. — С. 228–229.
2. Howell S. J. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk / S. J. Howell, J. W. Sear, P. Foëx // *British Journal of Anaesthesia*. — 2004. — Vol. 92 (4). — P. 570–583.
3. Bucerius J. Stroke after cardiac surgery: a riskfactor analysis of 16,184 consecutive adult patients / J. Bucerius, J. F. Gummert, M. A. Borger et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 75. — P. 472–478.
4. Оптимизация предоперационной подготовки и профилактика гемодинамических нарушений во время анестезии у больных пожилого и старческого воз-

раста сопутствующей гипертонической болезнью / В. А. Гурьянов, А. Ю. Потемкин, Н. И. Ерошин, О. К. Потемкина // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — № 2. — С. 7–11.

5. Hill, S. E. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality / S. E. Hill, G. K. Wermeskerken, J. W. Lardenoye, B. Phillips-Bute, P. K. Smith // *Ann Thorac Surg.* — 2000. — Vol. 69 (4). — P. 1070–1075.
6. Прошаев К. И. Тактика гипертензией в пожилом и старческом возрасте при хирургических вмешательствах: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.53 / Прошаев Кирилл Иванович. — Санкт-Петербург, 2005. — 36 с.
7. Kuznetsova E. P. Analysis of the sympathetic control activating effects of operator's functions in relation to operator's stress tolerance // 17th IAA Humans in Space Symposium, Moscow, Russia, June 7–11 2009. Book of Abstracts. — P. 76–77.
8. Багрунов В. П. Половые различия в видовой и индивидуальной изменчивости психики человека. — СПб, 2006. — 150 с.
9. Жуков Д. А. Психогенетика стресса: поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации. СПб, 1997. — с. 81.
10. Морунов О. Е., Орлова Н. В., Чукаева И. И. Показатели суточного профиля артериального давления у артериологических больных в операционном периоде Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия. 2017. — Т. 1. — № 4. — Стр. 49.



Май — месяц здорового сердца



По инициативе Всемирной антигипертензивной лиги и международного общества по гипертонии при поддержке Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского кардиологического научно-производственного комплекса в мае 2017 года в России была проведена акция «Май — месяц здорового сердца», приуроченная ко Всемирному дню борьбы с артериальной гипертензией. Мероприятия проводились более чем в 25 городах страны, где каждому желающему бесплатно измеряли артериальное давление, граждане могли больше узнать о том, как сохранить здоровье и прожить долгую и насыщенную жизнь.

Университетская клиника общей врачебной практики (ГКБ № 13 ДЗМ, главный врач А. С. Аронов; кафедра поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующая кафедрой доктор медицинских наук, профессор И. И. Чукаева; кафедра факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующая кафедрой доктор медицинских наук, профессор О. А. Кисляк) также приняла участие в проведении акции.

Были организованы девять точек измерения артериального давления населению в торговых центрах, поликлиниках, учебных учреждениях г. Москвы. В акции приняли участие сотрудники кафедры, ординаторы, интерны, студенты, обучающиеся на кафедре. Были обследованы 885 граждан: проведено измерение артериального давления, объяснены правила самостоятельного измерения АД, проведено анкетирование с выявлением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, даны рекомендации по правильному питанию и здоровому образу жизни.



Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии

И. И. Чукаева, д.м.н., проф. зав. кафедрой¹

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры¹

И. А. Аляутдинова, ассистент кафедры¹

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры¹

И. Н. Малышева, ген. директор²

В. А. Потапов, к.б.н., врач-генетик²

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

²ООО «Клиника Архимед» г. Москва

Research of genetic conditionality of development of salt-sensitive arterial hypertension

I.I. Chukaeva, N.V. Orlova, I.A. Alyautdinova, I.N. Malysheva, V.A. Potapov, Ya.G. Spiryakina

Archimedes Clinic Co., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Выделяют солечувствительную и солерезистентную артериальную гипертензию. В исследовании изучена взаимосвязь солечувствительности с полиморфизмами генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD 1: 1378 G>T, CYP11B2: -344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T среди европейской популяции г. Москвы. Исследованием на биоимпедансе подтверждено, что одним из ведущих механизмов развития гипертензии у солечувствительных пациентов является задержка жидкости. Выявлено повышение артериального давления на фоне задержки жидкости у пациентов с генотипом TT и аллелью T гена CYP11B2 и генотипом TT гена NOS3. Определена ассоциация солечувствительной гипертензии с аллелем T полиморфизма гена AGT (T704C) и аллелем C полиморфизма гена GNB3 (C825T). Выявлена ассоциация ВПВЧПС с гетерозиготным генотипом G/T гена ADD 1-а G1378T (Gly460Trp). Полученные результаты позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонализированной профилактики артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, солечувствительность, биоимпеданс, задержка жидкости, полиморфизм генов, генотипы.

Summary

Hypertension is classified as either salt-resistant or salt-sensitive. The study investigated the relationship between salt sensitivity and polymorphisms of AGT genes: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD 1: 1378 G>T, CYP11B2: -344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T among the European population of Moscow city. A bioimpedance study confirmed that water retention is one of the leading mechanisms for the development of hypertension in salt-sensitive patients. In patients with water retention with the TT genotype and allele T of CYP11B2 gene and the genotype of the TT of the NOS3 gene an increased blood pressure was observed. The association of salt-sensitive hypertension with allele T of polymorphism of AGT gene (T704C) and allele of C polymorphism of gene GNB3 (C825T) was determined. There was revealed an association of high salt-taste threshold with the heterozygous genotype G/T of the ADD 1-a G1378T gene (Gly460Trp). These results allow the use of genetic markers in early personalized prevention of hypertension.

Key words: hypertension, salt sensitivity, bioimpedance, water retention, gene polymorphism, genotypes.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся различными осложнениями, которые приводят к инвалидизации населения [1, 2]. Развитие и прогрессирование АГ и ее осложнений неотъемлемо связано с факторами риска, к которым относятся низкая физическая активность, ожирение, нарушение липидного обмена, курение, чрезмерное употребление алкоголя и избыточное потребление поваренной соли [3]. Многочисленные клинические исследования, такие как Law M. R. et al. в 1991 году, Midgley J. P. et al. в 1996 году, INTERSALT, TONE, TOHP I и TOHP II, DASH, INTERMAP и др. в разных странах в разное время выявляли неблагоприятное влияние избыточного потребления соли на АГ и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Несмотря на рекомендации и многочисленные программы по разработке диет, направленные на снижение употребления NaCl в рационе питания как в России, так и за рубежом, потребление поваренной соли среди населения часто превышает рекомендованное допустимое количество (не более 5 г соли в сутки) и составляет более

10 г в сутки [7, 11, 12]. Это может быть связано как с многовековыми национальными особенностями и семейными традициями, так и быстрым ритмом современной жизни, включающим частое употребление полуфабрикатов и фастфуда [12]. Со временем частое и чрезмерное употребление соленых и острых продуктов приводит к снижению чувствительности вкусовых рецепторов. Вкусовые рецепторы — это чувствительные клетки на поверхности языка, которые дают нам ощущение под названием «вкус» после воздействия на них различных химических веществ. Они подвержены изменениям восприятия при любых воздействиях на организм, таких как возраст, различные хронические заболевания (системные, эндокринные, инфекционные и др.), действия лекарственных препаратов, лучевой терапии, дефицит витаминов и микроэлементов, а также вредные привычки (курение, частое употребление алкоголя). Формируется как бы порочный круг: употребление соленой пищи, особенно в сочетании с другими факторами, приводит к снижению чувствительности рецепторов, что в свою очередь требует дополнительного досаливания для получения удовольствия от еды.

Использование методики R. J. Henkin для выявления порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) как в классическом, так и в модифицированном варианте позволяет определить уровень вкусовой чувствительности рецепторов у пациентов для определения адекватного отношения пациента к количеству потребляемой соли [13].

Ограничение солевой нагрузки сопровождается снижением систолического артериального давления (САД) на 10–20 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) на 4–5 мм рт. ст. [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Даже без подъемов артериального давления снижение потребления поваренной соли благоприятно влияет на сердечно-сосудистые заболевания, снижая риск смертности, в том числе от инсульта [14, 15]. Однако избыточное потребление соли не у всех пациентов приводит к повышению артериального давления. Изменение артериального давления на солевой нагрузке более чем на 5% относят к солечувствительной гипертензии (salt-sensitive hypertension).

В современной литературе обсуждаются различные механизмы солечувствительной гипертензии. Солечувствительность может быть обусловлена снижением активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, низким уровнем предсердного натрий — уретического пептида и калликреина, снижением концентрации эндотелина и оксида азота, синтезом вазодилаторных простагландинов в почках и уменьшением продукции допамина при дефекте внутрипочечной допаминергической системы [16–19]. Отмечается взаимосвязь солечувствительности с полом, возрастом, расой и наследственной предрасположенностью [20]. Повышение артериального давления при первичной артериальной гипертензии у 30–40% пациентов обусловлено генетическими факторами. Лишь для малой доли гипертензивных состояний человека выявлены конкретные гены, и определены механизмы повышения артериального давления. Гипертензивная болезнь генетически гетерогенна, за формирование болезни может нести ответственность разная комбинация генов. Так как структура заболевания полигенная, вклад каждого отдельного генетического локуса может быть небольшим. В развитии гипертензии имеет место феномен взаимодействия генов между собой, оказывающий взаимное усиление или ослабление влияния друг на друга [21].

Изучение генетической обусловленности солечувствительной гипертензии выявило полиморфизмы генов CYP11B2, ADD1, hANP и др., дающие предпосылки для ее развития [22, 23, 24]. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны. Одной из причин выявленных противоречий считают проведение исследований среди пациентов, различных по расе [25, 26]. Учитывая многофакторный характер развития артериальной гипертензии, целесообразно проведение исследования генетического кодирования различных механизмов регуляции АД в однородных группах пациентов.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь солечувствительности с полиморфизмами генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD1: 1378 G>T, CYP11B2: –344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: –786 T>C, NOS3: 894 G>T среди европейской популяции г. Москвы.

Материалы и методы

Было проведено исследование жителей г. Москвы по выявлению среди гипертоников пациентов с различным порогом вкусовой чувствительности. При скрининговом обследовании пациентов на выявление порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по методике R. J. Henkin у пациентов с АГ I степени, I стадии, низким риском ССО в возрасте 25–50 лет из 412 человек 132 человека (32%) имели высокий ПВЧПС (ВПВЧПС), а 280 человек (68%) — нормальный и низкий ПВЧПС (НПВЧПС). Для дальнейшего генетического анализа в исследование включены 96 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I степени, I стадии, низкого риска ССО, не получавших регулярной гипотензивной терапии в течение трех месяцев перед включением, в возрасте 25–50 лет: 53 мужчины и 43 женщины. Критерии исключения из исследования: вторичная гипертензия, ОНМК или ТИА в анамнезе, ИБС, ОИМ, ХСН, заболевания почек, печени, сахарный диабет I и II типов, беременность, лактация, менопауза, табакокурение, злоупотребление алкоголем. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам проведено определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по классической методике R. J. Henkin. По методу M. H. Weinberger определялась солечувствительность [36]. Пациентам на пять дней назначалась высокосолевая диета (12–15 г поваренной соли в сутки), затем на пять дней низосолевая диета (2–5 г поваренной соли в сутки), по истечении которых дважды проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Пациенты, у которых среднее АД увеличивалось на 10% и более, считались солечувствительными. Уровень потребления соли контролировался по утренней экскреции натрия в моче. Группа солечувствительных больных составила 52 человека (26 мужчин и 26 женщин), группа солерезистентных — 44 человека (27 мужчин и 17 женщин). Группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациентам были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови, включая липидный спектр и биохимический анализ мочи), расчет индекса массы тела, ЭхоКГ (VIVIDS5 датчиком 3S-RS), ЭКГ, СМАД (ABPM-02, Meditech, Венгрия; мониторирование проводили с интервалами в дневные и ночные часы 30 минут).

Биоимпедансметрия (анализатор оценки баланса водных секторов организма «ABC-01 Медасс» с базовой программой оценки состава тела ABC-01–03612, предназначенный для интегральной оценки состава тела в рамках трехкомпонентной модели: жировая масса, тощая масса, общая жидкость организма). Прибор служит для обнаружения нарушений гидратации тканей, водно-солевого обмена и липидного обмена на основе измерений импеданса всего тела, в основу которого входит активное и реактивное сопротивление [32].

Генотипирование генов проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в лаборатории «Клиника новых медицинских технологий „АрхиМед“» (г. Москва)

Таблица 1
Клиническая характеристика групп

Показатели	Группы	Солечувствительные (n = 52)	Солерезистентные (n = 44)	P < 0,05
Возраст, лет		36 (25–50)	36 (25–50)	N/S
Пол (мужчины / женщины)		32 / 11	26 / 11	
Длительность АГ, лет		1,5 (0,6–2,8)	1,4 (0,8–2,3)	N/S
Исходные показатели офисного АД (САД, мм рт. ст. / ДАД, мм рт. ст.)		145,4 ± 2,5 / 88,2 ± 0,8	142,4 ± 2,3 / 86,1 ± 1,3	N/S
ИМТ, кг/м²		26,16 (24,35–27,73)	25,8 (23,20–26,52)	N/S
Обхват талии, см		95 (76,0–98,0)	92 (73,0–89,0)	N/S
Глюкоза, ммоль/л		4,5 (3,8–5,0)	4,3 (3,5–4,8)	N/S
ОХС, ммоль/л		5,14 (4,58–5,2)	5,10 (4,29–5,43)	N/S
ТГ, ммоль/л		1,32 (0,75–2,90)	1,27 (0,97–1,57)	N/S
ЛПВП, ммоль/л		1,35 (1,18–1,6)	1,32 (1,14–1,61)	N/S
ЛПНП, ммоль/л		3,01 (2,4–3,96)	3,05 (2,40–3,81)	N/S
ЛПОНП, ммоль/л		0,53 (0,48–1,12)	0,52 (0,50–1,07)	N/S
Общий белок, г/л		81 (72–85)	79 (69–85)	N/S
Мочевина, мм/л		5,8 (4,3–7,1)	5,4 (4,2–6,8)	N/S
Креатинин, мкм/л		80 (66–99)	77 (64–98)	N/S
K+		3,9 (3,7–4,6)	4,2 (3,7–4,8)	N/S
Na+		142 (137–147)	140 (137–145)	N/S
КДР, мм (ЭхоКГ)		48,0 (47,0–49,0)	47,0 (43,5–49,5)	N/S
КСР, мм (ЭхоКГ)		33,0 (32,0–35,0)	33,0 (28,5–33,5)	N/S
ФВ ЛЖ, % (ЭхоКГ)		63,5 (61,0–67,01)	63,0 (59,5–65,5)	N/S
Масса миокарда, г (ЭхоКГ)		187,2 (170,3–207,0)	180,95 (164,00–195,65)	N/S

в лаборатории генетики и ПЦР-диагностики на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени: ДТ-лайт и ДТ-96 с использованием приборов (серии ДТ) и специализированного программного обеспечения производства ООО «НПО ДНК-Технология».

Одним из преимуществ выбранного генетического обследования является доступность для широкого круга пациентов проведения исследований в клинических лабораториях. Набор изучаемых генотипов весьма изучен и используется для определения генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе артериальной гипертензии. В контексте генетической обусловленности развития солечувствительной гипертензии данные генотипы комплексно были исследованы впервые.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение S или медиана, 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения групп применяли критерий Вилкоксона при неправильном распределении и t-критерий Стьюдента при правильном. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах солечувствительных и солерезистентных нами использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

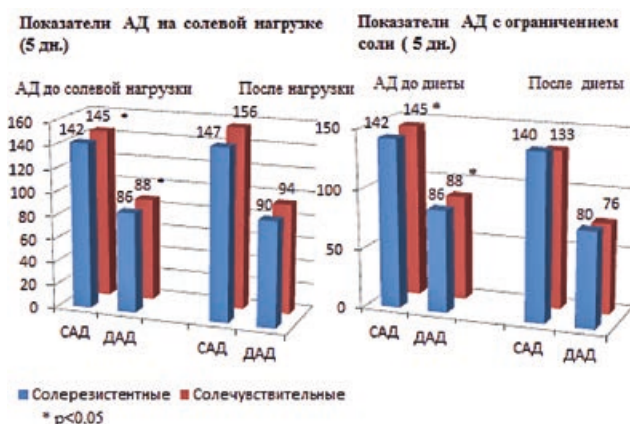


Рисунок 1. Влияние потребления соли на изменение АД у больных АГ с различной солечувствительностью.

Результаты исследования

После определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) у 41 (42,7%) обследованного больного гипертонической болезнью выявлен высокий порог (ВПВЧПС), у 55 (57,3%) пациентов — нормальный порог (НПВЧПС). При этом солечувствительных больных, артериальное давление которых напрямую коррелирует с солевой нагрузкой, выявлено 52 (54,2%), а солерезистентных — 44 (45,8%). Таким образом, было установлено, что среди гипертоников на 8% чаще встречаются солечувствительные пациенты. Данные результаты совпадают с результатами других исследований по изучению солечувствительности в различных популяциях. В то время как среди здоро-

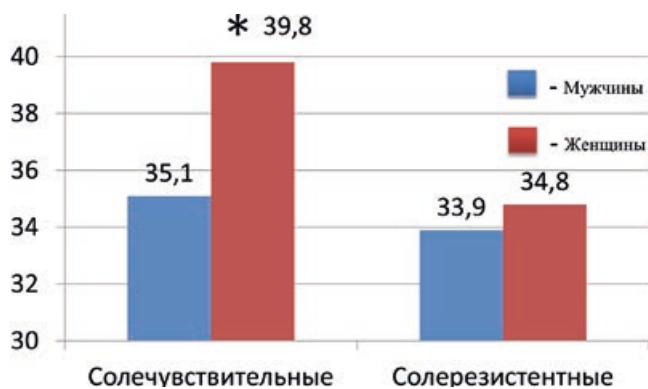


Рисунок 2. Показатели анализа жидких сред организма на биоимпедансе.

вых людей доля солечувствительных в два раза ниже [15]. Установлена достоверная разница в показателях исходного офисного САД и ДАД и показателях офисного САД и ДАД после периода высокосолевого (потребление натрия в течение пяти дней 10–12 г) и низкосолевого (потребление натрия в течение пяти дней 3–5 г) диеты. На солевой нагрузке цифры АД были достоверно выше в группе солечувствительных больных, чем у солерезистентных. На диете с ограничением соли у солечувствительных было более выраженное снижение цифр систолического и диастолического АД (рис. 1). Средние параметры СИ в группе солечувствительных пациентов снижались на солевой нагрузке в связи с увеличением числа пациентов non dipper (56,7%) в отличие от бессолевой диеты (35,2%). В группе солерезистентных значимых изменений СИ не было выявлено.

При оценке результатов исследования на биоимпедансе была выявлена задержка жидкости среди солечувствительных пациентов, причем у солечувствительных женщин выявлена достоверно более высокая задержка жидкости, чем у солечувствительных мужчин и солерезистентных пациентов обоих полов (рис. 2). Данные результаты позволяют предположить, что одним из ведущих механизмов формирования артериальной гипертензии у солечувствительных женщин является нарушение водно-солевого обмена.

Изучение показателей АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов изучаемых генов выявило более высокие показатели систолического АД у пациентов с генотипом ТТ и аллелью Т гена CYP11B2 в сравнении с пациентами — носителями генотипа СС. Различия были достоверно значимые. В то же время у пациентов с генотипами СТ и ТТ гена CYP11B2 в сравнении с носителями генотипа СС отмечалось достоверно значимое повышение показателей задержки жидкости в организме (табл. 2).

Ранее проведенные исследования C-344Т полиморфизма гена CYP11B2 показали ассоциации с АГ и позитивной корреляцией с уровнем альдостерона плазмы. По данным E. Brand и соавт., распространенность –344Т-аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и –344Т-аллель ассоциировался с АГ [27]. В исследованиях E. Davies и соавт. показано большее накопление –344Т-аллеля у гипертоников и отмечается, что его носители проявляют большую экскрецию альдостерона

по сравнению с СС-гомозиготами [28]. Роль альдостерона в регуляции артериального давления, хотя и признавалась в течение многих лет, в последнее время все больше привлекает внимание. Сообщалось о первичных аномалиях альдостерона, в частности, повышенном отношении альдостерона к ренину у большого числа пациентов с гипертензией [29]. В исследовании Framingham Offspring высокие уровни альдостерона в плазме, хотя и в нормальном диапазоне, выявлялись у нормотензивных лиц, у которых в последующем развивалась гипертензия [30]. Таким образом, можно предположить генетически обусловленный механизм развития АГ по гену CYP11B2, связанный с задержкой жидкости и нарушением водно-соляного баланса и, вероятно, обусловленный нарушением экскреции альдостерона у солечувствительных пациентов.

Изучение генотипов гена NOS3 выявило достоверно более высокие цифры систолического АД и задержку жидкости у пациентов с генотипами ТТ в сравнении с носителями генотипов GG (табл. 3).

Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) отвечает за кодирование фермента синтазы окиси азота, а вырабатываемый им оксид азота относится к одному из самых важных медиаторов, участвующих в различных патофизиологических процессах. Мутация гена встречается в европеоидных популяциях с частотой до 30–40% и является маркером сердечно-сосудистых осложнений. Значение гена eNOS в развитии АГ подтверждается и тем, что у мышей с разрушенными генами eNOS отмечают более высокий уровень АД, чем у контрольных [31]. Генотипы G/T и T/T ассоциированы со снижением активности NO-синтазы и предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и способствует росту периферического сосудистого сопротивления, что в условиях избыточного потребления натрия, задержки жидкости и увеличения объема циркулирующей крови приводит к формированию артериальной гипертензии. Механизм участия генотипа ТТ гена eNOS в развитии АГ также обусловлен развитием эндотелиальной дисфункции, что ведет к активации сосудосуживающих медиаторов (эндотелин и тромбоксан), которые превалируют над сосудорасширяющими (простациклин, оксид азота).

Изучение полиморфизмов генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD1: 1378 G>T, CYP11B2: –344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: –786 T>C, NOS3: 894 G>T у пациентов солечувствительной и солерезистентной АГ выявило ассоциацию солечувствительной гипертензии с аллелем Т полиморфизма гена AGT (T704C) — отношение шансов 1,85; 95% CI; доверительный интервал 1,01–3,38 (средний риск); $p = 0,05$. Это позволяет предположить, что механизм формирования солечувствительной гипертензии в меньшей степени, чем солерезистентной, реализуется через ренин-ангиотензиновую систему, связанную с носительством аллеля С. Выявлена ассоциация солечувствительной гипертензии с аллелем С полиморфизма гена GNB3 (C825T) — отношение шансов 2,02; 95% CI; доверительный интервал 1,14–3,60 (повышенный риск);

Таблица 2
Показатели АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов гена CYP11B2 у больных АГ

Параметры	Генотипы	СС (n = 15)	P1	СТ (n = 59)	P2	ТТ (n = 22)	P3
Ср. сут. САД, мм рт. ст.		140,0 ± 5,1	N/S	142,0 ± 6,2	p < 0,05	148,0 ± 8,1	p < 0,05
Ср. сут. ДАД, мм рт. ст.		80,0 ± 3,2	N/S	82,0 ± 4,0	N/S	84,0 ± 3,3	N/S
Биоимпеданс, кг		30,0 ± 2,4	p < 0,05	33,0 ± 3,3	N/S	32,0 ± 4,7	p < 0,05

Примечание: p₁ — достоверность различий результатов для СС- и СТ- генотипов, p₂ — достоверность различий результатов для СТ- и ТТ- генотипов, p₃ — достоверность различий результатов для ТТ- и СС- генотипов.

Таблица 3
Показатели АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов гена NOS3 у больных АГ

Параметры	Генотипы	GG (n = 63)	P1	GT (n = 22)	P2	ТТ (n = 11)	P3
Ср. сут. САД, мм рт. ст.		124,0 ± 7,8	p < 0,05	133,0 ± 8,6	N/S	130,0 ± 7,9	p < 0,05
Ср. сут. ДАД, мм рт. ст.		78,0 ± 6,1	N/S	79,0 ± 5,9	N/S	77,0 ± 6,3	N/S
Биоимпеданс, кг		29,0 ± 3,7	p < 0,05	32,0 ± 5,1	N/S	33,0 ± 4,8	p < 0,05

Примечание: p₁ — достоверность различий результатов для GG- и GT- генотипов, p₂ — достоверность различий результатов для GT- и ТТ- генотипов, p₃ — достоверность различий результатов для ТТ- и GG- генотипов.

p = 0,02, что совпадает с данными других исследователей [33], которые выявили, что в формировании солечувствительности принимает участие С-аллель С825Т полиморфизма гена GNB3. Низкую вкусовую чувствительность к поваренной соли и избыточный солевой режим у больных ЭГ связывают с С-аллелью (СС и СТ-генотипы) гена GNB3. При этом в нашем исследовании у пациентов АГ, носителей генотипа СС гена GNB3 фиксировались достоверно более высокие цифры среднесуточного САД в сравнении с носителями других генотипов гена GNB3. В исследовании, проведенном в Сибирском регионе с гипертензией в молодом возрасте (OR 3,5), был ассоциирован генотип ТТ, а носительство аллеля С имело протективный эффект [34]. Данные нашего исследования совпадают с результатами исследования, проведенного у русских жителей г. Москвы, где с СС3 была выявлена ассоциация аллеля С полиморфного маркера С825Т гена GNB3, в то время как аллель Т обладал протективным эффектом [35]. Выявленные противоречия подтверждают факт особенности генетической ассоциации мультифакторных заболеваний, в том числе СС3, в зависимости от региона и расовой принадлежности. При анализе значений частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена ADD1-α G1378T (Gly460Trp) в группе больных АГ с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли (ВПВЧПС) и низким (НПВЧПС) выявлена ассоциация ВПВЧПС с гетерозиготным генотипом G/T гена ADD1-α G1378T (Gly460Trp) — отношение шансов 2,82 (высокий); 95 % CI; доверительный интервал 1,14–7,02; p = 0,05. Ген ADD1-α непосредственно влияет на повышение активности натрий-калиевого насоса и нарушение реабсорбции натрия в тубулярном аппарате почек, поэтому при генетической склонности к повышенному потреблению соли риск развития АГ у данных больных будет высоким.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что среди пациентов с артериальной гипертензией I степени, I стадией, низким риском ССО солечувствительные пациенты встречаются в два раза чаще по сравнению со здоровой популяцией. В то же время они составили чуть более половины больных (54,2%), что не противоречит другим исследованиям [15]. Выявлено достоверно значимое различие в повышении артериального давления на диете с повышенным содержанием соли и снижением давления на бессолевой диете у солечувствительных пациентов в сравнении с солерезистентными больными. Одним из ведущих механизмов развития гипертензии у солечувствительных пациентов является задержка жидкости, что было подтверждено исследованием на биоимпедансе. Изучение генетического статуса среди москвичей европеоидной расы с артериальной солечувствительной гипертензией выявило повышение артериального давления на фоне задержки жидкости у пациентов с генотипом ТТ и аллелью Т гена CYP11B2 и генотипом ТТ гена NOS3. Полученные результаты позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонифицированной профилактики артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В., Оганов Р. Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13.
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12.

4. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III: analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ*. 1991; 302: 819–824.
5. Midgley J.P., Matthew A.G.; Greenwood C.M., et al. Effect of Reduced Dietary Sodium on Blood Pressure. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 1996; 275 (20): 1590–1597.
6. He F.J., MacGregor G.A. How Far Should Salt Intake Be Reduced? *Hypertension*. 2003; 42: 1093–1099.
7. Sacks F.M., Svetkey L.R., Vollmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3–10.
8. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–893.
9. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease. The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (1): 32–40.
10. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319–328.
11. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Артериальная гипертония и потребление поваренной соли в России // *Болезни сердца и сосудов* 2009; 9: 4: 16–18.
12. Бабкин А.П., Гладких В.В., Першуков И.В. «Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией». *Кардиология*, 2010 № 9.
13. Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании. *Бюл ВКНЦ СССР* 1983; 1: 3.
14. Sacks F., Svetkey L., Vollmer W., Appel L., Bray G., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P., Miller E., Simons-Morton D., Karanja N., Lin P. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *New Eng J Med* 2001; 344: 1: 3–10.
15. Поселюгина О.Б., Волков В.С. О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2005; 2: 35–39.
16. Koolen M.I., Bussemaker-Verduyn E., den Boer E., van Brummelen P. Clinical, biochemical and haemodynamic correlates of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1 (suppl. 2): S21–S23.
17. Ferri C., Bellini C., Coassin S. et al. Abnormal atrial natriuretic peptide and renal responses to saline infusion in nonmodulating essential hypertensive patients. *Circulation* 1994; 90: 2859–2869.
18. Bragulat E., Sierra A., Antonio M., Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444.
19. Grant F.D. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and alfa-adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39: 191–196.
20. Franco M., Sanchez-Lozada L.G., Bautista R. et al. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension; a new scope of an old problem. *Blood Purif*. 2008; 26: 45–48.
21. Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. / Изучение генетической обусловленности артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Медицинский альманах* 2011. — № 3. — тр. 81–84.
22. Andersen K. Aldosterone synthase inhibition in hypertension. // *Curr Hypertens Rep*.— 2013.— V. 15.— № 5.— P. 484–8.
23. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. // *Lancet*.— 1997.— V. 349. N9062.— P. 1353–1357.
24. Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R., et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. // *JAMA*.— 2008.— V.299. N3.— P. 296–307.
25. Poch E., Gonzalez D., Giner V. et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms // *Hypertension*.— 2001.— Vol. 38, N5.— P. 1204–1209.
26. Kojima S., Ikenaga T., Matsuoka H. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors // *J. Hypertension*.— 1994.— Vol. 12, N7.— P. 797–801.
27. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension // *Hypertension*.— 1998.— 32.— 198–204.
28. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 // *Hypertension*.— 1999.— 33.— 703–707.
29. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–2157.
30. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
31. Яковлева О.И., Вахрамеева И.В., Ларионова В.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // *Арт. гипертензия*.— 2005.— Т. 11.— № 3.— С. 195–200.
32. Васильев А.В., Хрущева Ю.В., Николаев Д.В. Биофизические основы и протокол обследования методом одностатного биоимпедансного анализа состава тела. Методическая статья.
33. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. С825Т полиморфизм гена GNB3 и солечувствительность у больных эссенциальной гипертензией // II международный конгресс кардиология на перекрестке наук: Тез. докл. Тюмень, 2011.— С. 2/
34. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. Фармакогенетика и фармакогеномика.— 2015.— 2.— Стр. 4–8.
35. Никитин А.Г. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца. Автореферат. диссертации на соискание ученой степени к.б.н. 2008.
36. Weinberger M.H. Salt-sensitive of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481–490.



КОНГРЕСС СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОСКВА 08-09.12.17

Анализ сердечно-сосудистой заболеваемости в г. Москве и применение различных технологий в профилактике артериальной гипертензии

Н. В. Орлова, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии¹

С. А. Сапожников, врач-методист²

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии¹

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

²ГКУ «Дирекция по координации деятельности медицинских организаций» Департамента здравоохранения г. Москвы»

Analysis of cardiovascular morbidity in Moscow and use of various technologies in prevention of arterial hypertension

N. V. Orlova, S. A. Sapozhnikov, Ya. G. Spiryakina

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Directorate for Coordination of Activities of Medical Organizations; Moscow, Russia

Резюме

Заболевания сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности населения г. Москвы. Профилактика и лечение артериальной гипертензии — одни из наиболее важных инструментов снижения сердечно-сосудистой смертности. Уменьшения заболеваемости, увеличения выявляемости и контроля артериальной гипертензии можно достичь лишь сочетанием организационно-правовых мероприятий с улучшением взаимодействия в системе «врач — пациент», т.е. повышением приверженности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, профилактика, комплаенс.

Summary

The main cause of death in Moscow is cardiovascular diseases. Prevention and treatment of hypertension is one of the most important tools for reducing cardiovascular mortality. Reducing the incidence, increasing the detection and control of hypertension can be achieved only by combining organizational and legal measures with improving interaction in the doctor-patient system, i.e. with increased compliance.

Key words: cardiovascular diseases, hypertension, prevention, compliance.

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанные на исследовании жителей 200 стран, свидетельствуют, что количество людей, страдающих гипертензией, в настоящее время составляет более 1 млрд человек [1]. При таком масштабе заболеваемости проблема артериальной гипертензии становится социально-экономической. Данные ВОЗ по России показывают, что за последние 10 лет потери ВВП, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составили 8,2 трлн рублей. Это потери от преждевременных смертей трудоспособного населения, затрат на лечение и оплату листов нетрудоспособности.

Анализ оказания медицинской помощи больным в г. Москве показал высокую заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями и, соответственно, высокую затратную составляющую бюджета здравоохранения на ведение этих пациентов.

По данным мониторинга смертности Департамента здравоохранения (ДЗ) г. Москвы, Дирекции по координации деятельности медицинских организаций, в 2015 году на первом месте среди причин смертности находилась ишемическая болезнь сердца (ИБС), на втором — cerebrovascular diseases (ЦВБ), на третьем — онкологические заболевания. В опубликованном в 2017 году информационном бюллетене ВОЗ представлен анализ причин смертности в 2015 году в мире: на первом месте также указывается ишемическая болезнь сердца — 8,76 млн случаев; на втором месте инсульт — 6,24 млн случаев.

По данным мониторинга количества вызовов скорой помощи, в г. Москве лидирует гипертоническая болезнь, на втором месте — ИБС, на третьем — заболевания органов дыхания, на четвертом — онкологические заболевания. Вызов скорой помощи к пациентам с гипертонической

болезнью чаще всего обусловлен гипертоническим кризом, транзиторной ишемической атакой или инсультом. В большинстве случаев ухудшение здоровья пациентов связано с недостаточной эффективностью гипотензивной терапии. Низкая эффективность гипотензивной терапии может быть связана как с деятельностью врача (неправильно подобранная схема терапии), так и с лечением (сложные схемы, побочные эффекты, высокая стоимость) или с пациентом: низкий комплаенс, когнитивные нарушения, нежелание изменять образ жизни и отказываться от вредных привычек.

Лекарственному обеспечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с артериальной гипертензией (АГ) в г. Москве уделяется особое внимание. Анализ закупки лекарственных препаратов для льготных категорий граждан в г. Москве в 2017 году показывает, что лидирующие позиции занимают

препараты, применяемые при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы, ЦВБ, опорно-двигательного аппарата и эндокринной патологии. При этом средняя стоимость одного рецепта льготного препарата составляет, по данным разных округов г. Москвы, от 500 до 700 руб., средняя стоимость лекарственного обеспечения пациента в год составляет более 5000 руб.

Учитывая роль самого пациента в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в структуре здравоохранения г. Москвы проводятся мероприятия по снижению смертности от ССЗ: инициирование социальной рекламы, телевизионных и радиопередач, видеосюжетов, интервью, публикаций в печатных изданиях по проблемам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития, пропаганда здорового образа жизни. Организуются и проводятся информационно-образовательные и массовые мероприятия, в том числе с помощью информационно-телекоммуникационной сети интернет, направленные на пропаганду здорового образа жизни, формирование ответственности населения за состояние собственного здоровья, призывающие к измерению и контролю артериального давления, контролю повышенного уровня холестерина, профилактике инсультов и инфарктов, прохождению диспансеризации. Проводится распространение в поликлиниках, диагностических центрах, больницах, аптеках, торговых центрах информационных материалов (памятки, буклеты и др.) о правилах измерения артериального

давления, роли артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина в крови как важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт), а также рекомендации пройти диспансеризацию и профилактический медицинский осмотр. В каждом округе г. Москвы организованы центры здоровья, где население может бесплатно в быстром режиме пройти обследование на современном оборудовании с целью выявления факторов риска (ФР) ССЗ с последующей консультацией врача о проведении мер, направленных на коррекцию ФР. В г. Москва проводится организация в местах общественного пользования мастер-классов по измерению артериального давления, акций по пропаганде здорового образа жизни, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ежегодно проводится организация Всемирного дня здоровья, Дня сердца и другие мероприятия.

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова неоднократно принимала участие в организации и проведении мероприятий по выявлению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Москвы.

В 2008 году кафедрой поликлинической терапии РНИМУ были организованы выездные мероприятия по профилактическому обследованию сотрудников Государственной Третьяковской галереи и сотрудников Московской государственной консерватории имени П. И. Чайковского. Проведенные мероприятия показали, что среди людей, считающих себя здоровыми, выявлены «бессимптомные» пациенты с факторами риска: артериальная гипертензия выявлена у 22 обследованных (25%), гиперхолестеринемия у 21 (33%), гипергликемия у 18 (28,6%), повышение ИМТ у 38 (59,3%) человек. На ЭКГ выявлены

нарушения: признаки гипертрофии ЛЖ у 15 обследованных (17%), нарушение внутрижелудочковой проводимости у 9 (10%), наджелудочковая экстрасистолия у 6 (7%), желудочковая экстрасистолия у 2 (2,5%) человек. Больным по итогам обследования была проведена консультация профессоров — кардиологов И. И. Чукаевой, Г. Е. Гендлина, С. Р. Гиляревского.

Девятого мая 2012 года в Парке культуры и отдыха «Кузьминки» по инициативе кафедры поликлинической терапии ЛФ РНИМУ и поддержке дирекции по обеспечению деятельности государственных учреждений здравоохранения ЮВАО г. Москвы прошел День здоровья — «Проверь свое сердце и легкие». На консультации измерялись артериальное давление, индекс массы тела, проводилось тестирование на выявление когнитивных нарушений. Посетителям была предложена специальная компьютерная программа, позволяющая сравнить свою внешность через 10 лет, если продолжать курить. Консультации проводили врачи-терапевты, дерматолог, пульмонолог, кардиолог. Обследование населения проводили сотрудники кафедры поликлинической терапии РНИМУ и врачи центра здоровья городской поликлиники № 9. Всего за время мероприятия были обследованы и проконсультированы 388 человек. Результаты: средний возраст обследованных — 42,9 года (18–81 год); женщин обследовано 286 (74%), мужчин — 102 (24%); при опросе знают свое АД 207 человек (53%), не знает своего АД 181 человек (47%). Вредные привычки: выявлено курильщиков 93 человека (24%), из них 61 женщина (21% от всех женщин) и 32 мужчины (31% от числа всех мужчин). Избыточная масса по ИМТ (индекс массы тела) у 19%, ожирение по ИМТ у 28,5%, нормальный ИМТ у 52,5% обследованных. Заболевания сердечно-сосудистой системы имели 7,5% граждан. При обследовании повышение АД выявлено у 14% обследованных, учащение пульса у 11% обследованных. Значимые изменения на кардиовизоре определялись у 16,5% обследованных. При выявлении заболеваний проводилась консультация специалистов с рекомендацией



Рисунок. Проведение Дня здоровья «Проверь свое сердце и легкие».

Таблица 1
Главные предикторы низкой комплаентности

Факторы низкой комплаентности	Авторы проведенных исследований
Психологические проблемы, депрессия	van Servellen et al. (2002), Ammassari et al. (2002), Stilley et al. (2004)
Нарушения когнитивной функции	Stilley et al. (2004), Okuno et al. (2001)
Признаки бессимптомного заболевания	Sewitch et al. (2003)
Низкие эффекты лечения	van Servellen et al. (2002)
Отсутствие веры пациента в лечение	Okuno et al. (2001), Lacro et al. (2002)
Недостаточная осведомленность пациента о заболевании	Lacro et al. (2002), Perkins (2002)
Отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом	Okuno et al. (2001), Lacro et al. (2002)
Неудобство кратности приема препаратов	van Servellen et al. (2002), Farley et al. (2003)
Сложные схемы лечения	Ammassari et al. (2002)
Длительное лечение	Balkrishnan (1998), Ellis et al. (2004)

обращения в поликлинику к терапевту. При выявлении факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, курение, избыточный вес) врачами проводилась индивидуальная профилактическая беседа по здоровому образу жизни и профилактике заболеваний сердца. Отдыхающим раздавались памятки по здоровому образу жизни, борьбе с курением, а также памятки с адресами центров здоровья. Анализ результатов обследования населения на Дне здоровья выявил наличие факторов риска ССЗ среди населения, таких как избыточная масса тела, курение, повышение АД.

В мае 2017 года кафедра поликлинической терапии приняла участие в проведении акции «Май — месяц здорового сердца», приуроченной ко Всемирному дню борьбы с артериальной гипертонией. В ходе акции были обследованы 885 граждан, проведено измерение АД, анкетирование по выявлению факторов риска ССЗ, даны рекомендации по здоровому образу жизни.

Анализ результатов проведенных выездных профилактических обследований позволяет сделать заключение, что проблема раннего выявления факторов риска ССЗ среди населения стоит очень остро в связи с их высокой распространенностью и низкой обращаемостью населения, особенно среднего возраста, в медицинские учреждения для профилактического осмотра. Мероприятия, проводимые в общественных местах, позволяют не только выявлять пациентов с уже имеющимися ССЗ, но и проводить

профилактические мероприятия как для пациентов с клиническими проявлениями ИБС и артериальной гипертонией, так и для людей с высоким риском заболеваемости, нуждающихся в назначении медикаментозной терапии.

Важным разделом по эффективности достижения контроля артериальной гипертонии является повышение приверженности пациента к лечению. Активное вовлечение в процесс лечения самого пациента является залогом успеха терапии любого заболевания. Ежегодно из-за последствий низкой комплаентности, по данным американских медиков, погибают 125 тысяч пациентов с различными заболеваниями. Около 10% всех случаев госпитализации связано с несоблюдением назначений лечащего врача. Значительная доля расходов, связанных с лечением в стационарах, также обусловлена низкой комплаентностью [2, 3]. Согласно данным различных исследований, недостаточная приверженность к лечению гипотензивными препаратами наблюдается у 9–37% пациентов с артериальной гипертонией. По статистике, через шесть месяцев после начала лечения более трети, а через год около половины больных прекращают назначенное лечение; кроме того, ежедневно около 10% больных забывают принять препараты [4]. Известные причины низкой комплаентности приведены в табл. 1 [5].

Многочисленные усилия медицинского сообщества по улучшению приверженности пациентов к лечению в настоящее время активно поддерживаются государством, что находит

свое отражение в нормативно-правовых актах, регламентирующих порядок медицинского обеспечения населения. В соответствии с приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 11 мая 2016 года N 88 «Об утверждении регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи» страховым представителям вменяется в обязанность не только контролировать уровень комплаентности пациентов в медицинских организациях, но и своими непосредственными усилиями способствовать росту приверженности к лечению: «страховые представители третьего уровня контролируют фактическое потребление застрахованными лицами, подлежащими диспансерному наблюдению, объемов медицинской помощи в медицинских организациях, осуществляют их индивидуальное информирование (при наличии согласия) о необходимости своевременного обращения в медицинские организации в целях предотвращения ухудшения состояния здоровья и формирования приверженности к лечению» [6, 7].

Согласно рекомендациям по оптимизации факторов риска неприверженности к гипотензивной терапии Европейского общества по артериальной гипертонии следует отдавать предпочтение комбинированной терапии [8]. При изучении зависимости приверженности от класса гипотензивного препарата получены следующие результаты: в течение года коли-

Таблица 2
Вкладыш в амбулаторную карту пациента с АГ

Анамнез			
Длительность АГ (лет)	< 5	> 5	> 10
Значения АД (предыдущие)			
Сердечно-сосудистые события в анамнезе	Нет	Да:	
Наличие заболеваний почек	Нет	Да:	
Прием препаратов: минералокортикоиды, контрацептивы, НПВС и др.	Нет	Да:	
Наличие симптомов заболеваний эндокр. системы	Нет	Да:	
Наследственность	Нет	Да:	
Дислипидемия (+ наследственность), показатели, препараты	Нет	ХС ЛПВП ЛПНП	ТГ ИАТ
СД (+ наследственность), показатели, препараты	Нет	Да:	
Курение (включая пассивное). ИКЧ (количество выкуренных в день сигарет × число месяцев в году которые человек курил. Индекс курения (число выкуриваемых сигарет в сутки × стаж курения (годы): 20 = количество пачко-лет)	Нет	Да: ИКЧ Индекс курения	
Особенности питания			
Употребление алкоголя			
динамика массы тела, ожирение			
Уровень физической активности			
Храп, апноэ во сне	Нет	Да	
Низкая масса тела при рождении	Нет	Да	

Таблица 3
Данные осмотра и обследования. Поражение органов мишеней (продолжение вкладыша)

Осмотр		
Объем талии (> 80 см у женщин и > 94 см у мужчин!)		
ИМТ (масса тела / рост²)		
Шумы в сердце, грудной клетке, в проекции почечных артерий	Нет	Да:
Показатели АД: АД лев.в.к АД прав.в.к АД прав.н.к Лодыжечно-плечевой индекс (<0.9!)= сАД на лодыжке /сАД на плече		
ЧСС		
СМАД: ПАД (≥ 60 мм рт. ст.!) — диппер, овердиппер, нондиппер, найтпикер		
Поражение органов мишеней		
ЭКГ-признаки ГЛЖ		Индекс Соколова-Лайона > 3,5 мВ, RaVL > 1.1 мВ; индекс Корнелла > 244 мВ/мс
ЭХО		Индекс МЛЖ: > 115 г/м² у мужчин, 95 г/м² у женщин
Утолщение стенки сонных артерий		Комплекс интима-медиа > 0,9 мм или бляшка
Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны > 10 м/с	Нет	Да:
ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин./1,73 м² (ППТ)	Нет	Да:
Микроальбуминурия (30–300 мг в сутки)	Нет	Да:
Соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34,0 мг/ммоль)	Нет	Да:
HbA1c < 7,5–8,0%	Нет	Да:
Когнитивные нарушения	Нет	Да:

чество пациентов, принимающих ЛС, снижается до 50 % вне зависимости от класса препарата; комбинированная терапия в фиксированной дозе повышает приверженность на 24 %.

В ряде исследований и публикаций последних лет особое внимание уделяется использованию технических методов улучшения комплаентности. Существуют ряд методических приемов, которые можно использовать с целью улучшения комплаентности, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с забывчивостью боль-

ного. Можно посоветовать пациенту связать прием лекарств с каким-либо привычным действием в режиме дня: бритье, чистка зубов и т. д. Напоминание по телефону, почте и при помощи электронных средств может быть чрезвычайно полезным. Весьма эффективной оказывается соответствующая упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет всегда обратить внимание больного на пропущенную дозу, входят в клиническую практику и автоматические

системы телефонного мониторинга больных, мобильные приложения для контроля приема лекарственных препаратов [9]. В методических рекомендациях РКНПК Минздрава России «Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии» большое внимание уделено применению методики автоматизированного телефонного дозвона (АТД) для повышения приверженности пациентов к лечению [10, 11]. Данная методика является частью комплексного подхода к повышению приверженности

пациентов, когда к решению данной задачи помимо врача, пациента и семьи пациента широко подключаются социальные службы, а также другие муниципальные учреждения с привлечением полного спектра доступных им технических возможностей.

Улучшение прогноза больных артериальной гипертонией, а соответственно снижение осложнений, числа госпитализаций, повышение качества и увеличение продолжительности жизни, снижение инвалидизации, снижение смертности возможно только при проведении диспансерного наблюдения за пациентами. Задачей диспансерного наблюдения должно являться достижение целевых цифр АД, коррекции факторов риска развития данных заболеваний с целью снижения прогрессирования и развития обострений, контроль за работой органов мишеней АГ [12].

Анализ структуры заболеваний пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение ГКБ № 13 по скорой помощи и по каналам плановой госпитализации в 2017 году, показывает, что 48,7% случаев составляют болезни системы кровообращения, из них ИБС — 37,6%, АГ — 8,5%. На втором месте — болезни органов дыхания — 25,2% (пневмонии — 15,2%, ХОБЛ — 3,2%, БА — 1,8%). На третьем месте новообразования — 6,9%, на четвертом болезни печени — 4,8. В стационаре также есть два отделения кардиологии, куда поступают пациенты с острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией. Пациенты с артериальной гипертонией составляют в кардиологическом отделении 21%. Анализ заболеваемости показывает, что госпитализированные пациенты в большинстве своем уже имеют диагностированные хронические заболевания и должны находиться под диспансерным наблюдением в поликлинике. Часто госпитализации обусловлены недостаточным проведением мероприятий по вторичной профилактике. Для улучшения наблюдения и проведения профилактических мероприятий у пациентов с артериальной гипертонией во взрослых поликлиниках Юго-Восточного

Таблица 4
Диагноз, рекомендуемое обследование
(продолжение вкладыша)

Диагноз (развернутый с оценкой риска ССС):

- Проведение исследований (отметить назначенные, определить срок)
- Клинический анализ крови и мочи
- Микроальбуминурия, особенно у лиц с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом
- Глюкоза в плазме крови (натощак), HbA1
- ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛПНП, ТГ
- Креатинин в сыворотке крови с расчетом клиренса креатинина и (или) СКФ
- ЭКГ
- Эхо-КГ
- СМАД и самоконтроль АД
- Рентгенография грудной клетки
- Холтеровское мониторирование ЭКГ
- УЗИ сонных артерий
- УЗИ периферических артерий
- УЗИ почек

Получение консультации специалистов (отметить назначенные, определить срок)

- Невролог
- Кардиолог
- Офтальмолог
- Эндокринолог

Таблица 5
Профилактические мероприятия
(продолжение амбулаторного вкладыша)

Направление в школу артериальной гипертонии

Рекомендации по ведению дневника АД

Оценка приверженности:

Мероприятия повышения приверженности терапии:

Формирование индивидуального плана лечения (рекомендуемые сроки достижения результатов)

Получение информации о поставленных диагнозах

Ведение здорового образа жизни

Придерживаться диеты

Повысить физическую активность

Прогулки

Отказаться от курения

Отказаться от алкоголя

Уменьшить потребление соли

Целевое АД

Целевая ЧСС

Целевые цифры липидограммы: ОХ _____ ЛПНП _____ ТГ _____ ЛПВП _____

Целевые цифры: _____ HbA1 _____ Концентрация глюкозы натощак (моль/л) _____

Целевой вес _____ ИМТ _____ ОТ _____

Лекарственная терапия

административного округа г. Москвы были разработаны и предложены к использованию вкладыши в амбулаторные карты пациента. Акцентировано внимание на тщательность сбора анамнеза для исключения вторичной гипертонии и учета факторов риска ССЗ (табл. 2).

При динамическом наблюдении пациента артериальной гипертонией особое внимание должно уделяться поражению органов мишеней, что должно быть отражено и проанализировано в амбулаторной карте пациента. Выявленные при обследовании изменения со стороны органов-мишеней должны быть учтены при коррекции терапии, выбор назначаемых препара-

тов должен осуществляться с учетом их органопротективных свойств, при снижении СКФ скорректированы дозы препаратов.

По нашему мнению, использование подобного вкладыша во время приема пациента, во-первых, позволяет экономить время заполнения амбулаторной карты, а во-вторых, является своеобразной памяткой врачу по мероприятиям диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертонией (табл. 4). Подробная сводная фиксация данных по пациенту позволяет улучшить преемственность ведения больных при смене лечащего врача или при консультации у врача узкой специальности.

Таблица 6
Анализ по шести медицинским организациям ЮВАО г. Москвы за пять месяцев 2016 года

Наименование МО	Кол-во пациентов	Кол-во рецептов	Кол-во рецептов на 1 пациента	Средняя стоимость пациента	Средняя стоимость рецепта	Количество прикрепленного населения (чел.)	Количество вызовов скорой помощи	Количество вызовов скорой помощи, случаев на 1000 человек	Количество умерших	Количество умерших на 1000 человек
ГП № 9 ДЗМ	5934	74925	13	4738,0	375,0	147103	18283	124,2870642	303	2,059781242
ГП № 19 ДЗМ	7589	115246	15	4609,0	297,0	159914	15788	98,72806634	319	1,994822217
ГП № 23 ДЗМ	8149	137152	17	5029,0	303,0	177385	20560	115,90608	392	2,209882459
ГП № 36 ДЗМ	8687	129405	15	4701,0	451,0	133195	15126	113,5628214	256	1,921994069
ГП № 109 ДЗМ	4637	68262	15	5288,0	362,0	109549	11245	102,6481301	254	2,318597157
ДЦ № 3 ДЗМ	6176	95631	15	4948,0	348,0	163427	18786	114,950406	340	2,080439585

Для проведения профилактических мероприятий выделен раздел рекомендаций для пациентов. Повышение эффективности коррекции факторов риска предусматривает наличие конкретных индивидуализированных рекомендаций по здоровому образу жизни: в диете рекомендуемое потребление соли, фруктов, овощей, указание необходимого ограничения продуктов; указание объема физической нагрузки, прогулок; сроки снижения веса и целевой вес; сроки и программа по отказу от курения (табл. 5). Раздел оценки приверженности и мероприятия по ее повышению предполагают взаимодействие врача и пациента в достижении комплаенса. Соответственно при выявлении пациентов с низкой приверженностью должна быть разработана программа по напоминанию пациенту о необходимости соблюдения подобранных схем гипотензивной терапии.

Анализ по данным шести медицинских организаций ЮВАО г. Москвы за пять месяцев 2016 года показал отсутствие прямой зависимости экономических затрат на обеспечение пациентов лекарственными препаратами и эффективностью ведения больных (табл. 6). Так, в ГБУЗ № 19 (г. Москва) при наименьшем количестве выписанных рецептов и меньшей средней стоимостью рецепта при сравнении с другими амбулаторными центрами наблюдались самое низкое количество

вызовов СМП на 1 тысячу человек за рассматриваемый период, а также один из самых низких показателей смертности на 1 тысячу человек. Данные результаты подтверждают, что эффективность лечения зависит не только от экономической составляющей терапии, но и других методов работы с пациентами: диспансеризации, коррекции факторов риска, повышения приверженности и др.

Анализ заболеваемости артериальной гипертензией в г. Москве и связанных с ней социально-экономических проблем ставит задачи по поиску новых и усовершенствованию уже имеющихся форм работы с пациентами АГ. Решение проблем профилактики и лечения артериальной гипертензии возможно не только на уровне организации здравоохранения, но и в совершенствовании ведения пациентов на уровне амбулаторного звена.

Список литературы

1. Сартаны в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Раздел новости. — 2015-Том 12. — № 1. стр. 6–7.
2. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens. — 2010. — 28. — стр. 1584–1590.
3. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension — 2010. — № 55. — стр. 399–407.
4. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Соловьева М. В. Рациональная терапия артери-

альной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Системные гипертензии 2014. — № 1. — стр. 64–67.

5. Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепахина В. К., В. И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 964 стр.
6. Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 11 мая 2016 г. № 88 «Об утверждении регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи».
7. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 ноября 2013 г. № 18–1/1010 об утверждении «Основных разделов электронной медицинской карты».
8. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 7–79.
9. Агеев Ф. Т. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11. — № 4. — Стр. 36–41.
10. Агеев Ф. Т., М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии. Методические рекомендации ФГБУ РКНПК Минздрава России, 2013. — 64 стр.
11. Акулова М. В. Методическое пособие для медицинских специалистов по вопросам приверженности пациентов с ВМЧ-инфекцией АРВ терапии, 2016. — 72 стр.
12. Бойцова С. А., Чучалина А. Г. Методические рекомендации: Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. — 2014. — 112 стр.





РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

2018

14-16 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



Джардинс® снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом II типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями* независимо от исходного уровня глюкозы в крови¹

На конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD 2017) были представлены данные трех субанализов исследования EMPA-REG OUTCOME®, в которое были включены пациенты с сахарным диабетом II типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями*.

Независимо от исходного значения уровня глюкозы в крови на начало исследования снижался риск сердечно-сосудистой смерти на терапии препаратом Джардинс® по сравнению с плацебо¹.

Джардинс® также показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо, независимо от сопутствующей терапии, например, метформином или сульфонилмочевиной^{2,3}.

Новые данные субанализа исследования EMPA-REG OUTCOME® показали, что Джардинс® (эмпаглифлозин) снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом II типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями* независимо от исходного уровня глюкозы в крови на начало лечения¹. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти наблюдалось на фоне добавления Джардинс® к текущим комбинациям сахароснижающей терапии, включающим препараты метформина и сульфонилмочевины^{2,3}.

«Теперь, когда у нас есть новый вариант терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом II типа, мы стремимся понять, какие преимущества от этого лечения получают пациенты, — говорит Сильвио Инзуччи, профессор кафедры эндокринологии медицинского факультета Йельского университета, Нью-Хейвен (США). — Новые данные субанализов исследования EMPA-REG OUTCOME® показали, что эмпаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом II типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от исходного уровня глюкозы в крови, а также независимо от сопутствующей терапии сахароснижающими препаратами».

Во всех подгруппах независимо от исходного значения гликемии (уровни HbA1c < 7,0 %, от 7,0 до 8,0 %, от 8,0 до 9,0 % и более 9,0 %), у пациентов, которые получали Джардинс®, наблюдалось снижение риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо. Эти данные согласуются с результатами исследования в общей популяции* и не имеют зависимости от уровня гликемического контроля (что определялось по снижению уровня HbA1c ≥ 0,5 % через 12 недель)¹.

Дополнительные данные ретроспективного анализа показали, что Джардинс® при добавлении к терапии метформином или сульфонилмочевиной снижал риск сердечно-сосудистой смерти. Эти данные согласуются с результатами в общей популяции*. Доля пациентов с гипогликемией на фоне терапии препаратом Джардинс® по данным субанализов исследования EMPA-REG OUTCOME® сопоставима с плацебо^{2,3}.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® (7020 участников), впервые опубликованные в *New England Journal of Medicine* в 2015 году, показали, что Джардинс® снизил относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 38 % по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом II типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями* на фоне стандартного лечения (включая сахароснижающие и сердечно-сосудистые препараты). Общий профиль безопасности Джардинс® согласуется с результатами предыдущих клинических исследований и с информацией, представленной в действующей инструкции по медицинскому применению препарата^{4,5}.

«Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти у людей с сахарным диабетом II типа и вносят значительный вклад в глобальное бремя заболевания, — говорит Дэвид Кендалл, сотрудник медицинского подразделения компании «Лилли». — Результаты, представленные на конференции EASD, дают дополнительные доказательства пользы эмпаглифлозина для пациентов с разным уровнем компенсации гликемии».

«Компания „Берингер Ингельхайм“ играет ведущую роль в изменении подходов к лечению пациентов с сахарным диабетом II типа, — говорит доктор Георг ван Хузен, старший вице-президент и руководитель направления сердечно-сосудистых заболеваний компании. — Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® демонстрируют значительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38 %, и этот эффект не зависит от исходного уровня глюкозы в крови».

О препарате эмпаглифлозин

Эмпаглифлозин (Джардинс®) — это пероральный, для приема один раз в сутки, высокоселективный ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы II типа (SGLT2), разрешенный к использованию в России, Европе, США и на других фармацевтических рынках по всему миру для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа⁶.

Блокирование натрийзависимого переносчика глюкозы II типа эмпаглифлозином у пациентов с сахарным диабетом II типа и высоким уровнем глюкозы в крови способствует выведению глюкозы с мочой. Кроме того,

применение эмпаглифлозина увеличивает выделение натрия из организма и уменьшает нагрузку на сосудистую систему (объем циркулирующей крови). Глюкозурия, натрийурез и осмотический диурез, наблюдаемые при приеме эмпаглифлозина, могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы⁵.

Об исследовании EMPA-REG OUTCOME®⁴

EMPA-REG OUTCOME® — это долгосрочное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие более 7000 пациентов из 42 стран с сахарным диабетом II типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании оценивалась эффективность эмпаглифлозина (10 или 25 мг один раз в сутки ежедневно) в дополнение к стандартной терапии по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии. Стандартная терапия включала препараты, снижающие уровень глюкозы, и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (включая антигипертензивные препараты и препараты для снижения уровня холестерина). Первичная конечная точка была определена как время до смерти от сердечно-сосудистых причин, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта.

Через три года Джардинс® обеспечил значимое снижение на 14 % риска сердечно-сосудистой смерти, неле-

тального инфаркта миокарда или нелетального инсульта по сравнению с плацебо. Риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 38 %. Общий профиль безопасности эмпаглифлозина согласуется с результатами предыдущих исследований.

Ссылки

1. Inzucchi SE, et al. Does baseline HbA1c or change in HbA1c predict the reduction in cardiovascular (CV) death with empagliflozin? Results from EMPA-REG OUTCOME. Poster No. [916] at 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Sept 11–15, Lisbon, Portugal.
2. George JT, et al. EMPA-REG OUTCOME: Consistent reduction in risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality with empagliflozin (EMPA) irrespective of sulphonylurea (SU) use at baseline. Poster No. [917] at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Sept 11–15, Lisbon, Portugal.
3. Hüttner S, et al. EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin (EMPA) reduced the risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality irrespective of metformin (MET) use at baseline. Poster No. [919] at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Sept 11–15, Lisbon, Portugal.
4. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 2015 10.1056.
5. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved January 19, 2017. Data on file. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>. Last accessed September 2017.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата эмпаглифлозин (Джардинс®).



«Рош» получает европейское одобрение препарата Актемра при гигантоклеточном артериите

- Актемра — первый препарат, одобренный для лечения гигантоклеточного артериита (ГКА) в Европе.
- При отсутствии лечения ГКА может приводить к слепоте, аневризме аорты или инсульту.
- Одобрение основывалось на результатах исследования III фазы GiACTA.

Компания «Рош» объявила, что Европейская комиссия (ЕК) зарегистрировала препарат Актемра® (тоцилизумаб) для лечения гигантоклеточного артериита (ГКА) — хронического и потенциально опасного для жизни аутоиммунного заболевания. Актемра — первый препарат, одобренный для лечения ГКА в Европе.

«При гигантоклеточном артериите происходит воспаление и утолщение стенок кровеносных сосудов головы, шеи, аорты, что приводит к снижению кровотока. Это может привести к тяжелым симптомам, включая необратимую слепоту, а пациенты подвергаются риску необратимого поражения органов, — говорит Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Мы воодушевлены тем, что препарат Актемра одобрен для лечения ГКА в Европе. Как первый нестероидный препарат, продемонстрировавший эффективность при ГКА, Актемра способна в корне изменить подход к терапии этого заболевания».

Заключение Европейской комиссии основано на результатах исследования III фазы GiACTA, которое показало, что еженедельный прием препарата Актемра, первоначально

в сочетании с шестимесячной терапией глюкокортикоидами с постепенным снижением дозы, обеспечил значительное увеличение доли пациентов, достигших устойчивой ремиссии через год лечения (56%; $p < 0,0001$) по сравнению с шестимесячной терапией глюкокортикоидами (14%). Результаты исследования III фазы GiACTA были опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine* в июле 2017 года¹.

В мае 2017 года Актемра была одобрена для лечения гигантоклеточного артериита Управлением по контролю качества лекарственных препаратов и продуктов питания США (FDA) и регулирующим органом Новой Зеландии (Medsafe).

Об исследовании GiACTA

GiACTA — международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Актемра для лечения ГКА. Это крупнейшее клиническое исследование при ГКА и первое слепое исследование, в котором изучаются различные схемы, дозы и длительность применения глюкокортикоидов. Многоцентровое исследование с участием 251 пациента было проведено в 76 центрах в 14 странах. Первичная конечная и ключевые вторичные точки были оценены через 52 недели от начала терапии.

Ссылки

1. Stone JH, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 317–28.



Взгляд экспертов на терапию риносинусита и аллергического ринита

Осенью 2017 года в г. Новосибирске состоялся российско-израильский дискуссионный клуб для специалистов с участием зарубежных спикеров. Ведущие специалисты из двух стран встретились, чтобы обменяться опытом и поделиться знаниями с практикующими врачами. В фокусе мероприятия было обсуждение современных подходов к лечению риносинусита и аллергического ринита. Участники российско-израильского дискуссионного клуба — врачи-оториноларингологи и аллергологи отметили, что проблема данных заболеваний на сегодняшний момент стоит остро ввиду наличия большого количества вопросов о диагностике и тактике лечения.

Риносинусит — это заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. В настоящее время согласно современному международному соглашению EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), острый риносинусит (ОРС), хронический риносинусит (ХРС) и полипозный риносинусит (ПРС) рассматриваются как единое заболевание, протекающее без полипов (ОРС, ХРС) или с полипами (ПРС). Соответственно, принципы лечения, в том числе медикаментозная терапия ОРС, ХРС и ПРС, также в основном едины. Основой патогенетического лечения риносинуситов является терапия топическими стероидами (инГКС)³.

По данным экспертов, распространенность аллергического ринита в мире стремительно увеличивается и принимает характер глобальной проблемы. В Европе, включая Россию, за медицинской помощью обращаются около 60 % пациентов, 12 % больных диагноз ставится в первый год заболевания, 50 % — в первые пять лет, остальным через 9–30 и более лет после появления симптомов⁶. Аллергический ринит серьезно ухудшает качество жизни и в первую очередь нарушает физиологический сон: почти у 88 % детей с аллергическим ринитом отмечаются проблемы со сном, что ведет к нарушению деятельности других органов и систем⁹.

Каждое из этих заболеваний нуждается в комплексном медикаментозном лечении, обязательным элементом которого являются стероидные спреи. Действующим веществом одного из таких препаратов является мометазона фураат, который действует во всех пазухах носа и оказывает патогенетическое действие. Мометазон прочно связывается с ГКС рецепторами слизистой оболочки носа и оказывает поверхностное противовоспалительное действие, что позволяет применять его при лечении аллергических ринитов и риносинуситов любого генеза, сохраняя высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности^{1,2}.

Одним из препаратов выбора для лечения риносинуситов и аллергических ринитов является Дезринит, который обладает противовоспалительным, противоотечным и противоаллергическим действиями. По словам Алексея Борисовича Киселева, главного внештатного оторинола-

ринголога Министерства здравоохранения Новосибирской области, заведующего кафедрой оториноларингологии Новосибирского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора, Дезринит при риносинусите оказывает эффективное противоотечное воздействие на блокаду соустьев, восстанавливает аэрацию пазух, уменьшает воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и облегчает дыхание.

Высокие показатели эффективности Дезринита при аллергическом рините были доказаны в ходе российского многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования по терапевтической сопоставимости препарата Дезринит и оригинального мометазона⁴. «При аллергическом рините препарат эффективно уменьшает основные симптомы заболевания (ринорею, заложенность, зуд, чихание и т.д.), возвращает свободное дыхание днем и ночью. Дезринит обладает высоким профилем безопасности даже при длительном применении», — отметил директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, главный оториноларинголог ЦФО РФ, доктор медицинских наук, профессор Валерий Михайлович Свистушкин.

«В Израиле, как и во всем мире, широко используются инГКС в терапии риносинуситов и аллергических ринитов. Многим пациентам необходима длительная терапия инГКС. В этих случаях особенно важно, чтобы назначенный препарат не вызывал побочных эффектов и чтобы его эффективность была максимально предсказуемой. Одной из наиболее известных и безопасных молекул является мометазона фураат», — сказал Аркадий Исаакович Якиревич, старший врач ЛОР-отделения в медицинском центре имени Хаима Шибы (Тель-а-Шомер), Рамат Ган.

Дезринит разрешен к применению у взрослых и детей с двух лет. Препарат не вызывает атрофии слизистой оболочки полости носа при длительном (12 месяцев) использовании⁵. В отличие от других гормональных спреев⁷, Дезринит содержит дополнительные калибровочные дозы (140 доз во флаконе)⁵, что положительно влияет на приверженность пациентов к терапии⁸.

¹Berlucchi M., Pedruzzi B. Clin. Med. Insights: Therapeutics 2010; 2: 761–769.

²V. S. Kamberović J. of Reg. Sec. of Serbian Med. Ass. in Zajecar 2008; 33: 22–27.

³Fokkens W. et al. EPOS 2012. Rhinology. 2012. Suppl. 23: 1–298.

⁴Ильина Н.И., Т.Г. Федоскова и др. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс® в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах. Российский аллергологический журнал 2016; 3:65–74.

⁵Инструкция по медицинскому применению препарата Дезринит.

⁶Овчинников А.Ю. и др. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. РМЖ 2016; 4: 221–225.

⁷Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>.

⁸Рязанцев С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита, Российская оториноларингология № 2 (87) 2017.

⁹World Allergy Organization (WAO), White Book on Allergy, Copyright 2011. World Allergy Organization. http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf.

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



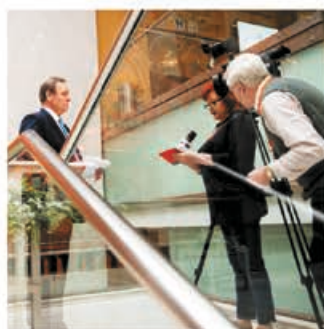
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru

Заявки на участие в Выставке stend@chelovekilekarstvo.ru

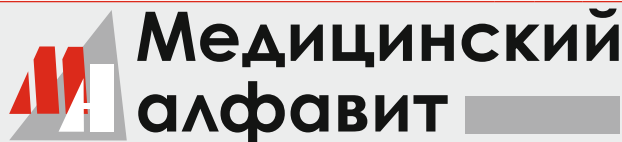
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

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

Как подписаться

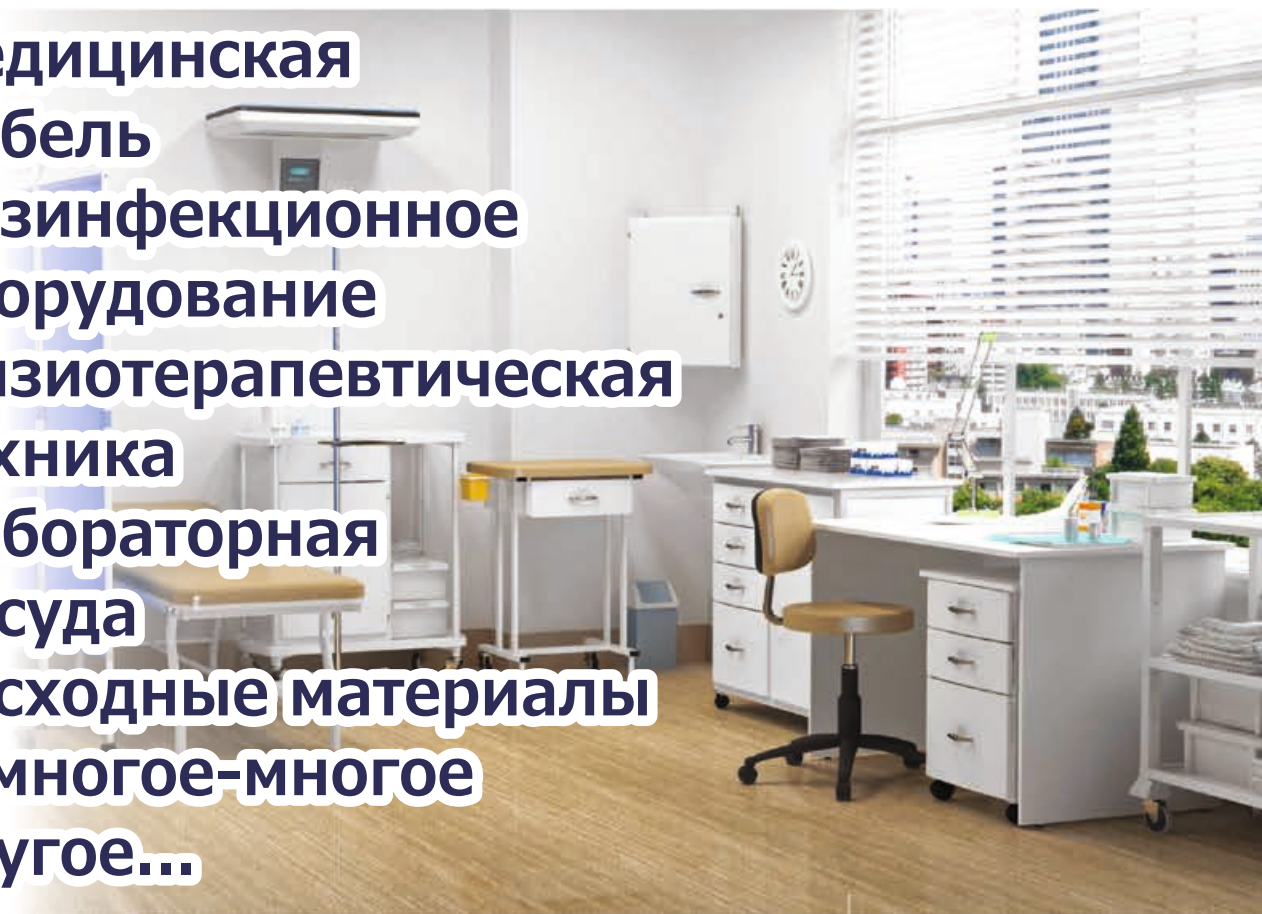
1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru

Комплексное оснащение ЛПУ от компании Еламед:

ВСЕ, ЧТО ВАМ НУЖНО В ОДНОМ МЕСТЕ



- Медицинская мебель
- Дезинфекционное оборудование
- Физиотерапевтическая техника
- Лабораторная посуда
- Расходные материалы
- И многое-многое другое...



Компания ЕЛАМЕД это:

- ✓ 36 лет успешной работы.
- ✓ 80% медицинских учреждений, оснащенных изделиями компании, в том числе Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ.
- ✓ Гарантия на продукцию от 1,5 до 3 лет.
- ✓ Послегарантийный ремонт за счет сети сервисных центров по всей стране.
- ✓ Декларации о соответствии и регистрационные удостоверения на всю продукцию. У вас никогда не будет проблем при проверках.
- ✓ Большой ассортимент продукции.
- ✓ Собственный научно-технический центр.
- ✓ Собственный тендерный отдел для самостоятельного участия в закупках без посредников и их наценок.
- ✓ Персональный менеджер для каждого партнера.



Ваш надежный поставщик!

Позвоните нам или напишите на электронную почту:

latim2008@elamed.com
Тел.: +7 (49131) 91-4-50, 22-1-09,
+7 (4912) 28-43-37, 27-51-52,
+7 (495) 419-00-23, 221-27-77

Адрес: 391351, Рязанская область,
р.п. Елатьма, ул. Янина, 25
www.elamed.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



- ▶ **Лечение психосоматических проявлений тревоги⁽¹⁾**
- ▶ **Способствует поддержанию концентрации внимания и памяти⁽²⁾**
- ▶ **Отсутствует синдром "рикошета", не развивается привыкание⁽³⁾**

Стрезам®

этифоксина гидрохлорид

**Способствует устранению тревоги,
не подавляя пациента!**

ЛСР-005103/08 от 01.07.2008



3–4 капсулы в день⁵

- Продолжительность курса лечения до 4-6 недель⁵

¹ Александровский Ю.А., Краснов В. Н., Незнанов Н. Г., Ромасенко Л. В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройством адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование) Российский психиатрический журнал, 2010. – № 1 – С. 80–84.

² Шлихтер Р. с соавторами. Модуляция ГАБАэргической синаптической передачи небензодиазепиновым анксиолитиком этифоксином. Нейрофармакология, 2000; 39: 1523–1535

³ Микалеф Дж. с соавторами. Двойное слепое плацебо контролируемое исследование (в параллельных группах) седативного эффекта и влияния на мнестические функции этифоксина и лоразепама у здоровых добровольцев. Фундаментальная клиническая фармакология, 2001; 15: 209–216

⁴ Шацберг А.Ф. Тревожное расстройство и расстройство адаптации. Терапевтические подходы. Клиническая психиатрия, 1990; 51: 20–24

⁵ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стрезам®.

ООО «БИОКОДЕКС»

107045 Москва, Последний пер., 11, стр. 1,
тел.: +7(495)783-26-80, факс: +7(495)783-26-81
phv@biocodex-corp.ru, www.biocodex.ru

Реклама

BIOCODEX



STR201706-RX-05

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ