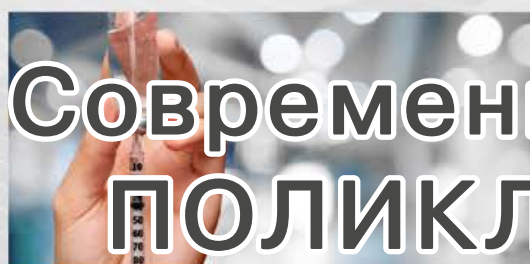


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 21 / 2020

Modern
POLYCLINICMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (2)

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

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз®

для экстренных случаев
и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ²
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®:

Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин. 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика*:** моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин, креатинин сыворотки 105–160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза

может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания*:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вне этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами*:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018.

RUFS181540a от 07.02.2019.

ООО «Эбботт Лэбораториз».
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abott-russia.ru.



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы.

Медицинский алфавит №21 / 2020

Серии журналов для специалистов
Серия «Современная поликлиника» (2)
№21 (435)

www.medalfavit.ru, www.med-alphabet.com

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

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

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

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

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.

Reg. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 30 июля 2020 года.

Содержание

- 6 Программа «Московское долголетие»: эффективность физической активности при вторичной профилактике артериальной гипертензии
Н.В. Орлова, Я.Г. Спирыкина, И.М. Рудь, А.Н. Суанов, С.Ю. Герасимова, Н.Э. Кузнецова
- 10 Эффективные стратегии профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (клинический пример)
А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, Е.В. Миронова
- 19 Выбор фиксированной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией: фокус на антигипертензивные и нефропротективные свойства фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (клинический пример)
Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.М. Дольдо, Е.Е. Павлеева
- 29 Валидация измерения артериального давления комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» осциллометрическим и аускультативным методами для использования среди взрослого населения (согласно международному протоколу Европейского общества гипертензии для валидации устройств измерения артериального давления у взрослых)
Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Н.В. Орлова, Т.В. Пинчук, О.Н. Андреева, В.Ю. Пивоваров, В.П. Грибанов
- 33 Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса АнвиМакс
О.А. Громова, И.Ю. Торшин
- 49 Витамин А: позиция диетолога
С.В. Орлова, Е.А. Никитина, Л.И. Карушина, Ю.А. Пигарёва, О.Е. Пронина
- 58 Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций)
О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Г.Ф. Пиксина, Е.Е. Павлеева
- 70 Влияние Кагоцела на уровни ИЛ-10 и ФНО-α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии
А.Ф. Попов, Е.В. Маркелова, И.А. Комарова, А.В. Костюшко, А.И. Симакова, М.Ю. Щелканов
- 76 Прогностические маркеры тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда
Г.В. Бабушкина, С.В. Пермякова, А.М. Губаева
- 81 Влияние амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)
Е.П. Попова, О.Т. Боггова, С.Н. Пузин, Д.А. Сычев, В.П. Фисенко
- 86 Клинический случай тромбоза стентов через четыре месяца после чрескожного коронарного вмешательства
Н.В. Орлова, М.А. Лапершвили, Т.А. Сабиров, Г.А. Чуварян, А.Р. Пога
- 90 Подписка

Contents

- 6 'Moscow longevity' program: effectiveness of physical activity in secondary prevention of hypertension
N. V. Orlova, Ya. G. Spiryakina, I. M. Rud, A. N. Suanov, S. Yu. Gerasimova, N. E. Kuznetsova
- 10 Effective strategies for prevention of cardiovascular complications in elderly patients with arterial hypertension and obesity (clinical example)
A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, E. V. Mironova
- 19 Fixed combination in patients with arterial hypertension: focus on antihypertensive and nephroprotective properties of fixed combination of lisinopril and amlodipine (clinical example)
E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova, N. M. Doldo, E. E. Pavleeva
- 29 Validation of blood pressure measurement with Medicom-Combi blood pressure monitor using oscillometric and auscultatory methods for use among adults (according to International Protocol of European Society of Hypertension for validation of blood pressure measuring devices in adults)
Yu. N. Fedulaev, I. V. Makarova, N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, O. N. Andreeva, V. Yu. Pivovarov, V. P. Gribanov
- 33 Combined therapy for treatment of acute respiratory viral infections: analysis of combined complex AnviMax
O. A. Gromova, I. Yu. Torshin
- 49 Vitamin A: dietologist's position
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina
- 58 Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations)
O. D. Ostroumova, E. V. Borisova, G. F. Piksina, E. E. Pavleeva
- 70 Influence of Kagocel upon IL-10 and TNF-α levels in treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia
A. F. Popov, E. V. Markelova, I. A. Komarova, A. V. Kostyushko, A. I. Simakova, M. Yu. Shchelkanov
- 76 Predictive markers of severity of postinfarction in patients of working age who have had Q-myocardial infarction
G. V. Babushkina, S. V. Permyakova, A. M. Gubaeva
- 81 Effect of amiodarone on heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (clinical observation)
E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychev, V. P. Fisenko
- 86 Clinical case of stent thrombosis four months after percutaneous coronary intervention
N. V. Orlova, M. A. Laperishvili, T. A. Sabirov, G. A. Chuvaryan, A. R. Poga
- 90 Subscription

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Современная поликлиника»

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

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

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

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

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

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

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН

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

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

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

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

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

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

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G. A., MD, DMSci, professor

Bodnya O. S., MD, PhD

Vizel A. A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O. V., MD, DMSci, professor

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Isakov V. A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I. M., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Mkrtumyan A. M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G. N., MD, DMSci, professor

Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V. M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A. G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O. G., MD, DMSci, professor

Struk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Остроумова Т.М., Ебзеева Е.Ю., Павлеева Е.Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. *Медицинский алфавит*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

For citation: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

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

кагоцел

Современное противовирусное средство с широким диапазоном противовирусной активности для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет.



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹

Лечение гриппа и ОРВИ для всей семьи

	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день
 Взрослым	● ● 3 раза в день	● ● 3 раза в день	● 3 раза в день	● 3 раза в день	Курс лечения – 4 дня		
 Детям с 6 лет	● 3 раза в день	● 3 раза в день	● 2 раза в день	● 2 раза в день	Курс лечения – 4 дня		
 Детям с 3 до 6 лет	● 2 раза в день	● 2 раза в день	● 1 раз в день	● 1 раз в день	Курс лечения – 4 дня		

Профилактика гриппа и ОРВИ для всей семьи

 Взрослым	● ● 1 раз в день	● ● 1 раз в день	5 дней – перерыв, затем курс повторить				
 Детям с 3 лет	● 1 раз в день	● 1 раз в день	5 дней – перерыв, затем курс повторить				

Лечение герпеса

 Взрослым	● ● 3 раза в день	● ● 3 раза в день	● ● 3 раза в день	● ● 3 раза в день	● ● 3 раза в день	Курс лечения – 5 дней
--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2019 (Рашн Фарма Эвордс 2019) Кагоцел – противовирусное средство №1 в России от гриппа и ОРВИ для взрослых и детей с 3 лет; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2018» Кагоцел – препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа.



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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Программа «Московское долголетие»: эффективность физической активности при вторичной профилактике артериальной гипертензии

Н. В. Орлова, д.м.н., проф.¹

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент¹

И. М. Рудь, к.м.н., зав. филиалом № 5²

А. Н. Суанов, зав. отделением медицинской реабилитации филиала № 5²

С. Ю. Герасимова, инструктор по лечебной физкультуре филиала № 5²

Н. Э. Кузнецова, зав. отделением функциональной диагностики³

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 23» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения» ФМБА России, д. Голубое, Московская область

'Moscow longevity' program: effectiveness of physical activity in secondary prevention of hypertension

N. V. Orlova, Ya. G. Spiryakina, I. M. Rud, A. N. Suanov, S. Yu. Gerasimova, N. E. Kuznetsova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; City Polyclinic No. 23, Moscow; Central Clinical Hospital for Rehabilitation, Goluboe, Moscow Region; Russia

Резюме

Регулярная аэробная физическая нагрузка рекомендована для профилактики и комплексного лечения пациентов с артериальной гипертензией. Повышение информированности населения о модифицируемых факторах риска и внедрение различных инструментов, помогающих пациентам в борьбе с этими факторами, – один из приоритетных направлений развития современного здравоохранения. Регулярная физическая активность снижает уровень общего холестерина в крови. Программа «Московское долголетие» помогает пациентам пенсионного возраста увеличить толерантность к физическим нагрузкам, улучшить психоэмоциональное состояние и качество жизни, прогноз заболевания.

Ключевые слова: программа «Московское долголетие», артериальная гипертензия, физическая активность, уровень холестерина.

Summary

Regular aerobic exercise is recommended for the prevention and complex treatment of patients with hypertension. Increasing public awareness about modifiable risk factors and the introduction of various tools to help patients to improve these factors is one of the priority goals of modern healthcare. Regular physical activity lowers total blood cholesterol levels. 'The Moscow longevity' program helps patients of retirement age to increase their daily physical activity, to improve their mood, overall well-being and prognosis.

Key words: 'Moscow longevity' program, hypertension, physical activity, cholesterol level.

Артериальная гипертензия (АГ) стойко удерживает лидирующие позиции среди главных причин смертности населения, являясь одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. За последние 40 лет количество людей с выявленной артериальной гипертензией в мире возросло практически в два раза и превысило миллиард человек [1]. Безусловно, во многом такой прирост количества пациентов с АГ связан со старением и глобальным ростом численности населения. Каждый третий взрослый человек в нашей стране страдает артериальной гипертензией. С возрастом распространенность заболевания увеличивается, достигая 60% среди лиц старше 60 лет [2, 3]. С увеличением среднего возраста в популяции повышается значимость таких факторов риска, как гиподина-

мия, ожирение. Низкая физическая повседневная активность, особенно характерная для пациентов пожилого и старческого возраста, дополнительно на 20–50% увеличивает риск развития артериальной гипертензии.

Реализация обязательной бесплатной диспансеризации населения в России позволила значительно увеличить выявляемость хронических неинфекционных заболеваний, в том числе на ранних стадиях, способствовала распространению среди пациентов знаний о наиболее распространенных факторах риска и преимуществах здорового образа жизни. Многие регионы Российской Федерации с 2018 года включаются в программу «Активное долголетие», направленную на улучшение качества жизни пожилых людей и увеличение продолжительности жизни.

С марта 2018 года в Москве реализуется программа «Московское долголетие», охватывающая лиц пожилого возраста и позволяющая москвичам старшего поколения вести более активный образ жизни – это и участие в различных досуговых мероприятиях, и обучение, и физические тренировки. В Москве проживают около 3 миллионов пенсионеров. За 2 года существования программы через нее в целом прошли более 300 тысяч человек. В 26 столичных вузах открыто более 200 учебных программ: информационные технологии, английский язык, психология, ландшафтный дизайн, пчеловодство, овощеводство, клубы по интересам – например, клуб для любителей кино и др. Спортивные секции по 24 видам спортивных игр – среди них футбол, волейбол, баскетбол, керлинг, настольный и большой теннис, бад-



Рисунок 1. Занятия по программе «Московское долголетие» в зале лечебной физкультуры филиала № 5 городской поликлиники № 23 (г. Москва).

минтон, фехтование, гольф, бильярд, тир и другие. Творческие занятия: классическое пение или джаз, живопись и основы рисунка, бальные и народные танцы, вышивание, вязание, кулинария и др. Во время режима повышенной готовности, вводимого в Москве из-за угрозы распространения новой коронавирусной инфекции, занятия были переведены в режим онлайн.

С марта 2019 года в рамках этого проекта выделено направление «Тренировки долголетия», обеспечивающее занятия физкультурой при большинстве поликлиник города.

Нами проведено исследование по изучению влияния программы «Московское долголетие» на качество жизни, психоэмоциональное состояние и физическое здоровье пациентов. В исследование были включены 744 пациента, которые прошли занятия в кабинетах ЛФК при поликлиниках ЮВАО г. Москвы с марта 2019 по март 2020 года. Занятия проходили в спортивных залах, а также на спортивных площадках (рис. 1, 2).

В исследование были включены пациенты в возрасте от 55 до 86 лет. Диагноз артериальной гипертензии был установлен у 77% пациентов. Более 70% пациентов имели коморбидную патологию – различные сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА), среди которых наиболее часто встречались дорсопатия, остеоартроз, а также ожирение и ЦВБ (рис. 3).

Обследование включало простое анкетирование, заполнение опросника «Самочувствие, активность, настроение», а также визуально-аналоговой шкалы самочувствия на момент опроса. Анкетирование включало вопросы о возрасте, поле, продолжительности участия в программе, вопросы по наличию хронических заболеваний, оценку качества жизни. Нами проведена оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, уровня физической активности до включения в программу и после, клинических и лабораторных показателей, оценка толерантности к физическим нагрузкам, тредмил-тест, оценка влияния занятий в программе «Московское долголетие» на течение заболевания, в том числе число госпитализаций, развитие гипертонических кризов, инфаркта миокарда, ОНМК.

Результаты исследования демографической оценки участников програм-

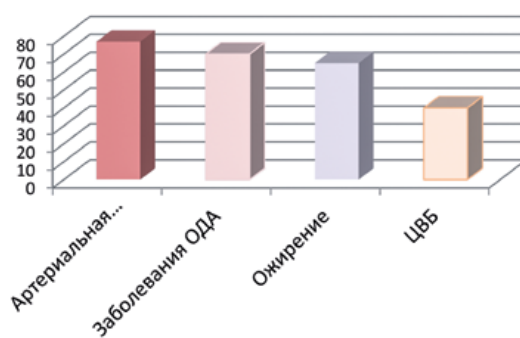


Рисунок 3. Наиболее часто встречающиеся заболевания у пациентов, участвующих в программе «Московское долголетие».



Рисунок 2. Занятия по скандинавской ходьбе с инструктором филиала № 5 городской поликлиники № 23 (г. Москва).

мы «Московское долголетие» показали, что средний возраст участников составил 66,6 года. Несмотря на высокие риски сердечно-сосудистых событий в мужской популяции, в программе значительно активнее участвовали женщины. Количество мужчин, посещавших занятия физкультурой, составило 9% от общего количества (рис. 4). Вероятно, это объясняется большей инертностью мужской популяции пенсионного возраста к принятию новых занятий, привычек, изменению и расширению круга общения. Мужчины, по статистике, в два раза реже обращаются в поликлинику, чем женщины того же возраста. При этом, согласно опросу Росстата, мужчины оценивают свое здоровье выше, чем женщины.

В результате обследования были получены следующие данные. Анкетирование и тест «Самочувствие, активность, настроение» выявили,

что 41% опрошенных после включения в программу отметили увеличение повседневной физической активности в свободное от занятий время. Практически у всех пациентов (94% опрошенных) определялось улучшение самочувствия и настроения. Среди позитивных изменений в жизни, связанных с занятиями физкультурой, наиболее часто пациенты называли расширение кру-

га общения, улучшение внимания и памяти. Всем опрошенным предлагалось сделать отметку в процентах на визуально-аналоговой шкале «Самочувствие на день опроса», где 100 % – наилучшее из возможного самочувствие: 90 % опрошенных отметили уровень самочувствия 50 % и выше; 53 % указали значение 70–100 %. 85 % пациентов отметили, что семья оказывает им моральную поддержку, в 6 % случаев члены семьи занимаются физической активностью вместе с опрошенными.

Результаты оценки влияния физической активности на липидный спектр и углеводный обмен выявили достоверно значимое снижение уровня общего холестерина среди участвующих в программе. Результаты исследования липидного спектра до вступления в программу и после вступления представлены в таблице.

Достоверное снижение уровня общего холестерина, полученное в исследовании, согласуется со многими современными исследованиями, направленными на изучение влияния физических упражнений на кардиометаболический профиль крови. Большинство исследований показали, что регулярная физическая активность вызывает положительные изменения уровня липидов в плазме крови [4–9].

Исследование выявило повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, участвующих в программе. Известно, что во время аэробной физической нагрузки повышаются систолический объем и частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, что вызвано необходимостью обеспечения перфузии активных мышц. Вследствие этого систолическое артериальное давление (АД) увеличивается, а диастолическое, напротив,



Рисунок 4. Гендерное распределение участников в программе «Московское долголетие».

снижается из-за уменьшения периферического сопротивления сосудов. Это физиологический приспособительный механизм. После же физической нагрузки наступает посттренировочный физиологический ответ, проявляющийся в снижении АД. Этот гипотензивный ответ продолжается до 22 часов после физической нагрузки и обусловлен уменьшением симпатической активности вследствие снижения уровня норэпинефрина, а также снижением периферического сопротивления сосудов и увеличением чувствительности барорецепторов из-за снижения уровней эндотелина, аденозина и циркулирующего ангиотензина II, а также воздействия оксида азота и простагландин. Безусловно, на степень и продолжительность гипотензивного посттренировочного ответа влияют такие факторы, как тип физической нагрузки, ее продолжительность, возраст, стартовая физическая подготовка, наличие сопутствующих заболеваний и другие.

Помимо быстрой реакции сердечно-сосудистой системы на физическую активность, существует длительный гипотензивный ответ, вызванный регулярной аэробной физической нагрузкой. Это также физиологический механизм, обусловленный рядом хронических нейроэндокринных

и иммунных реакций и сосудистых изменений. Так, под воздействием регулярной физической активности увеличиваются длина сосудов, их диаметр, количество капилляров и прекапиллярных сфинктеров. Кроме того, снижается уровень С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов и растворимых молекул адгезии, улучшается чувствительность к инсулину. Регулярные аэробные упражнения приводят к уменьшению жесткости артерий, толщины стенки и массы миокарда левого желудочка. Улучшается функция эндотелия, в том числе за счет увеличения концентрации антиоксидантов и снижения концентрации прооксидантов, увеличения активности синтазы оксида азота.

Аэробная физическая нагрузка при отсутствии противопоказаний практически не имеет побочных эффектов и рекомендована для пациентов с АГ отечественными, всеми крупными зарубежными и международными кардиологическими обществами [10–12]. Регулярная физическая нагрузка в виде быстрой ходьбы, бега трусцой, плавания, езды на велосипеде снижает АД не только в покое, но и в ответ на нагрузку или стресс [13].

Метаанализ, охвативший результаты клинических исследований, проведенных за 40 лет (1973–2013), показал, что аэробные упражнения средней интенсивности оказывают прямое влияние на АД, тем самым предотвращают артериальную гипертензию и помогают в лечении гипертензии I стадии [13]. Другой сетевой метаанализ 93 рандомизированных клинических исследований сравнил эффективность медикаментозного лечения и физических тренировок [14]. Физическая нагрузка снижала АД по сравнению с контрольной группой. При этом медикаментозная терапия показала более высокую

Таблица
Показатели липидного спектра и глюкозы крови у пациентов, участвующих в программе «Московское долголетие»

Показатель	До вступления в программу (M ± m)	После начала программы (M ± m)	Достоверность
Общий холестерин (n = 105), ммоль/л	5,92 ± 0,15	5,56 ± 0,13	p < 0,05
Липопротеиды низкой плотности (n = 48), ммоль/л	3,3 ± 0,08	3,33 ± 0,15	Н/д
Липопротеиды очень низкой плотности (n = 16), ммоль/л	0,79 ± 0,13	0,73 ± 0,09	Н/д
Липопротеиды высокой плотности (n = 27), ммоль/л	1,54 ± 0,05	1,43 ± 0,05	Н/д
Триглицериды (n = 52), ммоль/л	1,85 ± 0,12	1,7 ± 0,13	Н/д
Глюкоза (n = 99), г/л	5,85 ± 0,06	6,01 ± 0,15	Н/д

эффективность, однако доказательная база этих результатов недостаточна, так как количество исследований, в которых изучалось влияние физической активности на АГ, значительно уступает количеству исследований, изучавших влияние медикаментозной терапии на АД (13 против 87%).

Артериальную гипертензию образно называют безмолвным убийцей, поэтому повышение осведомленности населения о причинах АГ, факторах риска, которые можно модифицировать, а также внедрение различных инструментов, помогающих пациентам в борьбе с этими факторами, является одним из приоритетных направлений развития современного здравоохранения. Более 75% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем изменения образа жизни, в том числе увеличением физической активности. Кроме того, физическая активность способна замедлить развитие сердечно-сосудистых заболеваний и предотвратить рецидив этих заболеваний. Появление

и развитие программы «Московское долголетие» вовлекает в процесс оздоровления образа жизни наиболее уязвимые категории населения не только за счет непосредственно увеличения физической активности в виде физических упражнений, но и за счет улучшения качества жизни, настроения, социализации пенсионеров в Москве.

Список литературы

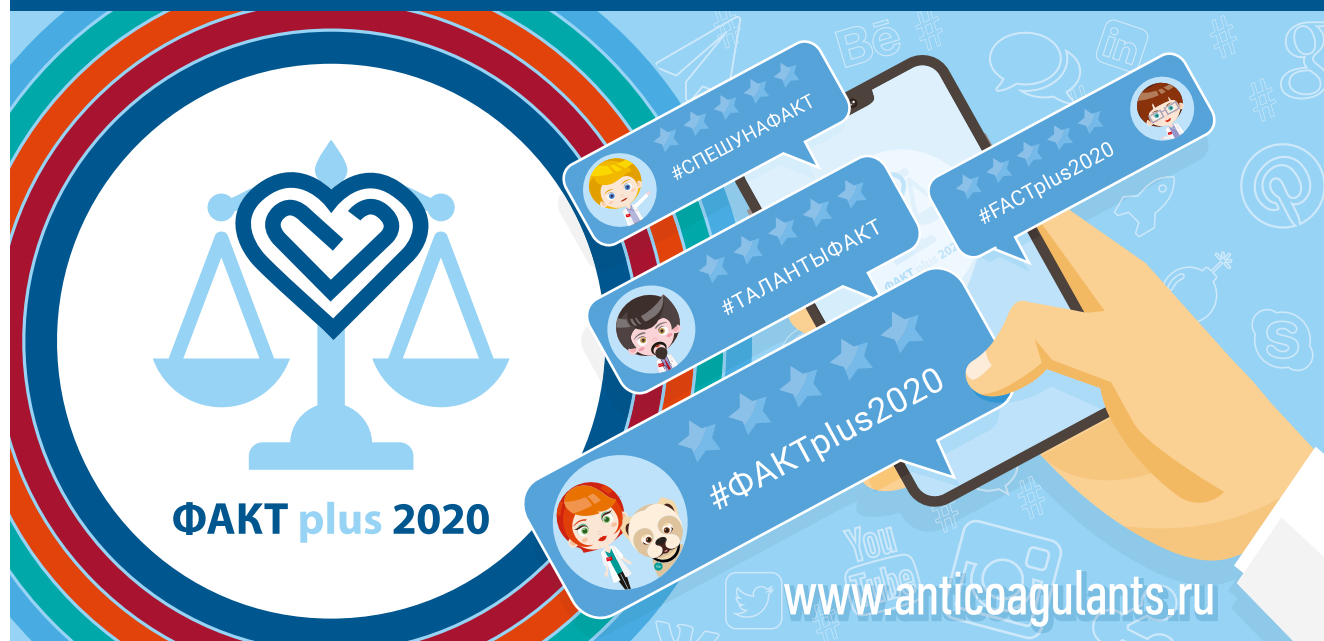
1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
2. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4–11.
3. Малков П. В., Баранов Э. Ф., Безбородова Т. С. и др. Россия в цифрах. 2020: Крат. стат. сб. Росстат. М., 2020. 550 с.
4. A. Halverstadt, D. A. Phares, K. R. Wilund et al. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism*. 2007; 56 (4): 444–450.
5. J. S. de Munter, I. G. van Valkengoed, K. Stronks, et al. Total physical activity might not be a good measure in the relationship with HDL cholesterol and triglycerides in a multi-ethnic population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 223–223.
6. W. E. Kraus, J. A. Houmard, B. D. Duscha et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347 (19): 1483–1492.
7. E. Eftekhari, A. Zafari, M. Gholami. Physical activity, lipid profiles and leptin. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016 Apr; 56 (4): 465–9.
8. A. Omar, M. Normazlan Husain, A. Taufik Jamil, et al. Effect of physical activity on fasting blood glucose and lipid profile among low income housewives in the MyBFF@home study. *BMC Womens Health*. 2018 Jul 19; 18 (Suppl 1): 103.
9. R. C. da Silva, M. F. Haueisen Sander Diniz, Sh. Alvim et al. Physical Activity and Lipid Profile in the ELISA-Brasil Study. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107 (1): 10–9.
10. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.
11. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, p. 3021–3104.
12. P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC* Vol. 71, No. 19, 2018: e127–248.
13. A. S. Ghadieh, B. R. Saab. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can Fam Physician*. 2015 Mar; 61 (3): 233–239.
14. Ch. Noone, J. Leahy, E. C. Morrissey et al. Comparative Efficacy of Exercise and Anti-Hypertensive Pharmacological Interventions in Reducing Blood Pressure in People With Hypertension: A Network Meta-Analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Feb 15; 27 (3): 247–255.

Для цитирования. Орлова Н. В., Спирыкина Я. Г., Рудь И. М., Суанов А. Н., Герасимова С. Ю., Кузнецова Н. Э. Программа «Московское долголетие»: эффективность физической активности при вторичной профилактике артериальной гипертензии. Медицинский алфавит. 2020; (21): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-6-9>.

For citation: Orlova N. V., Spiryakina Ya. G., Rud I. M., Suanov A. N., Gerasimova S. Yu., Kuznetsova N. E. 'Moscow longevity' program: effectiveness of physical activity in secondary prevention of hypertension. *Medical alphabet*. 2020; (21): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-6-9>.

5 ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS2020)

29–31 октября 2020 года, Москва



Эффективные стратегии профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (клинический пример)

А. П. Переверзев, к.м.н., доцент кафедры¹

О. Д. Остроумова, д.м.н., зав. кафедрой¹

Е. В. Миронова, к.м.н., зав. отделением²

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²Отделение кардиологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва

Effective strategies for prevention of cardiovascular complications in elderly patients with arterial hypertension and obesity (clinical example)

A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, E. V. Mironova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Central Clinical Hospital 'Russian Railways-Medicine'; Moscow, Russia

Резюме

Частота артериальной гипертензии (АГ) имеет четкую тенденцию к повышению с возрастом. Наличие ожирения накладывает дополнительные сложности на выбор схемы антигипертензивной терапии в связи с многообразием патофизиологических механизмов подъема АД у пациентов с сочетанием АГ и ожирения. В статье приводится клинический случай пациентки 68 лет с АГ и ожирением, обсуждается комплексный подход, включающий в себя диету, регулярную физическую активность, когнитивный тренинг и фармакотерапию фиксированной комбинацией (ФК) амлодипина с телмисартаном и агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином. Выбор данной ФК обусловлен следующими причинами: сверхдлительное действие обоих лекарственных средств, что позволяет добиться контроля артериального давления (АД) в течение суток, в том числе в утренние часы, когда наблюдается наибольшее количество сердечно-сосудистых событий; выраженные органопротективные свойства; улучшение углеводного обмена; снижение риска развития сахарного диабета; антиатеросклеротические свойства. Выбор моксонидина обусловлен необходимостью эффективного контроля АД, снижения активности симпатической нервной системы, так как гиперсимпатикотония является одним из центральных патогенетических механизмов подъема АД у пациентов с АГ и ожирением, урежения частоты сердечных сокращений в покое менее 80 уд./мин. (независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ). Диетические рекомендации будут способствовать снижению массы тела и АД, замедлению прогрессирования атеросклероза, профилактике развития сердечно-сосудистых катастроф, улучшению качества жизни. Физическая активность направлена на снижение массы тела, улучшение когнитивных функций и уменьшение сердечно-сосудистых рисков. Когнитивный тренинг будет способствовать улучшению когнитивных функций и, следовательно, повышению приверженности пациентки к лечению. Через 6 недель комплексного лечения у пациентки отмечено достижение целевых значений АД, снижение веса, улучшение настроения, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, а также уменьшение протеинурии, которая полностью исчезла спустя еще 3 месяца терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистые осложнения, антигипертензивная терапия, телмисартан, амлодипин, моксонидин.

Summary

The frequency of arterial hypertension has a clear tendency to increase with age. The presence of obesity imposes additional difficulties on the choice of antihypertensive therapy regimen due to the variety of pathophysiological mechanisms of raising blood pressure in patients with a combination of hypertension and obesity. This article presents the clinical case of a 68-year-old patient with hypertension and obesity, discusses a comprehensive approach that includes diet, regular physical activity, cognitive training and pharmacotherapy with the fixed combination of amlodipine with telmisartan and the imidazoline receptor agonist moxonidine. The choice of this combination is due to the following reasons: the ultra-prolonged action of both drugs, which allows you to control blood pressure during the day, including in the morning, when there is the greatest number of cardiovascular events; organoprotective properties; improving carbohydrate metabolism; reducing the risk of diabetes; antiatherosclerotic properties. The choice of moxonidine is due to the need of effective control of blood pressure, reduction of the activity of the sympathetic nervous system, because hyper-sympathictonia is one of the central pathogenetic mechanisms for raising blood pressure in patients with hypertension and obesity, and the decrease in resting heart rate less than 80 bpm (an independent risk factor for cardiovascular complications in hypertension). Dietary recommendations will help to reduce body weight and blood pressure, slow the progression of atherosclerosis, prevent the development of cardiovascular catastrophes, and improve the quality of life. The aim of physical activity is reducing body weight, improve cognitive functions and reduce cardiovascular risks. Cognitive training will help improve cognitive function and, consequently, increase patient adherence to treatment. After six weeks of complex treatment, the patient noted the achievement of the target blood pressure, weight loss, improved mood, increased exercise tolerance, improved quality of life, as well as a decrease in proteinuria, which completely disappeared after another three months of therapy.

Key words: arterial hypertension, obesity, cardiovascular events, antihypertensive therapy, telmisartan, amlodipine, moxonidine.

Введение

По данным эпидемиологических исследований, около 45% населения страдает артериальной гипертензией (АГ), при этом ее частота имеет четкую тенденцию к повышению с возрастом [1, 2]. С учетом старения населения к 2025 году количество больных АГ может увеличиться еще на 15–20% [3]. Среди жителей Российской Федерации распространенность АГ среди мужчин составляет около 47% и 40% – среди женщин [1, 4].

Наличие АГ ассоциировано с риском развития серьезных жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 5–7]. Своевременно начатая эффективная антигипертензивная терапия (АГТ) способствует снижению риска развития осложнений, летальности и инвалидизации у пациентов с АГ [1, 5, 7].

У лиц пожилого и старческого возраста вопрос назначения оптимальной схемы фармакотерапии АГ стоит особенно остро ввиду высокой распространенности данной патологии, наличия коморбидности и полиморбидности, а также изменений в деятельности органов и систем, связанных с процессом старения организма [1, 8, 9], которые оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) и тем самым обуславливают повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

АГ редко бывает единственным заболеванием у пациентов любых возрастных групп, тем более у больных пожилого и старческого возраста. Одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний и состояний при АГ является избыточная масса тела или ожирение. По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 1975 по 2016 год количество лиц с ожирением в мире увеличилось более чем в три раза и составило около 13 % взрослого населения планеты (11 % мужчин и 15 % женщин) [10]. Данная тенденция характерна и для населения Российской Федерации. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ [11] ожирение отмечено у 26,6 % лиц мужского пола и 24,5 % женского пола в возрасте 35–44 лет, у 31,7 % мужчин и 40,9 % женщин в возрасте 45–54 лет и 35,7 % мужчин и 52,1 % женщин в возрасте 55–64 лет [11]. Таким образом, выявлено увеличение количества пациентов с ожирением пропорционально их возрасту [11]. Ожирение является фактором риска развития многих патологических состояний: сахарного диабета второго типа (СД2), атеросклероза, злокачественных новообразований, патологии репродуктивной системы и смертности [12]. Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы и с риском развития самой АГ и, согласно действующим клиническим рекомендациям, являются дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ [1, 5]. Так, в работе J. E. Hall и соавт. [13] показано, что увеличение массы тела на каждые 4,5 кг способствует повышению уровня систолического АД (САД) приблизительно на 4 мм рт. ст.

Наличие ожирения накладывает дополнительные сложности на выбор схемы антигипертензивной терапии (АГТ) в связи с многообразием патофизиологических механизмов подъема АД у пациентов с сочетанием АГ и ожирения (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, гиперинсулинемия, гиперлептинемия, дисфункция эндотелия, задержка натрия и воды и др.), в связи с чем очень часто такие пациенты нуждаются в персонализации схемы назначения антигипертензивных препаратов (АГП). В данной статье мы приводим клинический пример научно-обоснованного комплексного подхода к лечению пациентки пожилого возраста с АГ и коморбидной патологией, основанного на результатах контролируемых клинических исследований.

Клинический случай

Пациентка Л., 68 лет, обратилась к терапевту с жалобами на повышение АД до 170/100 мм рт. ст., эпизоды забывчивости, трудности с расчетом суммы сдачи в магазине, учащенное сердцебиение.

Анамнез заболевания. Повышение АД впервые выявлено около 8 лет назад (в возрасте 60 лет). Забывчивость, трудности с расчетом суммы сдачи при расчете в магазине отмечает в последние 1,5–2,0 года. Инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, СД, инфекционные заболевания отрицает. Аллергические реакции на ЛС, пищевые продукты и иные аллергены отрицает.

Перенесенные заболевания: ветрянка, краснуха, корь, редко – простуды (раз в 1–2 года).

Анамнез жизни. В настоящий момент – пенсионер. До выхода на пенсию работала продавцом в магазине. Профессиональные вредности отрицает.

Вредные привычки: алкоголь – эпизодически, в молодости курила, в настоящий момент не курит.

Регулярную АГТ не получает. При повышении АД принимает каптоприл 25 мг, иногда нифедипин пролонгированного действия 10 мг.

Гинекологический анамнез: постменопауза.

Семейный анамнез: отец – инфаркт миокарда в возрасте 55 лет, дебют АГ в 49 лет, умер в 78 лет от инсульта; мать – дебют АГ в 45 лет, ИБС (стенокардия напряжения), СД2, умерла в возрасте 85 лет от острого инфаркта миокарда.

Данные физикального обследования. Рост – 165 см, вес – 98 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 36 кг/м². Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности. Кожные покровы без особенностей, периферических отеков не выявлено. В легких дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 раз в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд./мин. в покое. Артериальное давление (АД) на приеме – 170/100 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Недержание мочи и кала отрицает.

Скрининг синдрома старческой астении (опросник «Возраст не помеха»): 0 баллов – нет старческой астении.

Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС): 27 баллов (максимум 30), МоСА тест – 21 балл (максимум 30).

Данные лабораторных методов исследования: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей.

Биохимический анализ крови: креатинин – 103 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ – 48 мл/мин./1,73м²); ЛПНП 4,7 ммоль/л; ЛПОНП 1,14 ммоль/л; триглицериды – 3,3 ммоль/л; мочевая кислота – 371 мкмоль/л; калий – 4,3 ммоль/л, остальные показатели без особенностей.

Суточный анализ мочи на микроальбуминурию: микроальбуминурия – 61 мг/сут.

Пероральный глюкозотолерантный тест: глюкоза (фторид) натощак – 6,0 ммоль/л, глюкоза (фторид) 60 мин. – 7,1 ммоль/л, глюкоза (фторид) 120 мин. – 10,8 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый с частотой 89 уд./мин., горизонтальное положение электрической оси сердца.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено в амбулаторных условиях в отсутствии по-

стоянной АГТ. Среднедневной уровень АД – 156/85 мм рт. ст., средненочной – 144/71 мм рт. ст. Суточный профиль АД типа нон-диппер. Повышены величина и скорость утреннего подъема САД. Повышено среднесуточное пульсовое АД.

Эхо-КГ. Полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса 65%). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не обнаружено. Митральная регургитация I–II степени; аортальная регургитация 0–I степени. Нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий: слева в области каротидной бифуркации атеросклеротическая бляшка со стенозом просвета артерии до 38% без признаков нарушения локальной гемодинамики. Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий билатерально.

Консультация невролога: сосудистые когнитивные нарушения (недементные, умеренные).

Диагноз. Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, высокий риск ССО (риск – 3). Гипертоническая нефропатия. ХБП С3а (СКФ по формуле СКД-EP1 – 48 мл/мин./1,73м²). Ожирение II степени (ИМТ – 36 кг/м²). Дислипидемия (тип IIb по Фредериксону). Предиабет (нарушение гликемии натощак, нарушенная толерантность к глюкозе).

Целевое АД для данной пациентки – 130–139 / 70–79 мм рт. ст.

Снижение АД, достижение и удержание его на целевом уровне является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов с АГ [1]. Другие важные цели при лечении АГ: максимальное снижение риска развития ССО и смерти; коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР) – курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение; предупреждение, замедление темпа прогрессирования и (или) уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ); лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, ХСН, СД, фибрилляции предсердий, ХБП) [1].

В связи с этим был составлен план лечения, включающий:

- диету;
- регулярную физическую активность;
- когнитивный тренинг;
- фармакотерапию.

Диетические рекомендации

- увеличение потребления пищевых волокон (содержатся в злаковых, бобовых растениях, овощах, фруктах, ягодах);
- адекватное потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот;
- ограничение животных жиров и легкоусвояемых углеводов (продукты, содержащие тростниковый, свекольный, коричневый сахар; пирожные; печенье; булочки; конфеты; обогащенные сахаром консервированные фрукты и т. п.);
- ограничение потребления соли (не более 5 г в сутки), а также продуктов питания, богатых солью (колбаса; соленые рыба, мясо и т. п.);

- оптимизация потребления калия, кальция и магния (за счет пищевых продуктов);
- отказ от алкоголя;
- снижение или полный отказ от потребления кофеина и кофеиносодержащих продуктов и биологически активных добавок к пище и напитков (кофе; чай; шоколад; какао; некоторые безалкогольные напитки, например кока-кола, пепси-кола, мате) [14].

Рекомендации по физической активности:

- регулярная (3–5 раз в неделю) физическая активность общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю [8–10];
- интенсивность упражнений и мощность нагрузки должны находиться под контролем состояния пациентки и ЧСС. Целевой диапазон ЧСС на начальном этапе – 95–105 уд./мин. [10].

Фармакотерапия

Согласно современным рекомендациям по АГ [1, 5] пациентке на старте лечения показана двухкомпонентная антигипертензивная терапия в виде фиксированной комбинации (ФК) блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагониста кальция или тиазидного диуретика. Нами была выбрана ФК амлодипина и телмисартана (Телсартан® АМ) 5 мг + 80 мг раз в сутки утром под контролем АД. Также пациентке было рекомендовано при выраженном подъеме АД без острого поражения органов-мишеней принимать моксонидин (Физиотенз®) 0,2 мг однократно.

Выбор данной ФК обусловлен следующими причинами: сверхдлительное действие обоих ЛС (поскольку у пациентки имеется суточный профиль АД типа нон-диппер, а также повышение величины и скорости утреннего подъема САД); выраженные органопротективные свойства (у пациентки выявлены ГМЛЖ, микроальбуминурия, снижение СКФ, умеренные когнитивные нарушения, атеросклероз каротидных артерий); улучшение углеводного обмена и снижение риска развития СД (ввиду наличия у пациентки нарушения гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе); антиатеросклеротические свойства (дислипидемия, атеросклеротические бляшки в сонных артериях) [1, 5, 15–78].

Пациентка была повторно консультирована врачом через 3 недели. Жалобы отсутствовали. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 15 раз в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 86 уд./мин. в покое. АД на приеме – 145/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В связи с недостижением целевых значений АД, сохраняющейся ЧСС в покое более 80 уд./мин., было решено добавить к лечению моксонидин (Физиотенз®) в дозе 0,2 мг раз в сутки утром.

В данной клинической ситуации выбор моксонидина представляется оптимальным, так как данный препарат рекомендован пациентам с метаболическим синдромом

или ожирением в комбинации с блокаторами РААС, антагонистами кальция и диуретиками ввиду положительного влияния на патофизиологические механизмы повышения АД у пациента с ожирением (повышенный тонус симпатической нервной системы, гиперинсулинемия, гиперлептинемия и др.) [1, 17–20]; кроме того, за счет снижения активности симпатической нервной системы препарат способствует снижению повышенной ЧСС, которая в действующих в настоящее время рекомендациях по АГ верифицирована в качестве фактора риска ССО [1, 21].

Еще через 3 недели пациентка была консультирована третий раз и было констатируется достижение целевых значений АД, по данным рутинного измерения, 130/72 мм рт. ст., ЧСС – 76 уд./мин. Пациентка также отмечала снижение веса (масса тела 95 кг), улучшение настроения, повышение толерантности к физическим нагрузкам, отсутствие ощущения частого биения сердца.

Результаты СМАД: уровни САД и ДАД в дневные и в ночные часы в пределах нормы. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы. Избыточное снижение САД и ДАД в ночные часы отсутствует. Суточный профиль АД типа *dipper*. Величина и скорость утреннего подъема САД в пределах нормы.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Горизонтальное положение электрической оси сердца. ЧСС – 77 уд./мин.

Суточный анализ мочи на микроальбуминурию через 6 недель лечения: микроальбуминурия – 52 мг/сут. Спустя еще 3 месяца терапии микроальбуминурия не выявлена. Пациентка чувствует себя хорошо, активные жалобы отсутствуют, сохраняется целевой уровень АД.

Обсуждение

Факторами, определяющими сердечно-сосудистый риск, стадию заболевания, а также прогноз у пациентки с АГ, представленной в данной статье, являются [1]:

1) поражения органов-мишеней:

- ХБП С3а,
- микроальбуминурия,
- ГМЛЖ;

2) дополнительные факторы риска:

- возраст (старше 55 лет),
- дислипидемия,
- предиабет,
- ожирение (ИМТ 30 кг/м² и более),
- ЧСС выше 80 уд./мин. в покое.

Ожидаемая продолжительности жизни у данной пациентки высока, и, следовательно, для уменьшения риска развития ССО, помимо непосредственно снижения АД, необходимы также органопroteкция и коррекция модифицируемых дополнительных факторов риска, перечисленных выше. Для этих целей был применен комплексный подход, представляющий собой совокупность медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

В соответствии с клиническими рекомендациями по АГ Минздрава РФ (2020) [1], Европейского общества кардиологов ESH/ESC (2018) [5] основу АГТ составляют ФК АГП, среди которых наиболее оптимальными являются комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА)

или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция АК или диуретиком (тиазидным или тиазидоподобным). Стоит отметить, что БРА выгодно отличаются от других классов антигипертензивных ЛС и имеют ряд серьезных преимуществ, в том числе над иАПФ. Так, в проспективном исследовании Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis versus ramipril using Ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA) [22] было продемонстрировано преимущество телмисартана над рамиприлом, клинически проявлявшееся в статистически более значимом снижении как САД (в среднем на 5,8 мм рт. ст. у телмисартана и 4 мм рт. ст. у рамиприла), так и ДАД (в среднем на 4,2 мм рт. ст. у телмисартана и 3,0 мм рт. ст. у рамиприла) [22]. Кроме того, БРА обладают лучшим среди АГП профилем безопасности, так как частота побочных эффектов при их применении сопоставима с плацебо, что особенно важно в лечении пациентов пожилого и старческого возраста по причине повышенного у них риска развития НЛР [23–27].

Необходимо обратить внимание, что величина АД изменяется в течение суток: в норме во время сна оно снижается, а утром, при пробуждении повышается [28–29]. Также в утренние часы повышается агрегация тромбоцитов и снижается фибринолитическая активность. Все эти изменения происходят вследствие физиологической активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [28–29]. Повышение АД в утренние часы увеличивает риск развития инфаркта миокарда, аритмий, инсультов и внезапной сердечной смерти [28, 30–33]. Поэтому снижение скорости и величины утреннего подъема АД является важной задачей АГТ, способствующей предотвращению поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых катастроф, особенно у пожилых пациентов с АГ [28, 30–33]. В работе J. M. Neutel и соавт. [34] было показано, что телмисартан в дозе 80 мг значительно более эффективно снижал среднее 24-часовое АД, чем лозартан 50 мг и валсартан 80 мг, и имел сопоставимую эффективность с амлодипином 5 мг для контроля подъема АД в ранние утренние часы [34]. В другой работе Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis vs Ramipril Using ABPM (ambulatory BP monitoring) (PRISMA I and II) [35] было показано, что телмисартан оказывал более выраженный антигипертензивный эффект (САД / ДАД в последние 6 часов 24-часового интервала дозирования снизилось в среднем на –5,8 / –4,2 мм рт. ст. после 8 недель и –4,1 / –3,0 мм рт. ст. после 14 недель лечения; $p < 0,0001$) по сравнению с рамиприлом. Кроме того, уровень АД в течение суток, по данным СМАД, а также значения среднедневного и средненочного АД в группе телмисартана также были статистически значимо ниже ($p < 0,0001$) [35].

Телмисартан выделяется среди всех БРА, поскольку вследствие высокой липофильности, большого объема распределения (около 500 л) он способен проникать в ткани и непосредственно во внутреннюю среду клеток, что имеет важнейшее значение для препаратов, блокирующих РААС, так как тканевое звено этой системы составляет приблизи-

тельно 90% и именно с ней ассоциировано развитие ПОМ – сердца (ГМЛЖ), почек (микроальбуминурия, снижение СКФ), головного мозга (когнитивные нарушения), сосудов [36–37]. Телмисартан доказал способность снижать риск развития ССО у пациентов высокого риска. Так, в исследовании Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) [38] было показано, что пациентам, принимавшим телмисартан, реже требовалась госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой плацебо (30,3 и 33,0% соответственно; относительный риск [ОР] = 0,92; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,85–0,99; $p = 0,025$) [38]. У пациентов, получавших телмисартан, также был ниже риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, инфаркта миокарда или инсульта [38]. Кроме того, меньшему числу пациентов в группе телмисартана потребовалась отмена препарата в связи с развитием НЛР (21,6 против 23,8%; $p = 0,055$), наиболее частой из которых была гипотензия [38].

Наличие предиабета (промежуточного состояния между нормальными показателями углеводного обмена и СД, которое характеризуется нарушением гликемии натощак и [или] нарушением толерантности к глюкозе) у пациентки в описанном клиническом случае является важным фактором риска развития как ССО, так и СД2. Предиабет ассоциирован с ожирением, дислипидемией, развитием системного воспаления, окислительного стресса, нефропатией и другими осложнениями [39].

Телмисартан оказывает положительное влияние как на углеводный (усиление поглощения глюкозы скелетными мышцами, жировой тканью и печенью, снижение синтеза глюкозы печенью), так и липидный (перераспределение свободных жирных кислот из мышц и печени в жировую ткань, усиление дифференцировки адипоцитов, активации апоптоза крупных адипоцитов, повышение синтеза адипонектина) обмен, а также обладает антиатеросклеротическим действием (угнетение продукции воспалительных цитокинов, снижение синтеза молекул клеточной адгезии, активация синтеза оксида азота, подавление выработки фактора роста фибробластов, активации обратного транспорта холестерина) за счет уникальной среди БРА связи с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ PPAR- γ – рецепторами) [40–44]. За счет данного эффекта телмисартан способен уменьшать инсулинорезистентность и демонстрировать антиоксидантное и антипролиферативное действие [45–46]. У пациентов с ожирением, принимающих телмисартан, за счет его влияния на PPAR- γ – рецепторы в течение года наблюдается уменьшение индекса массы тела до 5% [47–48], у пациентов этот дополнительный эффект телмисартана крайне трудно переоценить.

Кроме того, телмисартан оказывает выраженное нефропротективное действие (уменьшение микроальбуминурии, замедление темпов снижения СКФ и прогрессирования ХБП), в том числе у пациентов с СД2, что подтверждается результатами исследований Diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) [49], A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy (AMADEO) [50], in Vestigate the efficacy of telmisartan versus valsartan in hypertensive type 2

Diabetic patients with overt nephropathy (VIVALDI) [51], Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) [52], The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [53–54]. Этот аспект является крайне важным, так как раннее начало нефропротекции позволяет замедлить прогрессирование ХБП и уменьшить протеинурию, что положительным образом сказывается на прогнозе [49–54].

Очень важным эффектом телмисартана для снижения риска ССО является его способность вызывать регресс ГМЛЖ. В исследовании ONTARGET [53–55], в котором пациенты ($n = 23\,165$) получали рамирил, телмисартан или их комбинацию, количество пациентов с ГМЛЖ на этапе включения было сопоставимым (12,4%). В конце периода наблюдения распространенность ГМЛЖ была ниже в группах телмисартана (отношение шансов [ОШ] = 0,92; 95% ДИ: 0,83–1,01; $p = 0,07$) и комбинированной терапии (ОШ = 0,93; 95% ДИ: 0,84–1,02; $p = 0,12$) по сравнению с монотерапией рамирилом [53–55]. В исследовании TRANSCEND [53–55], в котором пациенты ($n = 5\,343$) с непереносимостью ИАПФ получали телмисартан или плацебо, на этапе включения 12,7% из них имели ГМЛЖ. Спустя 2 года лечения телмисартаном их количество сократилось до 10,5%, а спустя 5 лет – до 9,9% (ОШ = 0,79; 95% ДИ: 0,68–0,91; $p = 0,0017$). При этом количество вновь выявленных случаев ГМЛЖ в группе телмисартана было меньше по сравнению с группой плацебо (ОШ = 0,63; 95% ДИ: 0,51–0,79; $p = 0,0001$) [53–55].

Телмисартан обладает также церебропротективными свойствами. Так, в проспективном открытом исследовании в параллельных группах с маскированием конечных точек, выполненном R. Fogari и соавт. [56], сравнивалась эффективность АГТ комбинации телмисартана 80 мг с гидрохлортиазидом 12,5 мг и комбинации лизиноприла 20 мг с гидрохлортиазидом 12,5 мг, а также их влияние на когнитивные функции у лиц пожилого возраста [56]. В общей сложности в исследование вошло 160 пациентов (76 мужчин и 84 женщины) в возрасте 61–75 лет с АГ, период наблюдения составил 24 недели. В результате было показано, что комбинация телмисартана с гидрохлортиазидом более эффективно по сравнению с комбинацией лизиноприла с гидрохлортиазидом снижает АД в течение суток, в дневные и ночные часы, а также обуславливает статистически значимое улучшение когнитивных функций – памяти (запоминание и вспоминание слов), внимания и управляющих функций, в то время как лизиноприл в данном исследовании не показал значимого влияния на когнитивные функции [56].

Амлодипин является научно и клинически обоснованным компонентом фармакотерапии данной пациентки. Данный препарат характеризуется относительно высокой биодоступностью при пероральном приеме (60–65%), на которую не оказывает влияние прием пищи, а также большим объемом распределения [36]. Антагонисты кальция в целом и амлодипин, в частности, являются метаболически нейтральными в отношении углеводного обмена, а значит, великолепно вписываются в схему лечения пациентов с предиабетом или СД.

В многоцентровом рандомизированном проспективном исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) [57], в котором

приняли участие 19257 пациентов с АГ, схема лечения, базирующаяся на амлодипине, обеспечивала профилактику большего числа сердечно-сосудистых катастроф (снижение на 16 % риска сердечно-сосудистых событий и процедур реваскуляризации; снижение на 27 % риска инсульта; снижение на 11 % смертности от всех причин) и меньшее количество случаев СД (снижение риска на 30 %) по сравнению с режимом АГТ на основе атенолола [57].

Амлодипин обладает антиатеросклеротическим эффектом. Так, в исследовании The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [58] было показано, что в группе амлодипина наблюдались более медленные темпы прогрессирования атеросклероза сонных артерий по сравнению с плацебо, кроме того, его применение было ассоциировано с меньшим риском госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимости проведения реваскуляризации [58]. В двойном слепом рандомизированном многоцентровом 2-летнем исследовании The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) [59], а также субисследовании Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) [60–63], по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, было продемонстрировано замедление темпов прогрессирования атеросклероза коронарных артерий на фоне лечения амлодипином, а также показано, что назначение амлодипина пациентам с ИБС уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [59–63].

Период полувыведения телмисартана составляет 24–30 часов, амлодипина – 35–50 часов, что позволяет принимать комбинацию этих препаратов раз в сутки и эффективно контролировать АД в течение суток и, что особенно важно, в наиболее опасные, с точки зрения риска развития ССО, утренние часы [36, 64–65]. Также данная комбинация за счет длительного периода полувыведения и возможности приема раз в сутки повышает приверженность пациентов к лечению и уменьшает риски в случае пропуска приема очередной дозы [36, 64–65].

Комбинация амлодипина с телмисартаном достигает 80 % от максимально возможного эффекта уже через 2 недели после начала терапии. Среднее снижение САД после 2 недель терапии данной ФК (5 мг + 80 мг) у пациентов с тяжелой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. и ДАД ≥ 95 мм рт. ст.) составляло 37,9 мм рт. ст. (САД) и 47,5 мм рт. ст. (ДАД) [66]. В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности терапии ФК телмисартана с амлодипином (телмисартан 40 мг + амлодипин 10 мг или телмисартан 80 мг + амлодипин 10 мг), по сравнению с монотерапией амлодипином в дозе 10 мг у пациентов с неконтролируемой АГ, было показано, что терапия ФК телмисартана с амлодипином (телмисартан 40 мг + амлодипин 10 мг или телмисартан 80 мг + амлодипин 10 мг) приводит к более выраженному снижению САД и ДАД по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг (различия между группами были статистически значимыми; $p < 0,0001$) [67]. Перевод пациентов с АГ с монотерапии амлодипином 10 мг на терапию ФК телмисартана с амло-

дипином сопровождался также увеличением количества пациентов, достигших целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.). ФК телмисартана с амлодипином хорошо переносилась пациентами, а частота развития периферических отеков во всех группах была невысокой (6,7–8,5 %) [67].

Причина развития периферических отеков при использовании антагонистов кальция заключается в устранении спазма прекапиллярных артериол вследствие их расширения (антагонисты кальция – артериальные вазодилататоры) и, следовательно, повышения давления в капиллярах, что и приводит к развитию интерстициального отека [68]. Фактором, способствующим повышению вероятности развития отеков, является также увеличение проницаемости микрососудов [68]. Развитие периферических отеков на фоне лечения антагонистами кальция является дозозависимой НЛР. Применение ФК амлодипина 5 мг и телмисартана 80 мг, которая была назначена пациентке в описываемом клиническом случае, характеризуется наименьшей вероятностью развития отеков по сравнению даже с другими вариантами сочетания доз телмисартана и амлодипина и тем более с монотерапией амлодипином, так как при таком сочетании доза антагониста кальция минимальна, а доза телмисарта – максимальна.

Таким образом, назначение ФК телмисартана с амлодипином у данной пациентки является наиболее оправданным и оптимальным способом достижения поставленных целей лечения АГ.

Доступный в настоящее время на российском рынке препарат Телсартан® АМ («Д-р Редди's Лабораторис», Лтд.) обладает высоким качеством, обусловленным высоким качеством фармацевтической субстанции, произведенной в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), и доказал эффективность в российской реальной клинической практике. Так, в российском многоцентровом проспективном исследовании ТАЙНА [69] было показано, что наибольшее (92,8 %) количество пациентов, которые достигли целевого уровня АД на фоне фармакотерапии было именно в группе ФК телмисартана с амлодипином [69].

Моксонидин (Физиотенз®, «Эбботт Лэбораториз») также является препаратом, чье применение у данной пациентки обоснованно и рационально. Механизм действия моксонидина заключается в стимуляции имидазолиновых рецепторов, расположенных в вентролатеральном отделе продолговатого мозга, что приводит к уменьшению периферической симпатической активности [70]. У пациентов с ожирением наблюдается гиперсимпатикотония, что является одним из основных звеньев патогенеза АГ при ожирении [71]. Угнетение симпатической иннервации у пациентов с ожирением будет способствовать снижению АД, а также массы тела [72]. Так, в исследовании ALMAZ [73] у пациентов с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью и нарушением углеводного обмена была продемонстрирована способность моксонидина повышать чувствительность тканей к инсулину [73]. Помимо гипотензивного эффекта, через 8 недель лечения моксонидином у пациентов отмечено статистически значимое снижение массы тела [73]. В исследовании Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population (MERSY) [74], в котором оценивалась эффективность снижения АД под

действием препарата Физиотенз®, у пациентов с метаболическим синдромом на фоне приема моксонидина было выявлено снижение массы тела и улучшение показателей углеводного и липидного обмена [74]. У данной категории пациентов назначение моксонидина приводило к выраженному снижению АД (САД и ДАД снижались в среднем на $24,5 \pm 14,3$ и $12,6 \pm 9,1$ мм рт. ст. соответственно) [74]. Моксонидин продемонстрировал хороший профиль безопасности: нежелательные реакции наблюдались у 2,2% пациентов, из них как серьезные расценены всего шесть случаев (0,1%) [74]. Наконец, в исследовании SAMUS [75] через 8 недель лечения моксонидин не только показал хороший гипотензивный эффект, но также способствовал снижению веса пациентов в зависимости от исходного индекса массы тела, что, по всей видимости, обусловлено его способностью угнетать симпатическую иннервацию и уменьшать инсулинрезистентность [75].

За счет снижения симпатической иннервации моксонидин будет также способствовать уменьшению исходно повышенной ЧСС в покое, что, как уже было упомянуто ранее, является дополнительным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [1, 76].

Моксонидин также обладает и органопротективными свойствами. Так, в исследовании P. G. Krespi и соавт. [77] было показано, что у пациентов с АГ применение моксонидина статистически значимо уменьшает микроальбуминурию. У больных с АГ и микроальбуминурией через 6 месяцев приема моксонидина было выявлено снижение экскреции альбумина, по данным суточного анализа мочи, до $24,5 \pm 6,4$ мкг/мин. по сравнению с исходным уровнем $32,3 \pm 7,2$ мкг/мин. до начала лечения ($p < 0,001$) [77]. Моксонидин положительно влияет и на когнитивные функции. Так, на фоне лечения моксонидином у пожилых пациентов с АГ обнаружено улучшение памяти и мышления [78].

Диета

Несмотря на то что людям 65 лет и старше с избыточной массой тела и ожирением I степени не показано снижение массы тела ввиду риска развития саркопении и сопровождающего ее снижения функционального статуса, в случае наличия у пациента серьезных показаний к проведению мероприятий, направленных на снижение массы тела, это необходимо сделать путем умеренного ограничения энергетической ценности рациона, избегая выраженной потери массы тела [8]. У пациентки, описанной в данной статье, имелись выраженное ожирение (II степени) и предиабет (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе), который со временем мог трансформироваться в СД, который, в свою очередь, значительно повышает риск макро- и микрососудистых осложнений. Более того, снижение массы тела само по себе способствует уменьшению АД, снижению уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, глюкозы, повышению уровня ЛПВП. Так, в метаанализе J. E. Neter и соавт. [79], авторы обнаружили, что уменьшение массы тела на 5,1 кг (95% ДИ: 6,03–4,25) за счет ограничения энергетической ценности суточного рациона и регулярной физической активности обуславливало снижение САД на 4,44 мм рт. ст. (95% ДИ: 5,93–2,95) и ДАД на 3,57 мм рт. ст. (95% ДИ: 4,88–2,25), а в пересчете на каждый килограмм

снижения массы тела САД снижалось на 1,05 мм рт. ст. (95% ДИ: 1,43–0,66), а ДАД – на 0,92 мм рт. ст. (95% ДИ: от 1,28–0,55). При этом у пациентов, похудевших на 5 кг и более, было отмечено более выраженное (по сравнению с лицами с меньшим снижением массы тела) уменьшение САД и ДАД. Важно отметить, что самый эффективный контроль АД, по данным метаанализа J. E. Neter и соавт. [79], наблюдался в группе пациентов со снижением массы тела и одновременно проводимой АГТ по сравнению с теми больными, которые не получали АГП (5,31 мм рт. ст. [95% ДИ: 6,64–3,99] против 2,91 мм рт. ст. [95% ДИ: 3,66–2,16]) [79]. У пациентов с ожирением, у которых было выявлено уменьшение ИМТ хотя бы на 1 кг/м², реже наблюдалась неконтролируемая АГ [80–82].

Ожирение (ИМТ 35 кг/м² и более) у людей пожилого возраста, таких как пациентка в нашем клиническом случае, может сопровождаться повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, а также риска снижения базовой и инструментальной активности, риском развития синдрома старческой астении [8]. Таким образом, назначение диеты с ограничением калорийности рациона в первую очередь за счет легкоусвояемых углеводов и жиров является оправданной лечебной интервенцией.

Физическая активность

Регулярные занятия физической активностью являются важным компонентом лечения, так как способствуют сохранению мышечной массы, необходимой для контроля обмена углеводов и снижения массы тела, а также профилактики саркопении и связанных с ней осложнений. У лиц пожилого возраста регулярные занятия физической активностью способствуют продлению жизни, снижению зависимости от помощи и улучшению функционального статуса, качества жизни, уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеоартрита, остеопороза, ожирения, травм, связанных с падениями, СД, инсомнии, депрессии, АГ и т.п. [1, 8, 15, 16, 83–88].

У пожилых людей, регулярно занимающихся физической активностью, отмечаются положительные изменения в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, памяти и функционального статуса, улучшение настроения и уменьшение симптомов депрессии. При этом хронические заболевания не являются противопоказанием к умеренным физическим нагрузкам [8, 83]. У пациентки, описанной в данном клиническом случае, регулярная физическая активность способствовала снижению АД, уменьшению массы тела, улучшению когнитивных функций и настроения.

Когнитивный тренинг

Старение мозга ассоциировано со снижением когнитивного функционирования, обычно выходящим за пределы возрастной нормы [8, 89]. Умственная и физическая активность снижают риск развития когнитивных нарушений, замедляют темпы их прогрессирования и тем самым способствуют профилактике деменции [8, 90–92]. Наличие когнитивных нарушений у данной пациентки является фактором, который также является значимым ввиду того, что его коррекция позволит повысить приверженность лечению и снизить возможные риски, связанные с неправильным применением

ЛС или пропуском его приема. Имеются также убедительные данные о положительном влиянии когнитивного тренинга на состояние когнитивных функций у пациентов с синдромом недементных когнитивных нарушений, что будет способствовать повышению приверженности пациентки к лечению и, следовательно, опосредованно способствовать повышению эффективности АГТ [93–98].

Закключение

Таким образом, совокупность медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, назначенных пациентке, оказала положительный антигипертензивный эффект и способствовала улучшению контроля АД. Продemonстрирован положительный эффект от применения ФК телмисартана с амлодипином (Телсартан® АМ) в комбинации с моксонидином (Физиотенз®). Телсартан® АМ характеризуется высокой клинической эффективностью, а также хорошей переносимостью и способствует снижению АД у пациентов даже с тяжелой резистентной АГ. Моксонидин (Физиотенз®) эффективно дополняет антигипертензивный и органопротективный эффекты ФК телмисартана с амлодипином (Телсартан® АМ) за счет положительного влияния на факторы риска (ожирение, нарушения углеводного обмена, повышенную ЧСС) и состояние органов-мишеней (почки, головной мозг). Немедикаментозные методы лечения являются важным и неотъемлемым компонентом схемы терапии, так как позволяют скорректировать факторы риска, улучшить прогноз и качество жизни у пациентов любого возраста с АГ, особенно пожилых.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Accessed 17.05.2020).
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либиш Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубанова И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворов Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунюва А.А., Ледаева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Борбараш О.А., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Старожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. URL: <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 217–223. URL: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
4. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либиш Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубанова И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледаева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Старожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. URL: <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan; 37 (1): 226]. *J Hypertens*. 2018; 36 (10): 1953–2041. URL: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
6. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119 (2): 243–250. URL: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936>.
7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. URL: <http://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.

8. Клинические рекомендации «Старческая астения». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Accessed 17.05.2020).
9. Оганов Р.Г., Симоненков В.И., Бакумин И.Г., Бакумина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошин В.А., Каратеев А.Е., Котковская Ю.В., Мила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Перевверев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачев О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
10. Поздняков Ю.М. Физическая активность. URL: <http://www.frbzdrav.ru/download/10-steps-to-healthy-heart-1.pdf> (Accessed: 17.05.2020).
11. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; (5): 42–52.
12. Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_10-ru.pdf (Accessed 24.05.2020).
13. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002; 324 (3): 127–137. URL: <https://doi.org/10.1097/00004411-200209000-00003>.
14. Диетология под ред. А.Ю. Барановского, 5-е изд. – СПб.: Питер, 2017. – 1104 с.: ил. – (Серия «Спутник врача»). ISBN 978-5-496-02276-7.
15. Драпкина О.М., Емашев С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; (6): 73–79. URL: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79>.
16. Официальный сайт центров по контролю и предотвращению заболеваний (CDC). URL: <http://www.cdc.gov/nccddph/sgr/pdf/adults.pdf> (Accessed 24.05.2020).
17. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazole agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (5): 621–629. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x>.
18. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004; 18 (9): 669–675. URL: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001676>.
19. Результаты исследования Altaz: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2006; (1): 50–51.
20. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazole Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013; 2013: Article ID 541689, 9 pages. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/541689>.
21. Karlaftis EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, Baltatzis MS, Kallakos GG, Savopoulos CG. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Biomed Sci*. 2013; 5 (4): 253–256. URL: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.120067>.
22. Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRIMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009; 23 (9): 610–619. URL: <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.4>.
23. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J, Paes AH, Bakker A. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48 (6): 851–857. URL: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00231-e](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00231-e).
24. Israelli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992; 117 (3): 234–242. URL: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-3-234>.
25. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12 (4): 263–277. URL: <http://doi.org/10.1007/BF03261835>.
26. Hazel Mae A, Abraham, Michael White, William B. White. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf*. 2015; 38 (1): 33–54. URL: <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0239-7>.
27. Рубрикатор Минздрава России. Методические руководства. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Accessed 17.05.2020).
28. Остроумова О.Д., Смоларчук Е.А., Резникова К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лозол. Лечебное дело. 2011; (3): 41–49.
29. Чазова И.Е., Ратова А.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КИП АККОРА). Системные гипертензии. 2007; (1): 18–26.
30. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Toller GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987; 60 (10): 801–806. URL: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91027-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91027-7).
31. Trenkwalder P, Dobrindt R, Plasmcke M, Lydlin H. Usefulness of simultaneous ambulatory electrocardiographic and blood pressure monitoring in detecting myocardial ischemia in patients > 70 years of age with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993; 72 (12): 927–931. URL: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)91109-u](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91109-u).
32. Willich SN, Goldberg RJ, MacLure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol*. 1992; 70 (1): 65–68. URL: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91391-g](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91391-g).
33. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107 (10): 1401–1406. URL: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000056521.67546.a>.
34. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5 (1): 58–63. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2003.01612.x>.
35. Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRIMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009; 23 (9): 610–619. URL: <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.4>.
36. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (Accessed 25.05.2020).
37. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (7): 797. Published 2016 Jun 23. URL: <http://doi.org/10.3390/ijms17070797>.
38. Telmisartan Randomised Assessment in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 27; 372 (9644): 1174–83. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8). Epub 2008 Aug 29.
39. Колашинкова М.Ф., Буденная И.Ю., Учайкина В.А. Предиабет: современные критерии диагностики и перспективы лечения. Вестник репродуктивного здоровья. 2009; (1): 6–14.
40. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARgamma. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2002 Jan-Feb; 16 (1): 46–49. URL: [http://doi.org/10.1016/S1056-8727\(01\)00197-0](http://doi.org/10.1016/S1056-8727(01)00197-0).

41. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR-gamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001; 276 (41): 37731–37734. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100034200>.
42. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20 (5): 649–688. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>.
43. Недогода С. В. PPAR-γ-активация – ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2016; (1): 21–25.
44. Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR-gamma-inducing property. *Med Hypotheses*. 2005; 64 (3): 476–478. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.09.015>.
45. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2005; 4: 6. Published 2005 May 15. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-6>.
46. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol*. 2012; 156 (1): 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.070>.
47. Nedogoda S, Chumachek E.V., Tsoma V.V. et al. Losartan versus telmisartan in overweight patients with arterial hypertension. *Journal of Advanced Clinical Pharmacology*. 2015; (2): 1–7.
48. Sugimoto K, Qi NR, Kazdová L, Provenec M, Ogihara T, Kurtz TW. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension*. 2006; 47 (5): 1003–1009. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215181.60228.f7>.
49. Rippin J, Bain SC, Barnett AH: DETAIL study. Rationale and design of diabetes exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications*. 2002; 16 (3): 195–200. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00165-9](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00165-9).
50. Bakris G, Burgess E, Weir M, David G, Koval S; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008 Aug; 74 (3): 364–9. <https://doi.org/10.1038/sj.kid.2008.204>.
51. Galle J, Schwedhelm E, Pinnett S, Böger RH, Wanner C; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct; 23 (10): 3174–83. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn230>. Epub 2008 May 1.
52. Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, et al. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *J Hypertens*. 2004; 22 (5): 1033–1037. <https://doi.org/10.1097/00004872-200405000-00027>.
53. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5 (1): 21–29.
54. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547–1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa080317>.
55. Paolo Verdecchia, Peter Sleight, Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Bruno Trimarco, Roland E Schmieder, Jae-Hyung Kim, Gary Jennings, Petr Jansky, Jyh-Hong Chen, Lisheng Liu, Peggy Gao, Jeffrey Probstfield, Koon Teo, Salim Yusuf, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of Telmisartan, Ramipril, and Their Combination on Left Ventricular Hypertrophy in Individuals at High Vascular Risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009 Oct 6; 120 (14): 1380–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865774>.
56. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (10): 1038–1043. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001964>.
57. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9489): 895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
58. Pitt B, Byington RP, Furber CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators*. *Circulation*. 2000; 102 (13): 1503–1510. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.13.1503>.
59. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292 (18): 2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>.
60. Kim JS, Park S, Yan P, Jeffers BW, Cerezo C. Effect of inter-individual blood pressure variability on the progression of atherosclerosis in carotid and coronary arteries: a post hoc analysis of the NORMALISE and PREVENT studies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3(2): 82–89. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pwv019>.
61. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J*. 2006; 152 (6): 1059–1063. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.07.022>.
62. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92 (8): 2333–2342. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2333>.
63. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 Dec 18; 337 (25): 1859]. *N Engl J Med*. 1997; 336 (3): 153–162. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360301>.
64. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J Int Med Res*. 2009; 37 (6): 1662–79. <https://doi.org/10.1177/147323000903700602>.
65. Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная гипертензия. 2013; 5 (31): 81–98.
66. Neldam S, Lang M, Jones R; TEAMSTA-5 Investigators. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13 (7): 459–466. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00468.x>.
67. Neldam S, Edwards C, Jones R; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27 (11): 2145–2153. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.624089>.
68. Гиляревский СР, Голшмид МВ. Практический подход к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных данных пациента и новой доказательной информации. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2016; 1 (10): 22–26.
69. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Агеев Ф.Т., Анкин Г.С., Ахметзянова Э.Х., Безуглова Е.И., Бекова А.Б., Боровкова Н.Ю., Виноградова Н.Г., Горбунова Е.В., Горняева А.А., Журнова Е.С., Кисляк О.А., Кляшев С.М., Кузьмин В.П., Липченко А.А., Матюшин Г.В., Михайлова Е.А., Невзорова В.А., Обрезан А.Г., Петричко Т.А., Петрова М.М., Рейдер Т.Н., Релин А.Н., Садовой В.И., Санина Н.П., Скрипченко А.В., Стрюк Р.И., Фоянц И.В., Хишлева А.А., Хасанов Н.Р., Хохов Р.А., Царева Е.Е., Черкашина А.А., Шапошник И.И., Шелестова И.А., Шепель Р.Н., Ших Е.В., Яхонтов Д.А. Эффекты телмисартана и его комбинаций на динамику офисного артериального давления: результаты проспективного наблюдательного исследования ТАЙНА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020; 16 (2): 175–190. <https://doi.org/10.202096/1819-6446-2020-04-07>.
70. Emsberger PR, Westbrooks KL, Christen MO, et al. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative l1-imidazoline receptors. *Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 (Suppl. 4): 1–10.
71. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2012. Т. 9. № 1. С. 40–45.
72. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002; 324 (3): 127–137. <https://doi.org/10.1097/00000441-200209000-00003>.
73. Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформинном: исследование АМАЗ. *Обзоры клинической кардиологии*. 2007; (9): 3–7.
74. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERIS Study. *Int J Hypertens*. 2013; 2013: 541689. <https://doi.org/10.1155/2013/541689>.
75. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004; 18 (9): 669–675. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001676>.
76. Karlati EF, Hatzitolos AI, Karlati AF, Ballatzi MS, Kolakos GG, Savopoulos CG. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Biomed Sci*. 2013; 5: 253–6. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.120067>.
77. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998; 12 (5): 463–467. <https://doi.org/10.1023/a:1007702132210>.
78. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаяев В.И., Нестерова М.В., Богарюмова Ю.А., Герафова С.Ю. Возможности моxonидина (физетониз) в лечении артериальной гипертензии у пожилых больных. *Клиническая геронтология*. 2005; 11 (1): 77–83.
79. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42 (5): 878–884. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE>.
80. Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, Bendzala M, Caprnda M, Simko F. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: an observational prospective study. *Eur J Med Res*. 2017; 22 (1): 43. Published 2017 Oct 25. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0286-5>.
81. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S; American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (5): 923–934. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.923>.
82. Visvanathan R, Haywood C, Plantadosi C, Appleton S. Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine: position statement – obesity and the older person. *Australas J Ageing*. 2012; 31 (4): 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2012.00652.x>.
83. Ng CACM, Fairhall N, Wollbank G, Tiedemann A, Michaleff ZF, Sherrington C. Exercise for falls prevention in community-dwelling older adults: trial and participant characteristics, interventions and bias in clinical trials from a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019; 5 (1): e000663. Published 2019 Dec 16. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000663>.
84. Hingorja MR, Syed S, Qureshi MA. Role of exercise in osteoporosis prevention-current concepts. *J Pak Med Assoc*. 2008; 58 (2): 78–81.
85. DiPietro L, Stachenfeld NS. Exercise Treatment of Obesity. [Updated 2017 Aug 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278961>.
86. Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, Wessely S, Mykletun A, Hofot M. Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2018; 175 (1): 28–36. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111223>.
87. Passos GS, Poyares DL, Santana MG, Tufik S, Mello MT. Is exercise an alternative treatment for chronic insomnia? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67 (6): 653–660. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/06/17>.
88. Stokes M. Physical therapy and exercise in osteoarthritis prevention. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16 (Suppl 1): S14. Published 2015 Dec 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-16-S1-S14>.
89. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015; 36 (3): 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>.
90. de Souza Barreto P, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Rationally Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73 (11): 1504–1511. <https://doi.org/10.1093/geronl/glx234>.
91. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Evidence profile: cognitive stimulation and training for reducing the risk of cognitive decline and/or dementia. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542804>.
92. Peng Z, Jiang H, Wang X, et al. The Efficacy of Cognitive Training for Elderly Chinese Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Biomed Res Int*. 2019; 29: 4347281. Published 2019 Nov 30. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4347281>.
93. Kaszniak A.W., Poon L.W., & Riege W.H. (1986). Assessing memory deficits: An information-processing approach. In L.W. Poon, T. Crook, K.L. Davis, C. Eisdorfer, B.J. Gurland, A.W. Kaszniak, & L.W. Thompson (Eds.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* (p. 168–188). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10057-014>.
94. Rubin EH, Storandt M, Miller JP, et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol*. 1998; 55 (3): 395–401. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.3.395>.
95. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013; 46 Suppl 1 (Suppl 1): S22–S27. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2013.46.S22>.
96. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385 (9984): 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
97. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35 (4): 303–312. <https://doi.org/10.1159/000347061>.
98. Gates N, Fitarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21 (11): 1086–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.018>.

Для цитирования. Перевверзев А.П., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективные стратегии профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (клинический пример). *Медицинский алфавит*. 2020; (21): 10–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-10-18>.

For citation: Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Effective strategies for prevention of cardiovascular complications in elderly patients with arterial hypertension and obesity (clinical example). *Medical alphabet*. 2020; (21): 10–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-10-18>.



Выбор фиксированной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией: фокус на антигипертензивные и нефропротективные свойства фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (клинический пример)

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹
О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹
Н. М. Долдо, зав. терапевтическим отделением²
Е. Е. Павлеева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Fixed combination in patients with arterial hypertension: focus on antihypertensive and nephroprotective properties of fixed combination of lisinopril and amlodipine (clinical example)

E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova, N. M. Doldo, E. E. Pavleeva

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых значимых медико-социальных проблем в мире, ее распространенность среди взрослого населения составляет 30–45%. Наряду с этим современное население характеризуется высокой заболеваемостью хронической болезнью почек (ХБП), в том числе за счет их вторичного поражения в рамках АГ. В свою очередь, ХБП является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных. Использование при лечении пациентов с АГ имеющихся подходов к нефропротекции позволит существенно улучшить прогноз как у больных с факторами риска развития почечной дисфункции, так и у пациентов с уже имеющимся заболеванием почек. Согласно современным рекомендациям по АГ в таких клинических ситуациях следует начинать терапию с фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Наибольшую эффективность, согласно данным доказательной медицины у больных с АГ высокого риска, в том числе и с позиций нефропротекции, продемонстрировала комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК). В представленном клиническом случае описано успешное применение фиксированной комбинации ИАПФ и БКК у пациента с АГ и микроальбуминурией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия, клинический случай, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, лизиноприл, амлодипин.

Summary

Arterial hypertension (AH) remains one of the most significant medical and social problems in the world, its prevalence among the adult population is 30–45%. Along with this, the modern population is characterized by a high incidence of chronic kidney disease (CKD), including due to their secondary damage in the framework of hypertension. In turn, CKD is an important independent risk factor for the development and progression of cardiovascular diseases, including fatal ones. The use of existing approaches to nephroprotection in the treatment of patients with hypertension will significantly improve the prognosis both in patients with risk factors for developing renal dysfunction and in patients with pre-existing kidney disease. According to current recommendations for hypertension in such clinical situations, therapy should begin with fixed combinations of antihypertensive drugs. The combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) and a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) demonstrated the greatest effectiveness according to evidence-based medicine in patients with high-risk hypertension, including from the standpoint of nephroprotection. In the presented clinical case, the successful use of a fixed combination of ACE and CCB in a patient with hypertension and microalbuminuria is described.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, microalbuminuria, clinical case, antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, lisinopril, amlodipine.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45% [1]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, среди женщин распространенность АГ составляет около 40% [2]. Распространенность АГ сопряжена с возрастом – у лиц старше 60 лет она до-

стигает 60% лет [1]. Согласно прогнозу, к 2025 году количество пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиарда [3].

АГ является одним из основных факторов риска развития коронарных, цереброваскулярных и почечных (хроническая болезнь почек [ХБП]) осложнений [4]. Между уровнем артериального давления (АД) и риском развития

всех осложнений существует прямая связь, которая начинается с относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для систолического АД (САД), 70–75 мм рт. ст. – для диастолического АД (ДАД) [6].

Однако на риск развития осложнений влияет не только уровень АД, но и наличие поражения органов-мишеней (ПОМ) [6]. Любой из маркеров органного поражения (микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации [СКФ], повышение скорости пульсовой волны, гипертрофия миокарда левого желудочка) является независимым от стратификации по SCORE предиктором сердечно-сосудистой смертности и развития нефатальных осложнений [7–9].

Одним из органов-мишеней АГ являются почки [6]. По результатам регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [10, 11], до 20% лиц с АГ страдают хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести [10–11]. Гипертензивный нефроангиосклероз среди причин диализной стадии ХБП занимает в США второе место, в Японии – третье, у европейцев с морфологически подтвержденным диагнозом гипертензивного нефроангиосклероза частота ХБП IV–V стадии увеличилась почти в два раза за последние 10 лет [12]. Наличие ХБП является самостоятельным важным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а сочетание ХБП с АГ повышает этот риск еще в большей степени, особенно при наличии протеинурии [13].

Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек [14]. Это сопровождается накоплением эндотелий-повреждающих факторов и усилением неблагоприятного действия на сердечно-сосудистую систему других факторов риска (АГ, инсулинорезистентности, гиперлипидемии). При снижении СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м² проявляются специфические факторы риска, среди которых следует отметить нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдром белково-энергетической недостаточности, анемию, хроническое воспаление, гиперурикемию [14]. Изучается прогностическая значимость новых факторов риска, таких как уровень в сыворотке крови паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [14].

ХБП классифицируют в зависимости от СКФ, которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (CKD-EPI) [15]. Снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² соответствует уже III стадии (СКФ 30–59 мл/мин./1,73 м²), СКФ менее 30 и 15 мл/мин./1,73 м² – IV и V стадии соответственно [15]. Расчет СКФ помогает выявить и легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [16].

Не менее важным маркером поражения почек, наряду со снижением СКФ и увеличением уровня креатинина в крови, является повышение мочевого экскреции альбумина – микроальбуминурия (МАУ) или протеинурия, указывающие на вовлечение в патологический процесс фильтрационного барьера клубочков. В ряде исследований

описана корреляционная взаимосвязь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи более 3,9 мг/г у мужчин и более 7,5 мг/г у женщин – с другой [17, 18].

МАУ является важнейшим маркером поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с ростом уровня сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19, 20]. Установлена связь МАУ с выраженностью атеросклероза коронарных артерий, по данным ангиографии [21], также показано что повышенная экскреция белка с мочой ассоциирована с гипертрофией миокарда левого желудочка независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия сахарного диабета, курения, уровня креатинина в крови [22].

Повышенное соотношение альбумин мочи к креатинину мочи является значимым предиктором развития тяжелых осложнений – нефатального инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых осложнений [23]. Так, например, в исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [24] было выявлено, что повышение соотношения альбумина и креатинина в моче на каждые 0,4 мг/ммоль выше референсных значений увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 5,9%. В исследовании COPENHAGEN CITY HEART-3 [25] риск ИБС и сердечно-сосудистой смерти повышался (причем независимо от наличия АГ, сахарного диабета и патологии почек) уже при уровне альбуминурии выше 4,8 мкг/мин., что значительно меньше общепринятого диагностического порога для МАУ.

В связи с тем, что у пациентов с АГ оба из вышеупомянутых маркеров поражения почек (снижение СКФ и МАУ) представляют собой очень мощный предиктор неблагоприятного прогноза [26–31], рассчитывать СКФ и определять микроальбуминурию рекомендуется у всех больных АГ [1, 5, 6]. Так, в российских рекомендациях по АГ у взрослых 2020 года [6] констатируется, что всем больным АГ рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке и рассчитывать СКФ, определять протеинурию (по тест-полоске) и микроальбуминурию и ее соотношение с мочевого экскрецией креатинина (уровень доказанности IB).

В свете вышеизложенного становится очевидным, что уменьшение микроальбуминурии и протеинурии являются важнейшими задачами медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АГ и поражением почек наряду с достижением целевого АД [6, 32, 33].

В настоящее время в качестве целевых цифр АД при наличии ХБП у всех пациентов с АГ независимо от возраста рассматривается уровень 130–139 / 70–79 мм рт. ст. [6]. Избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек [34]. При выборе антигипертензивных препаратов следует в обязательном порядке учитывать их влияние на прогноз таких пациентов и их способность снижать как уровень АД, так и экскрецию белка с мочой [6, 32, 33].

Согласно рекомендациям по лечению АГ 2020 года блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) рекомендуются в качестве основного компонента терапевтической стратегии при наличии альбуминурии или протеинурии при диабетической и недиабетической нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку они более эффективно уменьшают экскрецию белка с мочой в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [6, 35–37]. Важно отметить, что, кроме того, блокаторы РААС эффективно предотвращают первое появление микроальбуминурии [38, 39].

Всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РААС с антагонистом кальция (АК) или диуретиком [6], что обуславливает более выраженное снижение АД, чем повышение дозы одного антигипертензивного препарата, и определяет возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. В современных рекомендациях по АГ предпочтение отдается использованию фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов [6].

ФК исключает возможность применения нерациональных сочетаний лекарственных средств. Соединение в одной таблетке нескольких препаратов повышает приверженность пациентов к лечению, рациональное сочетание антигипертензивных средств обладает фармакологической синергией, что проявляется в более выраженном снижении уровня АД и уменьшении вероятности развития побочных эффектов [40].

Вариантом фиксированной комбинации ИАПФ и АК является Экламин (лизиноприл и амлодипин, 10 и 5 или 20 и 10 соответственно) (ООО «Озон», Россия). Лизиноприл – гидрофильный ингибитор АПФ, являющийся активной лекарственной формой, что позволяет достичь высоких концентраций в крови и тканях и обеспечить надежный контроль гемодинамики на протяжении 24 часов при однократном приеме. Он предпочтителен для комбинированной терапии с другими сердечно-сосудистыми средствами, так как не связывается с белками плазмы крови и не меняет фармакокинетику других препаратов.

Клинический случай

Пациент Б., 60 лет, поступил в кардиологическое отделение стационара с жалобами на головные боли давящего характера с преимущественной локализацией в затылочной области на фоне повышения уровня АД до 165 / 90–95 мм рт. ст., учащенное мочеиспускание и увеличение количества отделяемой мочи, преимущественно в ночное время.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 8 лет, когда впервые был зафиксирован факт повышения АД до 145 / 85–90 мм рт. ст. при прохождении медицинской комиссии на работе. По результатам обследования был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь I стадии,

I степени, среднего риска» и даны рекомендации по коррекции модифицируемых факторов риска, назначена антигипертензивная терапия амлодипином в дозе 5 мг утром. В связи с относительно удовлетворительным состоянием в последующем к врачам не обращался, принимал препарат нерегулярно. Последнее ухудшение самочувствия – в течение года: появилось учащенное мочеиспускание в ночные часы (стабильно два раза за ночь), и ухудшилось течение АГ – повышение САД до 160–165, ДАД – 90–95 мм рт. ст. По течению АГ носит стабильно повышенный характер, гипертонические кризы крайне редки. Ухудшение состояния связывает с нерегулярным приемом антигипертензивных препаратов, несоблюдением диеты.

Из анамнеза жизни: не курит, алкоголь употребляет (100–150 мл крепких алкогольных напитков «по праздникам»).

Из перенесенных заболеваний отмечает: ОРВИ, в 27 лет перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию; травмы, операции отрицает; в течение последнего года эпизодически выявляется гипергликемия натощак.

Инфекционный и аллергологический анамнезы не отягощены.

Наследственность отягощена: у матери – АГ, ОНМК в возрасте 76 лет.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное, повышенного питания, индекс массы тела (ИМТ) – 28 кг/м²; окружность талии – 109 см. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В неврологическом статусе признаков очаговой симптоматики нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 раз/мин. Область сердца не изменена. Перкуторно: расширение левой границы относительной тупости сердца на 0,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент II тона на аорте, ЧСС 78 уд./мин., АД – 165/95 мм рт. ст. (правая рука) и 160/90 мм рт. ст. (левая рука). Печень, селезенка не увеличены, живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный.

В общем анализе крови: эритроциты – 4,25 млн, гемоглобин – 13,2 г%, гематокрит – 37,8%, цветовой показатель – 0,88, лейкоциты – 6,03 тыс., нейтрофилы – 67,3%, лимфоциты – 29,1% (19–37%), эозинофилы – 2,0%, базофилы – 0,2%, моноциты – 3,4%, тромбоциты – 246 тыс., СОЭ – 13 мм/ч.

В общем анализе мочи: удельный вес – 1014; pH – 6,0; белка, сахара нет; лейкоциты – 5 на 1 мкл, эритроциты – 1 на 1 мкл.

Биохимический анализ крови: общий белок – 73 г/л, альбумин – 35,9 г/л, общий билирубин – 12,2 мкмоль/л (норма: 1,7–21,0 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 Ед/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 152 Ед/л (норма: 0–250), глюкоза – 6,16 ммоль/л (норма: 3,9–6,1); креатинкиназа – 134 Ед/л (норма: 0–145), креатинкиназа МВ – 10,7 Ед/л (норма: 0–24 Ед/л); мочевая кислота – 496 мкмоль/л (норма: 214–488); мочевина – 7,0 ммоль/л

(норма: 2,8–8,0); креатинин – 120,0 мкмоль/л (норма: 70–120); холестерин общий – 6,65 ммоль/л (норма: 3,1–6,2); холестерин – ЛПВП – 1,37 ммоль/л (норма: 0,9–2,0); холестерин – ЛПНП – ммоль/л 5,99 (норма: 2,28–5,26); триглицериды – 1,73 ммоль/л (норма: до 2,3); индекс атерогенности – 3,3 (норма: до 3); калий – 4,2 ммоль/л (норма: 3,5–5,1); натрий – 140 ммоль/л (норма: 136–145); СРБ – 0,5 мг/л (норма: 0,0–5,0).

Анализ мочи по Нечипоренко: в 1 мл мочи – 800 эритроцитов, 1000 лейкоцитов.

Анализ мочи по Зимницкому: удельный вес от 1008–1015, дневной диурез – 500,0 мл, ночной диурез – 800,0 мл.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация – 59 мл/мин., канальцевая реабсорбция – 98%.

СКФ по CKD-EPI – 60 мл/мин./1,73 м².

Суточная экскреция альбумина с мочой – 84 мг/сут.; (норма: 0–29 мг/сут.). Соотношение альбумина и креатинина в моче (в утренней порции) – 6,5 мг/ммоль. (норма: менее 3 мг/ммоль).

Гликированный гемоглобин (HbA1c): 6,5%.

Гормоны щитовидной железы: ТЗ_{св.} – 2,6 пг/мл (норма: 1,4–4,2); Т4_{св.} – 15,8 нг/дл (норма: 10,0–23,2); ТТГ – 1,8 МЕ/мл (норма: 0,23–3,4).

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 78 уд./мин., отклонение ЭОС влево, нарушение внутрижелудочковой проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка.

Эхо-КГ: размеры полости левого предсердия несколько увеличены. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Глобальная и локальная сократительные способности миокарда не изменены. Фракция выбора – 62% (норма). Нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

Суточное мониторирование АД: зарегистрированы периоды повышения АД преимущественно в вечерние часы (20:17) с максимальным АД до 168/98 мм рт. ст.

Среднедневное САД – 154, ДАД – 92 мм рт. ст. (норма: менее 135/85 мм рт. ст.); средненочное САД – 139, ДАД – 88 мм рт. ст. (норма: менее 120/70 мм рт. ст.).

В утренние часы (09:51) регистрировались эпизоды повышения АД до 145/95 мм рт. ст. Повышенная вариабельность систолического и диастолического АД, недостаточная степень ночного снижения ДАД.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: основной ритм – синусовый. Среднее ЧСС (за сутки/днем/ночью) – 68/72/59 уд./мин. Максимальная ЧСС синусового ритма – 128 уд./мин. (8:58), минимальная ЧСС – 51 уд./мин. (6:21). Пауз ритма более 2 с не зарегистрировано. Наджелудочковые экстрасистолы – 96 в течение суток, частотой до четырех за час. Эпизодов диагностически значимого смещения сегмента ST не зарегистрировано.

УЗИ почек и надпочечников: надпочечники без особенностей; эхографические признаки диффузных изменений паренхимы почек; снижение скоростных показателей и нарушение почечного кровотока в междолевых отделах почечной артерии обеих почек.

УЗДГ брахиоцефальных артерий: в области бифуркации левой общей сонной артерии (ОСА) визуализируется гетерогенная с преобладанием гипоехогенного компонента плоская атеросклеротическая бляшка толщиной 2,2 мм и протяженностью 6 мм, с четкими ровными контурами, стенозирующая ОСА на 30%.

Офтальмолог: глазное дно – тонус артериол повышен, просвет сужен (симптом «проволаки»), тонус венул снижен, извитость сосудов.

На основании жалоб, анамнеза и данных объективного исследования поставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск – 3 (высокий); нарушенная гликемия натощак; гиперлипидемия; гиперурикемия; гипертрофия миокарда левого желудочка; ХБП стадии С2, альбуминурия – А2. Целевое АД – 130–139 / 70–79 мм рт. ст.

Назначена терапия: диета с ограничением легкоусвояемых углеводов; продуктов, богатых пуринами; ограничение соли до 5 г/сут. Режим физической активности (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю: ходьба, скандинавская ходьба, плавание).

Медикаментозная терапия: ФК лизиноприл 10 мг и амлодипин 5 мг (Экламиз®) (ООО «Озон», Россия) раз в сутки утром; розувастатин 10 мг утром (Ро-статин®) (ООО «Озон», Россия).

На фоне терапии уже через неделю отмечено улучшение самочувствия пациента (прошли жалобы), стабильное снижение уровней САД и ДАД с максимальным повышением до 150/90 мм рт. ст., целевой уровень АД – 130 / 75–80 мм рт. ст. достигнут к концу 3-й недели терапии. Лечение препаратом хорошо переносилось пациентом, побочных эффектов не зарегистрировано. К 3 месяцам терапии у пациента, согласно дневникам самоизмерения АД и офисного измерения АД, сохранялся достигнутый целевой уровень АД.

Через 3 месяца лечения проводился очередной контроль лабораторных показателей.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 29 Ед/л; АСТ – 31 Ед/л; ЛДГ – 152 Ед/л (норма: 0–250), глюкоза – 6,16 ммоль/л (норма: 3,9–6,1); мочевая кислота – 486 мкмоль/л (норма: 214–488); мочевины – 7,0 ммоль/л (норма: 2,8–8,0); креатинин – 118,0 ммоль/л (норма: 70–120); холестерин общий – 5,65 ммоль/л (норма: 3,1–6,2); холестерин – ЛПВП – 1,37 ммоль/л (норма: 0,9–2,0); холестерин – ЛПНП – 3,99 ммоль/л (2,28–5,26); триглицериды – 1,65 ммоль/л (норма: до 2,3); индекс атерогенности – 2,9 (норма: до 3,0); калий – 4,0 ммоль/л (норма: 3,5–5,1); натрий – 138 ммоль/л (норма: 136–145).

Анализ мочи по Зимницкому: удельный вес – 1012–1018, дневной диурез – 700,0 мл, ночной диурез – 600,0 мл.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация – 65 мл/мин., канальцевая реабсорбция – 99%.

СКФ по CKD-EPI – 66 мл/мин./1,73 м².

Суточная экскреция альбумина с мочой: 20 мг/сут.; (норма: 0–29 мг/сут.). Соотношение альбумина и креатинина в моче (в утренней порции) – 2,8 мг/ммоль (норма: до 3,0 мг/ммоль).

Суточное мониторирование АД: среднедневное САД – 130, ДАД – 78 мм рт. ст. (норма: менее 135/85 мм рт. ст.); средненочное САД – 117, ДАД – 68 мм рт. ст. (норма: менее 120/70 мм рт. ст.). Суточный профиль АД типа диппер. Скорость и величина утреннего подъема АД в пределах нормы. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы.

Через 6 месяцев лечения у пациента сохранялся достигнутый целевой уровень АД, жалоб не предъявлял, побочных эффектов не зарегистрировано. Проведено контрольное УЗИ почек.

УЗИ почек и надпочечников: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы почек; почечный артериальный кровоток в пределах возрастной нормы (положительная динамика в сравнении с данными от января 2020 года).

Следовательно, антигипертензивная терапия ФК амлодипина с лизиноприлом (Экламиз® 5 ± 10 мг) позволила достичь целевого уровня АД уже через 3 недели; зафиксированы надежный контроль АД в течение суток, по данным СМАД, нормализация суточного профиля АД, снижение суточной вариабельности АД и повышенного АД в ранние утренние часы. Применение данной ФК также сопровождается стабильным контролем АД на протяжении 6 месяцев (продолжительность периода наблюдения на момент последнего визита пациента). По результатам динамики лабораторных показателей, проводимое лечение ФК амлодипина с лизиноприлом (Экламиз® 5 ± 10 мг) сопровождалось снижением метаболических факторов риска (показателей углеводного и пуринового обменов), снижением альбуминурии до нормы и улучшением функционального состояния почек уже к концу 3-го месяца терапии. Пациенту рекомендовано продолжение лечения ФК амлодипина с лизиноприлом в том же сочетании доз (Экламиз® 5 ± 10 мг).

Обсуждение

Согласно рекомендациям по лечению АГ 2020 года [6] всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РААС с АК или диуретиками. Однако в многоцентровом исследовании Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [41] было впервые показано, что у больных АГ высокого риска ФК ИАПФ с дигидропиридиновым АК амлодипином более эффективно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также частоту неблагоприятных исходов со стороны почек в сравнении с ФК ИАПФ с тиазидным диуретиком (ТД) гидрохлоротиазидом. Запланированными вторичными конечными точками, отражающими прогрессирование ХБП, были удвоение уровня креатинина сыворотки или развитие конечной стадии ХБП (клиренс креатинина ниже 15 мл/мин./1,73 м² или потребность в гемодиализе), сочетание прогрессирования ХБП и смертности (общая и сердечно-сосудистая), динамика альбуминурии и СКФ [41].

В ходе исследования пациенты обеих групп достигли примерно одинакового уровня АД, целевой уровень АД

(ниже 140/90 мм рт. ст.) был зафиксирован у 75 и 72 % пациентов групп «ИАПФ/амлодипин» и «ИАПФ/ТД» соответственно [41]. При этом в группе «ИАПФ/амлодипин» отмечено статистически значимо меньшее количество неблагоприятных событий, отражающих прогрессирование ХБП, чем в группе «ИАПФ/ТД»: 2,0 против 3,7 % соответственно. На фоне лечения ФК «ИАПФ/амлодипин» риск удвоения креатинина сыворотки или развития терминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 15 мл/мин./1,73 м² или потребность в гемодиализе) был ниже на 48 % (относительный риск [ОР] = 0,52; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,41–0,65; $p < 0,0001$) по сравнению с группой «ИАПФ/ТД». Комбинированная конечная точка «прогрессирование ХБП / общая смертность» также зафиксирована в группе «ИАПФ/амлодипин» в меньшем проценте случаев по сравнению с группой «ИАПФ/ТД»: 6,0 против 8,1 % соответственно (ОР = 0,73; 95 % ДИ: 0,64–0,84; $p < 0,0001$) [41].

У пациентов с исходной ХБП (почти в 60 % случаев это была диабетическая нефропатия) прогрессирование нефропатии также было менее выражено в группе «ИАПФ/амлодипин»: 16 событий у 561 пациента в группе «ИАПФ/амлодипин» против 17 у 532 больных в группе «ИАПФ/ТД» (4,8 и 5,5 % соответственно; ОР = 0,78; $p = 0,480$), хотя эта разница не достигла значимых статистических различий.

Анализ остальных вторичных конечных точек показал более медленное снижение СКФ в группе «ИАПФ/амлодипин», чем в группе «ИАПФ/ТД»: –0,88 против –4,22 мл/мин. соответственно ($p = 0,010$), в том числе среди пациентов с исходным наличием ХБП: +1,6 против –2,3 мл/мин. соответственно ($p = 0,001$).

Следовательно, в исследовании ACCOMPLISH убедительно продемонстрировано, что у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска комбинированная антигипертензивная терапия ФК ИАПФ/амлодипин в большей степени замедляет прогрессирование нефропатии, чем комбинация ИАПФ/ТД, при сопоставимом снижении АД [41].

С учетом вышеуказанного, в приведенном клиническом примере пациенту была выбрана и назначена ФК ИАПФ (лизиноприл) и АК (амлодипин).

На фоне терапии уже через неделю отмечены снижение уровня АД с максимальным повышением до 150/90 мм рт. ст., регресс субъективных жалоб, а к концу 3-й недели терапии были достигнуты целевые показатели АД 130 / 75–80 мм рт. ст.

Выбор лизиноприла был обусловлен тем, что, наряду с антигипертензивным эффектом, лизиноприл оказывает прямое нефропротективное действие, благоприятно влияя на внутрисочечную гемодинамику, что особенно важно для больных с ХБП. По данным G. Leoncini и соавт. [42], именно лизиноприл обуславливает уменьшение индекса резистентности, что указывает на существенное снижение внутрисочечного сосудистого сопротивления. Этот эффект мы наблюдали у нашего пациента при повторном УЗИ с восстановлением почечного кровотока до возрастной нормы.

Таблица 1
Влияние лизиноприла на экскрецию альбумина с мочой
(исходные данные клинических исследований) [49, 53–55, 59–62]

Препарат сравнения	Длительность исследования, мес.	Доза лизиноприла, мг/сут.	Средний возраст, лет	Степень протеинурии	Уровень АД (критерий включения)	Наличие и тип СД	Исходное АД (мм рт. ст.): среднее САД ДАД в группе, получавшей лизиноприл	Заболевание, лежащее в основе протеинурии
Плацебо и БКК (нифедипин)	36	2, 5, или 10, или 20	38 ± 11	Микроальбуминурия	САД: 115–140 ДАД: 75–90	СД 1	126 ± 8 / 82 ± 5	Диабетическая нефропатия
Плацебо	24	20 или 10	Данные не представлены	Микроальбуминурия	ДАД: 75–90 САД: < 155	СД 1	122 / 79	Диабетическая нефропатия
Плацебо	24	20	29,3 ± 8,6	Микроальбуминурия	АД: < 160 / 90	СД 1	128,0 ± 10,5	Диабетическая нефропатия
β-блокатор (атенолол)	42	20 или 10	61 ± 8	Явная протеинурия	–	СД 2	162 / 85 ± 2	Диабетическая нефропатия
БКК (нисолдипин)	12	20 или 10	35 ± 7	Явная протеинурия	ДАД: 90–105	СД 1	155 / 86	Диабетическая нефропатия
БКК (нисолдипин)	48	20 или 10	35 ± 6	–	–	СД 1	–	Артериальная гипертензия и диабетическая нефропатия
БРА (лозартан)	3	40 или 10	51	Явная протеинурия	ДАД: 80–110	Без СД	137 / 80	Пациенты со средней протеинурией без диабета
БРА (кандесартан)	6	20	60	Микроальбуминурия	ДАД: 90–110	СД 2	162,6 / 85,7	Артериальная гипертензия и диабетическая нефропатия

Примечание: АД – артериальное давление, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина второго типа, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СД 1 – сахарный диабет первого типа, СД 2 – сахарный диабет второго типа.

Нефропротективный эффект лизиноприла определяется влиянием не только на внутривисцеральную гемодинамику. По результатам многих исследований, у пациентов, получавших лизиноприл, статистически значимо снижался уровень альбуминурии (на 30–50 % по сравнению с исходным уровнем) [43–44].

На примере данного клинического случая видно снижение уровня микроальбуминурии до нормальных показателей на фоне лечения лизиниприлом уже к концу 3-го месяца лечения.

Результаты сравнительных исследований эффективности лизиноприла подтверждают приоритет его назначения в терапии АГ не только у пациентов без сахарного диабета, но и при диабетической нефропатии [45, 46]. Так, в ходе исследования N. Chaturvedi и соавт. [47] была доказана способность ИАПФ замедлять как появление, так и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии. При этом наибольшие нефропротективные свойства проявлялись именно на стадии микроальбуминурии. У больных сахарным диабетом первого типа с микроальбуминурией, протеинурией и начальной хронической почечной недостаточностью прием лизиноприла в дозе 10–20 мг/сут. продемонстрировал более выраженный антипротеинурический эффект по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [48–50].

На основании рандомизированных клинических исследований, включавших пациентов с эссенциальной

АГ [24–26], диабетической нефропатией [51], а также первичной нефропатией (иммунно-воспалительные, инфекционно-воспалительные заболевания, поликистоз почек) [52], продемонстрировано, что лизиноприл оказывает выраженное влияние на протеинурию, (табл. 1 и 2), приводя к статистически значимому снижению ее уровня.

Исследования, включающие пациентов как с АГ, так и с нормальным уровнем АД, с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена, продемонстрировали, что на фоне лечения отдельными дигидропиридиновыми АК (нисолдипин, нифедипин) [52–54] альбуминурия может даже возрасти (нисолдипин повышает альбуминурию на 12 % (95 % ДИ: 10–40 %), в то время как лизиноприл снижал альбуминурию на 52 % (95 % ДИ: 14–73 %) (табл. 1 и 2) [52–54]. Этот факт свидетельствует о том, что нефропротекция не является класс-эффектом дигидропиридиновых АК.

Вместе с тем дигидропиридиновые БКК в целом и амлодипин, в частности, метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, обладают большим эффектом в отношении профилактики инсультов [35]. Эти факты делают предпочтительным включение АК в состав комбинированной терапии.

Таблица 2
Влияние лизиноприла на экскрецию альбумина с мочой
(результаты клинических исследований) [49, 53–55, 59–62]

Сравнение	Основной результат	Исходные значения vs. финальный результат в группе сравнения	Исходные значения vs. финальный результат в группе лизиноприла	P в группе лизиноприла против группы сравнения
Плацебо	М и SD CBA (мкг/мин.)	88 (21–187) к 119 (4–176)	54 (20–128) к 29 (5–173; p < 0,003)	< 0,001
	М и SD клиренса креатинина (мл/мин./1,73м ²)	110 ± 15 к 105 ± 15	113 ± 16 к 109 ± 19	< 0,001
	М и SD концентрации альбумина в моче (г/дл)	4,4 ± 0,2 к 4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4 к 4,3 ± 0,3	НД
	Среднее (95% ДИ) снижение риска прогрессии в макроальбуминурию	НД	49,1 % (26,8–63,4%; p < 0,03)	НД
	Скорость регрессии из макроальбуминурии в микроальбуминурию	4%	15%	< 0,001
Плацебо	Геометрическое среднее (ИР) CBA (мкг/мин.)	8 (4,7–14,0) к 18	8 (4,4–14,8) к 7,3	0,03
Плацебо	Геометрическое среднее ± фактор толерантности выделение альбумина с мочой (мкг/мин.)	150,1 ± 3,7 к 213,6 ± 6,9	96,8 ± 1,8 к 48,3 ± 3,1	0,04
β-блокатор (атенолол)	М ± антилогарифм СО СКФ (мл/мин./1,73м ²)	74 ± 8 и –0,60 ± 0,11, снижено во время исследования	75 ± 6 и –0,67 ± 0,10, снижено во время исследования	0,63
	Геометрическое среднее ± антилогарифм СО альбуминурии (мг/сут.)	Исходно 1578,0 ± 1,2 и снижено на 15% (–13 до 34%; p неизвестно)	Исходно 963,0 ± 1,2 и снижено на 55% (29–72%; p < 0,05)	0,01
	М ± СО фракционного клиренса альбумина (×10 ⁶)	553,0 ± 1,0 и увеличено на 6% (–31 до 31%)	323,0 ± 1,2 и снижено на 52% (8–75%)	0,03
ББК (нифедипин)	М и SD CBA (мкг/мин.)	70 (28–174) к 58 (2–198; p < 0,03)	54 (20–128) к 29 (5–173; p < 0,003)	< 0,03
	М и SD клиренса креатинина (мл/мин./1,73м ²)	105 ± 14 к 101 ± 15	113 ± 16 к 109 ± 19	НД
	М и SD концентрации альбумина в моче (г/дл)	4,4 ± 0,3 к 4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,4 к 4,3 ± 0,3	НД
	Среднее (95% ДИ) снижение риска прогрессии в макроальбуминурию	41,4% (22,1–64,3%; p = 0,05)	49,1 % (26,8–63,4%; p < 0,03)	0,05
	Скорость регрессии из макроальбуминурии в микроальбуминурию	0%	15%	< 0,001
ББК (нисолдипин)	М ± антилогарифм СО IgG в моче (мг/сут. –1 ч)	71,00 ± 1,19 к 81,00 ± 1,19 (данные p не приведены)	101,00 ± 1,29 к 64,00 ± 1,38 (p < 0,05)	< 0,05
	М ± антилогарифм СО фракционного клиренса альбумина (×10 ⁶)	215,00 ± 1,23 к 297,00 ± 1,29 (p < 0,05)	380,00 ± 1,29 к 213,00 ± 1,35 (p < 0,05)	< 0,05
	М ± антилогарифм СО СКФ (мл/мин./1,73м ²)	85 ± 6 к 81	85,0 ± 5,0 к 73,5	< 0,05
	Альбуминурия (мг/сут.)	1087,0 ± 1,2 к 1271,0	1513,0 ± 1,3 к 790,0	0,001
ББК (нисолдипин)	М (95% ДИ) альбуминурии (мг/сут.)	Исходно 1033 (760–1406) и увеличено на 12% (–10 до 40; данные p не приведены)	Исходно 1554 (980–2465) и снижено на 52% (95% ДИ: 14–73)	< 0,001
	М и СО СКФ (мл/мин./1,73м ²)	Исходно 85 ± 6 и снижено 0,5 ± 0,1 мл/мин./мес. (p < 0,001)	Исходно 85 ± 5 и снижено 0,5 ± 0,1 мл/мин./мес. (p < 0,001)	НД
БРА (лозартан)	М (95% ДИ) общей протеинурии (г/сут.)	4,5 (3,5; 6,4) к 2,2 (1,2; 4,8; p < 0,05)	4,5 (3,5–6,4) к 1,4 (0,5–2,9; p < 0,05)	< 0,05
	М (95% ДИ) клиренса креатинина (мл/мин.)	80 (66, 96) к 73 (59, 89)	80 (66–96) к 72 (52–92)	НД
БРА (кандесартан)	Скорректированное среднее снижения UACR	24 (0 до 43) [исходно 5,9 (1,1)] (p = 0,05)	39 (20 до 54) [исходно 6,6 (1,1)] (p < 0,001)	НД

Примечание. ББК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина второго типа, ДИ – доверительный интервал, ИР – интерквартильный размах, М – среднее, CBA – скорость выведения альбумина, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СО – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение, UACR – отношение альбумина мочи к креатинину; НД – нет данных.

рованной терапии данного пациента. Амлодипин, как представитель класса дигидропиридиновых АК, входит в состав Экмолиза, что определяет высокую эффективность данной ФК во всех аспектах профилактики развития осложнений АГ [55].

G. Ranieri и соавт. [56] показали, что лизиноприл статистически значимо повышает уровень СКФ ($116,94 \pm 11,11$ до $127,27 \pm 18,89$ мл/мин.⁻¹; $p < 0,01$), особенно при незначительном ее исходном снижении. Представляет интерес работа P.L. Poulsen и соавт. [57]: при назначении лизиноприла пациентам с нормальным уровнем АД без сахарного диабета было обнаружено, что лизиноприл снижает уровень альбуминурии, связанный с повышенной физической нагрузкой, в сравнении с плацебо ($p = 0,04$) (табл. 1 и 2).

По снижению уровня альбуминурии лизиноприл превосходит не только плацебо, но и ряд других антигипертензивных препаратов из разных классов. О его превосходстве в плане нефропротекции над некоторыми представителями класса дигидропиридиновых АК мы уже писали выше [52–53]. F. S. Nielsen и соавт. [58], сравнивая влияние ИАПФ лизиноприла и бета-блокатора атенолола, выявили, что лизиноприл значительно лучше снижает альбуминурию, чем атенолол (на 55 и на 15 % соответственно; различия между группами статистически значимы; $p < 0,01$) (табл. 1 и 2) [58]. В сравнении с БРА, в отношении влияния на протеинурию, лизиноприл статистически значимо превосходил лозартан и кандесартан (табл. 1 и 2) [59–61].

Наряду с нефропротективным эффектом важное значение имеет и кардиопротективное действие лизиноприла. Так, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании при сравнении с гидрохлортиазидом лизиноприл продемонстрировал большее влияние на процессы фиброза миокарда [62].

Заключение

Абсолютному большинству пациентов с АГ в качестве стартовой терапии рекомендованы ФК антигипертензивных препаратов, в том числе пациентам с сочетанием АГ и ХБП. Для достижения целевых значений АД у данной категории больных в качестве препаратов первой линии рекомендуется использование ИАПФ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии. Доказана и польза АК, особенно в комбинации с блокатором РААС.

Учитывая вышеуказанное, ФК амлодипина с лизиноприлом является комбинацией первого выбора для лечения больных с АГ и ХБП. Лизиноприл как эффективный антигипертензивный препарат с высокими нефро- и кардиопротективными свойствами отвечает всем требованиям к антигипертензивному препарату у пациентов с АГ и ХБП как без сахарного диабета, так и при его наличии, и имеет преимущества по сравнению с другими представителями блокаторов РААС. Назначение данной ФК на старте лечения широкому кругу больных АГ позволит обеспечить надежный контроль АД, защиту органов-мишеней и, следовательно, снижение сердечно-сосудистого риска и темпов прогрессирования ХБП.

Список литературы

1. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6p): 4–11. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>. [Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Duplyakov D. V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of EC-VD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (6): 4–11. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>].
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. [doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14](http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14). [Boytsov S. A., Balanova Y. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from eccc. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>].
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365: 217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009; 119: 243–250. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5198-2_20.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei AA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002017.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации по артериальной гипертензии 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское Кардиологическое общество. https://scardio.ru/Content/Guidelines/Clinic_Rek_AG_2020.pdf. [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations for Arterial Hypertension 2020. Ministry Of Health Of The Russian Federation. Russian Cardiological Society. https://scardio.ru/Content/Guidelines/Clinic_Rek_AG_2020.pdf].
7. Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010; 31: 883–891. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0139-2>.
8. Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens. 2012; 30: 1928–1936. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2_8.
9. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens. 2012; 30: 1056–1064. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283525715>.
10. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). J Am Soc Nephrol. 2002; 13 (5): 1338–1349. DOI: 10.1097/01.asn.0000013291.78621.26.
11. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ et al. CKD and cardiovascular disease in screened highrisk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Am J Kidney Dis. 2008; 51 (2): 38–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd10.110339>.
12. Sarafidis PA, Li S, Chen SC. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney diseases. Am J Med. 2008; 121: 332–340. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.11.025.
13. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int. 2010; 77: 194–200. DOI: 10.1038/ki.2009.439.
14. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (12): 107–118. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>. [Podzolkov V. I., Bragina A. E., Ishina T. I., Bragina G. I., Vasilyeva L. V. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (12): 107–118. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>].
15. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012; 307: 1941–1951. DOI: 10.1001/jama.2012.3954.
16. Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69: 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. Am J Kid Dis. 2004; 43 (1): 16–33. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.003.
18. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002; 106: 1777–1782. DOI: 10.1161/01.cir.0000031732.78052.81.
19. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2004; 17: 986–993. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010.



Экламиз

амлодипин + лизиноприл

**Комплексный подход
для достижения цели**

Дозировки:

5 мг + 10 мг

10 мг + 20 мг



20. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: 79–89. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001316.
21. Rein P, Boehnel C, Vonbank A, Saely CH, Beer S, Jankovic V et al. Albuminuria is associated with angiographically determined coronary atherosclerosis both in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic individuals. *European Heart Journal*. 2010; 31: 802. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.011.
22. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Lars L, Dahlöf B, Devereux B, Kjeldsen S et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 901–906. DOI: 10.1097/01.jhm.0000217862.50735.dc.
23. Klausen K, Scharling H, Jensen J. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *Intern. Med*. 2006; 260 (3): 231–237. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01679.x.
24. Сорокин Е. В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? *Русский медицинский журнал*. [Дата обращения 06.07.2020]. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Serdechnosodistnye_zabolevaniya_mikroalbyminuriya_i_statiny_oghidatsiya_li_novyy_proyiv/#ixzz6RjQYJPGI. [Sorokin E. V. Cardiovascular diseases, microalbuminuria and statins: is a new breakthrough expected? *Russian medical journal*. [cited 2020 Jun 07] https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Serdechnosodistnye_zabolevaniya_mikroalbyminuriya_i_statiny_oghidatsiya_li_novyy_proyiv/#ixzz6RjQYJPGI].
25. Klausen K, Johnsen KB, Rasmussen F, Jensen G, Clausen P, Scharling H et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with an increased risk of coronary heart disease and death independent of renal function, hypertension, and diabetes. *Am Heart Association*. 2004; 110: 32–35. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133312.96477.48.
26. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2459–64. DOI: 10.1001/archinte.164.22.2459.
27. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 12: 218–225. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328133246c.
28. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2213–2222. DOI: 10.1001/archinte.164.22.2459.
29. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens*. 2004; 23: 1635–1639. DOI: 10.1093/ndt/gfk025.
30. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 172–180. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00005.
31. Matsushita K, Woodward M, Mahmoodi BK, Emberson JR. Comparison of risk prediction using the CKDEPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012; 307 (18): 1941–51. DOI: 10.1001/jama.2012.3954.
32. Rosenberg WM, Gray JA, Brian HR, Scott RW. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312 (7023): 71–72. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
33. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 03.04.2017). [Federal law «On the basics of health protection of citizens in the Russian Federation» (dated 21.11.2011 No. 323-FZ (ed. from 03.04.2017)). <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>].
34. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, deJong PE et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 244–52. DOI: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.
35. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 588–597. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.065.
36. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007; 369: 1208–1219. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
37. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Metaanalysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 30–48. DOI: 10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190.
38. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364: 907–917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.
39. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chirchicu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens*. 2011; 29: 207–216. DOI: 10.1056/NEJMoA1042167.
40. Драпкина О. М., Елиашевич С. О. Оптимальные союзники в стратегии контроля уровня артериального давления. *Кардиология*. 2015; 55 (3): 106–147. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.3.106-114>. [Drapkina O. M., Eliashevich S. O. Optimal allies in the strategy of blood pressure control. *J Cardiology*. 2015; 55 (3): 106–147. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.3.106-114>].
41. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375 (9721): 1173–1181. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)62100-0.
42. Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F, Maura Ravera, Denise Parodi, Elena Ratto et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron*. 2002; 90 (2): 169–173. DOI: 10.1159/000049038.
43. Holdaas H, Hartmann A, Lien MG, Nilsen L. Contrasting effects of lisinopril and nifedipine on albuminuria and tubular transport functions in insulin dependent diabetics with nephropathy. *J Intern Med*. 1991; 229 (2): 163–170. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00325.x.
44. O'Donnell MJ, Rowe BR, Lawson N, Horton A, Gyde OH, Barnett AH. Comparison of the effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist in hypertensive, macroproteinuric diabetic patients: a randomized double-blind study. *J Hum Hypertens*. 1993; 7 (4): 333–339. DOI: 10.1007/978-1-4757-6749-0_36.
45. Шестакова М. В., Викулова О. К. Клиническая эффективность лизиноприла при диабетической нефропатии. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (28): 1952–1955. [Shestakova M. V., Vikulova O. K. Lisinopril for Diabetic Nephropathy. *Russian medical journal*. 2005; 13 (28): 1952–1955].
46. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 1996; 10 (3): 133–135. DOI: 10.1136/bmj.294.6585.1443.
47. Chaturvedi N, Stevenson J, Fuller JH, Rottiers R, Ferriss B. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997; 349: 1787–1792.
48. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1682–1683. DOI: 10.1056/NEJM19961283352212.
49. Chaturvedi N, Stevenson J, Fuller JH, Rottiers R, Ferriss B. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997; 349: 1787–1792.
50. Sadat-Ebrahimi SR, Parnianfar N, Vahed N, Babaei H, Ghojzadeh M, Tang S, Azarpazhooh Amir. An evidence-based systematic review of the off-label uses of Lisinopril. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84: 2502–2521. DOI: 10.1111/bcp.13705.
51. Janssen JM, Gans RO, Van Der Meulen J, Pijpers R, Ter Wee PM. Comparison between the effects of amlodipine and lisinopril on proteinuria in nondiabetic renal failure: a double-blind, randomized prospective study. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 1074–1079.
52. Rossing P, Tarnow L, Boelskifte S, Jensen BR, Nielsen FS, Parving HH. Differences between Nisoldipine and Lisinopril on glomerular filtration rates and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes*. 1997; 46: 481–487. DOI: 10.2337/diab.46.3.481.
53. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Longterm renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1725–1730. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.12.1723>.
54. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusano F et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care*. 1998; 21: 104–110. DOI: 10.2337/diacare.21.1.104.
55. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (3): 72–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-3-72-77>. [Astashkin E. I., Glezer M. G. Mechanisms of combined action of ACE inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12 (3): 72–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-3-72-77>].
56. Ranieri G, Andriani A, Lamontanara G, Cesaris RD. Effects of lisinopril and amlodipine on microalbuminuria and renal function in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56: 323–330. DOI: 10.1038/clpt.1994.143.
57. Poulsen PL, Ebbelhøj E, Mogensen CE. Lisinopril reduces albuminuria during exercise in low grade microalbuminuric type 1 diabetic patients: a double blind randomized study. *J Intern Med*. 2001; 249: 433–440. DOI: 10.2337/diab.43.10.1248.
58. Nielsen FS, Rossing P, Gall M-A, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of Lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1997; 46: 1182–1188. DOI: 10.2337/diab.46.7.1182.
59. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000; 321: 1440–1444. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1440>.
60. Laverman GD, Navis G, Henning RH, De Jong PE, De Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int*. 2002; 62: 1020–1025. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.29262>.
61. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusano F, et al. An evidence-based systematic review of the off-label uses of lisinopril. *Pharmacology Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 2502–21. DOI: 10.1111/bcp.13705.
62. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000; 102: 1388–1393. DOI: 10.1161/01.cir.102.12.1388.

Для цитирования. Эбзеева Е. Ю., Остроумова О. Д., Дольдо Н. М., Павлеева Е. Е. Выбор фиксированной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией: фокус на антигипертензивные и нефропротективные свойства фиксированной комбинации лизиноприла и аmlодипина (клинический пример). *Медицинский алфавит*. 2020; (21): 19–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-19-28>.

For citation: Ebzeeva E. Yu., Ostroumova O. D., Doldo N. M., Pavleeva E. E. Fixed combination in patients with arterial hypertension: focus on antihypertensive and nephroprotective properties of fixed combination of lisinopril and amlodipine [clinical example]. *Medical alphabet*. 2020; (21): 19–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-19-28>.



Валидация измерения артериального давления комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» осциллометрическим и аускультативными методами для использования среди взрослого населения (согласно международному протоколу Европейского общества гипертензии для валидации устройств измерения артериального давления у взрослых)

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

И. В. Макарова, ассистент¹

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры¹

Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент¹

О. Н. Андреева, к.м.н., доцент¹

В. Ю. Пивоваров, к.м.н., доцент¹

В. П. Грибанов, зав. ОРИТ № 7²

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

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

Validation of blood pressure measurement with Medicom-Combi blood pressure monitor using oscillometric and auscultatory methods for use among adults (according to International Protocol of European Society of Hypertension for validation of blood pressure measuring devices in adults)

Yu. N. Fedulaev I. V. Makarova, N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, O. N. Andreeva, V. Yu. Pivovarov, V. P. Gribov

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

Резюме

Цель. Оценить точность измерения артериального давления (АД) комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби», предназначенным для мониторингирования АД осциллометрическим и аускультативными методами, среди взрослого населения согласно международному протоколу Европейского общества гипертензии для валидации устройств измерения артериального давления у взрослых (ESH-2001). **Материалы и методы.** Набор пациентов проводился на основании критериев, рекомендованных протоколом ESH-2001. Всего было получено 99 пар тестовых и контрольных измерений артериального давления (по три пары измерений для каждого из 33 испытуемых). Измерения проводились последовательно на одной и той же руке. Для окружности руки, составлявшей 24–32 см и 32–42 см, были использованы две манжеты тестируемого комплекса (взрослая малая и взрослая большая соответственно). **Результаты.** При тестировании комплекса было получено 66, 93 и 99 измерений в пределах 5, 10 и 15 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 66, 89 и 95 измерений для диастолического артериального давления (ДАД) соответственно при использовании осциллометрического метода, а также 71, 93 и 97 измерений для САД и 71, 84 и 93 измерения для ДАД соответственно при использовании аускультативного метода. Среднее $\pm$ SD различий между тестовыми и контрольными измерениями составило $1,8 \pm 5,4$ / $1,6 \pm 6,9$ мм рт. ст. для САД / ДАД при использовании осциллометрического метода и $0,8 \pm 5,9$ / $-1,2 \pm 7,9$ мм рт. ст. для САД / ДАД при использовании аускультативного метода. **Заключение.** Комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби», предназначенный для суточного мониторирования артериального давления, соответствует требованиям, заявленным в международном протоколе ESH-2001 (класс «Прошел») для взрослого населения, и рекомендован для использования в клинической практике.

Ключевые слова: СМАД, измерение артериального давления, осциллометрический метод, аускультативный метод, точность измерений.

Summary

Purpose. To evaluate the accuracy of measuring blood pressure (BP) by the ECG and Medicom-Combi daily blood pressure monitoring system, designed to monitor blood pressure with oscillometric and auscultatory methods, among adults in accordance with the European Hypertension Society's International Protocol for validation of adult blood pressure measuring instruments (ESH-2001). **Materials and methods.** Patients were recruited based on criteria recommended by the ESH-2001 protocol. A total of 99 pairs of test and control measurements of blood pressure were obtained (three pairs of measurements for each of 33 subjects). The measurements were carried out sequentially on the same arm. For the arm circumference of 24–32 cm and 32–42 cm, two cuffs of the test complex were used (adult small and adult large, respectively). **Results.** When testing the complex, 66, 93, and 99 measurements were obtained within 5, 10, and 15 mmHg for systolic blood pressure (SBP) and 66, 89 and 95 measurements for diastolic blood pressure (DBP), respectively, using the oscillometric method, as well as 71, 93 and 97 measurements for SBP and 71, 84 and 93 measurements for DBP, respectively, when using the auscultatory method. The mean $\pm$ SD of the differences between the test and control measurements were $1,8 \pm 5,4$ / $1,6 \pm 6,9$ mmHg for SBP / DBP using the oscillometric method and $0,8 \pm 5,9$ / $-1,2 \pm 7,9$ mmHg for SBP / DBP using the auscultatory method. **Conclusion.** The complex of daily monitoring of ECG and blood pressure Medicom-Combi, designed for daily monitoring of blood pressure, meets the requirements stated in the international protocol ESH-2001 (class 'Passed') for adults and is recommended for use in clinical practice.

Key words: 24-hour BPM, measurement of blood pressure, oscillometric method, auscultatory method, measurement accuracy.

Таблица 1
Информация о тестируемом комплексе

Наименование	Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби»
Производитель	ООО «Медиком», г. Москва, Россия
Тип манжеты	Плечевая
Метод измерения АД	Осциллометрический, аускультативный
Размер манжеты	Взрослая малая (24–32 см), взрослая большая (32–42 см)

Таблица 2
Основные характеристики пациентов (n = 33).

Параметр	Среднее $\pm$ SD	Диапазон
Возраст (годы)	45,8 $\pm$ 16,8	25–82
Пол (мужской, женский)	15 мужчин, 18 женщин	
Окружность руки (см)	28,6 $\pm$ 3,7	24–40
Исходное САД (мм рт. ст.)	127,1 $\pm$ 26,0	96–212
Исходное ДАД (мм рт. ст.)	81,8 $\pm$ 11,5	69–120

Введение

В действующих европейских рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ESC/ESH 2018 года особое внимание уделяется суточному амбулаторному мониторингованию АД (СМАД) – методу, обладающему высокой диагностической и прогностической значимостью. Среднесуточное АД более тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых причин, является важным предиктором поражения органов-мишеней. СМАД позволяет получить большой объем данных по динамике артериального давления (АД) в привычных для пациентов условиях [1]. Вышесказанное

Таблица 3
Распределение значений экспертных измерений АД

САД, мм рт. ст. (количество пациентов)	Низкое		Среднее		Высокое
	< 90 (0)	90–129 (18)	130–160 (11)	161–180 (2)	> 180 (2)
ДАД, мм рт. ст. (количество пациентов)	Низкое		Среднее		Высокое
	< 40 (0)	40–79 (2)	80–100 (28)	101–130 (2)	> 130 (1)

Таблица 4
Результаты валидации осциллометрического метода измерения

Часть 1	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.	Класс 1	Среднее (мм рт. ст.)	SD (мм рт. ст.)
Критерии прохождения						
По двум измерениям	73	87	96			
По всем измерениям	65	81	93			
Результат						
САД	66	93	99	Прошел	1,8	5,4
ДАД	66	89	95	Прошел	1,6	6,9
Часть 2	$2/3 \leq 5$ мм рт. ст.	$0/3 \leq 5$ мм рт. ст.		Класс 2		Класс 3
Критерии прохождения	≥ 24	≤ 3				
Результат						
САД	28	2		Прошел		Прошел
ДАД	25	2		Прошел		Прошел
Часть 3				Результат: «прошел»		

Таблица 5
Результаты валидации аускультативного метода измерения

Часть 1	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.	Класс 1	Среднее (мм рт. ст.)	SD (мм рт. ст.)
Критерии прохождения						
По двум измерениям	73	87	96			
По всем измерениям	65	81	93			
Результат						
САД	71	93	97	Прошел	0,8	5,9
ДАД	71	84	93	Прошел	–1,2	7,9
Часть 2	$2/3 \leq 5$ мм рт. ст.	$0/3 \leq 5$ мм рт. ст.		Класс 2		Класс 3
Критерии прохождения	≥ 24	≤ 3				
Результат						
САД	26	3		Прошел		Прошел
ДАД	25	3		Прошел		Прошел
Часть 3				Результат: «прошел»		

диктует необходимость совершенствования технических средств, предназначенных для проведения СМАД.

Целью исследования является оценка точности измерения АД комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» (далее комплекс) согласно международному протоколу ESH-2001 [2] и его пересмотренной версии 2010 года [3] среди взрослого населения. Комплекс предназначен для СМАД двумя методами: осциллометрическим и аускультативным (по тонам Короткова).

Материалы и методы

Полная информация о тестируемом комплексе представлена в табл. 1.

Комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» предназначен для СМАД в автоматическом режиме осциллометрическим и аускультативным методами на плече. В комплекте с комплексом представлены манжеты следующих размеров: взрослая малая (24–32 см) и взрослая большая (32–42 см). Для проведения испытаний производителем были предоставлены два идентичных комплекса с комплектом манжет (комплексы являются стандартными для данного исполнения). В дальнейшем один из комплексов случайным образом был отобран для включения в протокол исследования.

Участники исследования

В соответствии с международным протоколом ESH-2001 в клинические испытания на взрослых пациентах должны быть включены не менее 10 женщин и не менее 10 мужчин старше 25 лет. Исследование проводилось среди пациентов, наблюдавшихся на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова (ГКБ № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы) и среди практически здоровых добровольцев. В исследование не включались лица с нарушениями ритма сердца.

Исследователи

Испытания проводились с участием одного наблюдателя и двух исследователей (врачей, имеющих

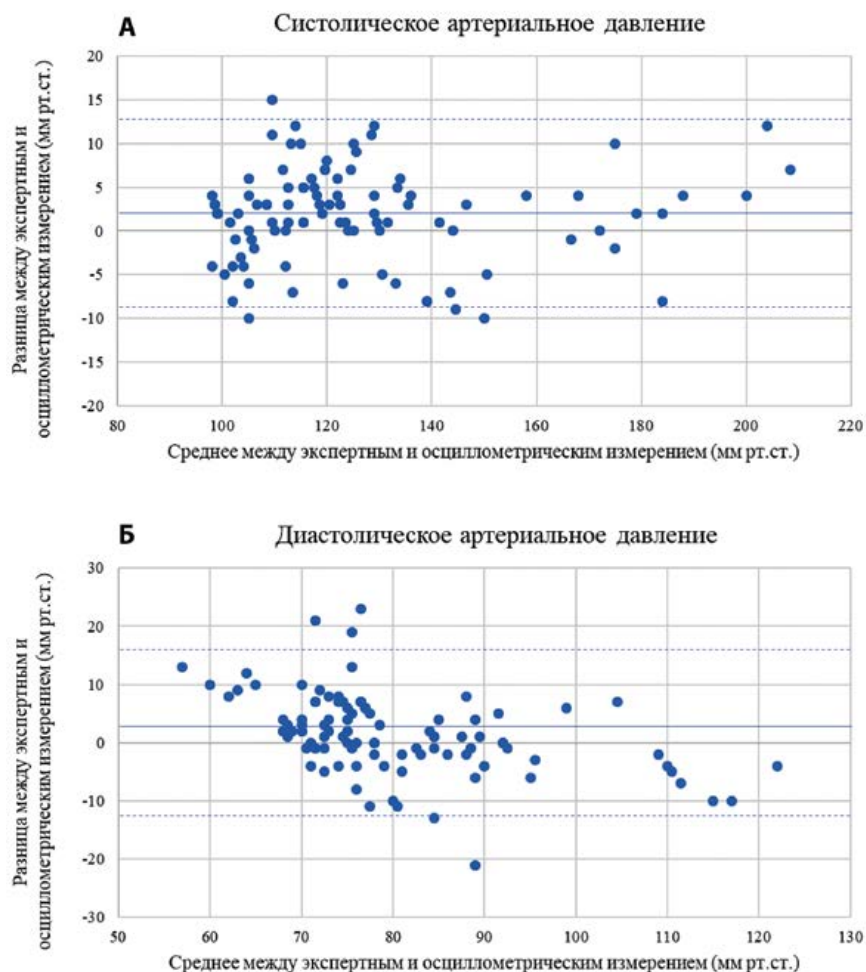


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния Блэнда-Альмана для сравнения результатов экспертной оценки и осциллометрического метода измерения САД (а) и ДАД (б). Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – $2 \times \text{СКО}$ (среднеквадратичное отклонение).

опыт измерения АД). До начала испытаний были проведены предварительные измерения АД, продемонстрировавшие сопоставимые между исследователями результаты.

Контрольные измерения

В испытаниях были задействованы два ртутных сфигмоманометра, соединенных при помощи Y-образной трубки, что позволило проводить одновременные измерения АД двумя исследователями. Исследователи определяли уровень АД при помощи учебного стетоскопа (Riester, Германия) по первой и пятой фазам тонов Короткова и двух манжеток. Ртутные сфигмоманометры были откалиброваны до начала клинических испытаний.

Протокол испытаний

В ходе исследования осуществлялись последовательные измерения

АД на одной руке. Для каждого пациента было выполнено по три экспертных измерения, каждое из которых сопровождалось тестовым измерением. Таким образом, для каждого пациента было получено по девять измерений. Тестовые измерения подразумевали под собой одновременное автоматическое определение АД осциллометрическим и аускультативным методами. Все измерения проводились на левой руке. Экспертные измерения осуществлялись исследователями, тестовые – комплексом. Исследование было слепым (врачи, проводившие измерения, не видели результаты друг друга и данные, полученные при автоматических измерениях). Наблюдатель считывал результаты, полученные при автоматических измерениях осциллометрическим и аускультативным методами, и оценивал результаты экспертных измерений.

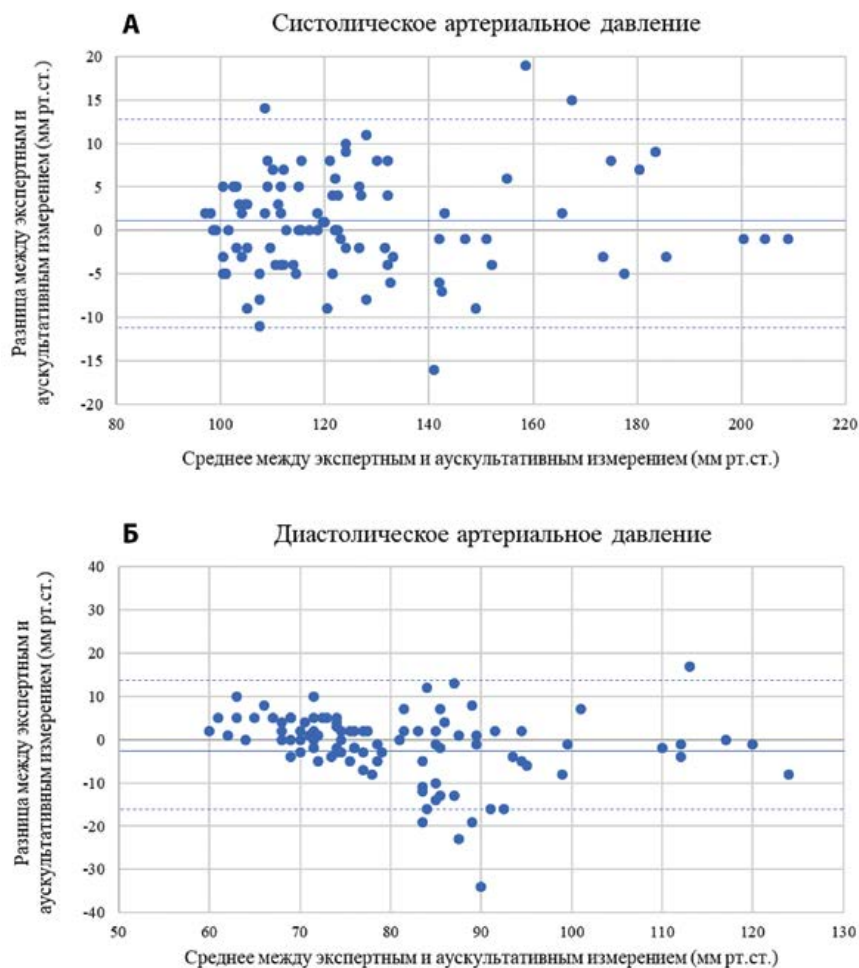


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния Блэнда-Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и аускультативного метода измерения САД (а) и ДАД (б). Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – $2 \cdot \text{СКО}$.

Результаты

В клинических испытаниях приняло участие 33 пациента, все измерения дальнейшем были включены в анализ. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

При тестировании комплекса согласно части 1 протокола ESH в пересмотре 2010 года [3] было получено 66, 93 и 99 измерений в пределах 5, 10 и 15 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 66, 89 и 95 измерений для диастолического артериального давления (ДАД) соответственно при использовании осциллометрического метода, а также 71, 93 и 97 измерений для САД и 71, 84 и 93 измерения для ДАД соответственно при использовании аускультативно-

го метода. Среднее $\pm$ SD различий между тестовыми и контрольными измерениями составило $1,8 \pm 5,4 / 1,6 \pm 6,9$ мм рт. ст. для САД / ДАД при использовании осциллометрического метода и $0,8 \pm 5,9 / -1,2 \pm 7,9$ мм рт. ст. для САД / ДАД при использовании аускультативного метода.

Согласно части 2 протокола ESH в пересмотре 2010 года [3] у 28 и 25 из 33 пациентов по крайней мере две из трех разниц между экспертным и тестовым измерением САД и ДАД соответственно находились в пределах 5 мм рт. ст. при использовании осциллометрического метода. У 26 и 25 из 33 пациентов по крайней мере две из трех разниц между экспертным и тестовым измерением САД и ДАД

соответственно находились в пределах 5 мм рт. ст. при использовании аускультативного метода. Двое из 33 пациентов имели разницу между экспертным и тестовым измерением САД и ДАД более 5 мм рт. ст. при использовании осциллометрического метода и 3 из 33 пациентов – при использовании аускультативного метода.

Результаты клинических испытаний отображены в табл. 3–5. Комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» успешно прошел испытания по протоколу валидации ESH-2001 для САД / ДАД с применением осциллометрического и аускультативного методов. На рис. 1–2 представлены диаграммы рассеяния Блэнда-Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и тестовых измерений с использованием осциллометрического и аускультативного методов измерения АД.

Заключение

Клинические испытания показали, что комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби», предназначенный для СМАД осциллометрическим и аускультативными методами, соответствует требованиям к точности, заявленным в международном протоколе ESH-2001 (класс «Прошел») для взрослого населения, и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Список литературы

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European heart journal*. – 2018. – Т. 39. – N 33. – С. 3021–3104.
2. O'Brien E., Pickering T., Asmar R. et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults // *Blood pressure monitoring*. – 2002. – Т. 7. – N 1. – С. 3–17.
3. O'Brien E., Atkins N., Stergiou G., et al.; on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults // *Blood pressure monitoring*. – 2010. – Т. 15. – N 1. – С. 23–38.

Для цитирования. Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Орлова Н.В., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю., Грибанов В.П. Валидация измерения артериального давления комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» осциллометрическим и аускультативными методами для использования среди взрослого населения (согласно международному протоколу Европейского общества гипертонии для валидации устройств измерения артериального давления у взрослых). Медицинский алфавит. 2020; (21): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-29-32>.

For citation: Fedulaev Yu. N., Makarova I. V., Orlova N. V., Pinchuk T. V., Andreeva O. N., Pivovarov V. Yu., Gribanov V. P. Validation of blood pressure measurement with Medicom-Combi blood pressure monitor using oscillometric and auscultatory methods for use among adults (according to International Protocol of European Society of Hypertension for validation of blood pressure measuring devices in adults). Medical alphabet. 2020; (21): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-29-32>.

Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса АнвиМакс

О. А. Громова, д.м.н., проф., в.н.с.¹, научный руководитель²

И. Ю. Торшин, к.х.н., с.н.с.^{1,2}

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

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Combined therapy for treatment of acute respiratory viral infections: analysis of combined complex AnviMax

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Big Data Storage and Analysis Centre of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Ежегодные подъемы заболеваемости гриппом, ОРВИ и пандемия COVID-19 указывают на необходимость проведения комплексных программ по поддержке врожденного противовирусного иммунитета. Для повышения эффективности терапии вирусных респираторных инфекций важны ослабление эффектов так называемого цитокинового шторма и усиленная компенсация имеющихся у пациента коморбидных патологий. Повышение обеспеченности цинком, витамином С и рутозидом может улучшать резистентность организма человека к вирусной инфекции. Кроме микронутриентов, для снижения активности аллергического воспаления можно использовать блокаторы H1-гистаминовых рецепторов второго поколения (лоратадин и др.) и глюконат кальция. Для снижения температуры важно включать в терапию парацетамол.

Ключевые слова: грипп, коронавирусы, рутозид, витамин С, лоратадин, парацетамол, римантадин, интерфероны первой группы, АнвиМакс.

Summary

The annual increase in the incidence of influenza, SARS, and the COVID-19 pandemic indicate the need for comprehensive programs to support congenital antiviral immunity. To increase the effectiveness of the treatment of viral respiratory infections, it is important to attenuate the effects of the so-called cytokine storm and enhanced compensation of the patient's comorbid pathologies. Increasing the availability of zinc, vitamin C and rutoside can improve the body's resistance to viral infections. In addition to micronutrients, to reduce the activity of allergic inflammation, second-generation H1-histamine receptor blockers (loratadine, etc.) and calcium gluconate can be used. To lower the temperature, it is important to include paracetamol in therapy.

Key words: influenza, coronaviruses, rutoside, vitamin C, loratadine, paracetamol, rimantadine, interferons of the first group, AnviMax.

Введение

Грипп и инфекция COVID-19 (МКБ-10 U07.1), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (код генома NC_045512.2 по NCBI) очень опасны осложнениями в виде вирусной пневмонии, последующего формирования хронической пневмонии с фиброзом легких и кардиогенных последствий. Коронавирус характеризуется еще большей контагиозностью (в два раза выше, чем грипп) и большей частотой осложнений, включая тяжелую пневмонию и острую дыхательную недостаточность. Отсутствие вирусоспецифической терапии, особенно в случае тяжелых форм течения инфекции (15 % случаев), также связано с повышением риска летального исхода. Пациенты, переболевшие гриппом, не имеют иммунитета против COVID-19, и болеют тяжело. Более того, после перенесенного COVID-19 очень опасно заболеть гриппом. Реабилитация после пневмонии, вы-

званной вирусом SARS-CoV-1, -2, идет медленно, и, по прогнозу аналитиков, изучивших последствия атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-1 в период эпидемии 2008 года, может длиться около года.

В настоящее время пандемия COVID-19 активно исследуется: к концу апреля 2020 года опубликовано почти 3800 публикаций по COVID-19. В связи с COVID-19 часто вспоминается пандемия так называемой инфлюэнцы 1918–1920 годов, вызванной вирусом гриппа. По разным данным, пандемия инфлюэнцы вызвала смертность почти 2 % населения планеты [1]. В подавляющем большинстве случаев та пандемия вспоминается не с целью извлечения важных уроков, а ради эмоционального давления на читателя. Практически полное отсутствие адекватной аналитики по данному вопросу связано не только со склонностью тех или иных авторов к эмоциональным манипуляциям,

но и с глубокими пробелами в клинической медицине и, в частности, с недостаточно глубоким непониманием концепции *коморбидности патологий*.

Коморбидность, то есть совместная встречаемость нескольких различных патологий (как правило, хронических), устанавливается на основании анализа таблиц данных индивидуальных пациентов в рамках крупномасштабных клинко-эпидемиологических исследований (см. примеры в работах [2–4]). К сожалению, такого рода таблицы практически недоступны в случае пандемии начала XX века, произошедшей в эпоху, весьма далекую от цифровизации и больших данных. Тем не менее отдельные факты указывают на то, что пандемия начала XX века протекала на фоне тяжелых микронутриентных дефицитов.

Так, преобладание цинги в начале XX века является указанием на популяционный *дефицит витамина С*. Напомним, что клинические прояв-

ления при цинге (ломкость и кровоточивость сосудов, результат сочетанного дефицита витаминов С и Р (флавоноид полифенол *рутозид* и производное рутозида – кверцетин). Поэтому в противощитовые комплексы стали включать комбинацию витаминов С и Р. Следует подчеркнуть, что дефицит витамина С часто встречается у пожилых пациентов. Общеизвестные факты о высокой популяционной распространенности рахита и туберкулеза в начале XX века указывают на глубокий дефицит витамина D [5] в широких слоях населения. Имеются косвенные указания на то, что солнечное УФО-Б-излучение и соответственно повышенная обеспеченность витамином D способствовали снижению смертности от пандемии 1918–1919 годов в США. В работе [6] был проведен анализ соответствующих данных статистики для 12 городов США. Установлены корреляции между суммарной дозой УФО-Б, снижением смертности от гриппа ($r = -0,720$; $p = 0,009$) и пневмонии как осложнения гриппа ($r = -0,770$; $p = 0,005$) в летнее и в зимнее время.

Исследования взаимосвязей между коморбидными состояниями и нутриентными дефицитами проводятся длительное время. Российские исследования, проведенные за последние 10 лет, показали, что, например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД2) и другие сердечно-сосудистые состояния, а также заболевания, протекающие на фоне повышенного уровня хронического воспаления [7]. Крупномасштабные исследования показали, что ситуация с обеспеченностью населения различных стран витаминами и микроэлементами крайне неблагоприятная. Даже в здоровых группах (например, женщины репродуктивного возраста) всеми витаминами и эссенциальными микронутриентами обеспечены всего 5% обследованных [8]. В результате этих исследований были выявлены множественные ассоциации между микронутриентными дефицитами и так называемыми болезнями цивилизации (АГ, СД2 и др., всего более 40 диагнозов по МКБ-10).

Крайне интересно отметить, что

ситуация с реальной обеспеченностью микронутриентами населения практически одинакова и в странах более обеспеченной Западной Европы, и в России [2, 3, 8]. Данные литературы по отдельным микронутриентам показывают схожую неблагоприятную картину в США, Китае и Индии (см. примеры в монографиях [5, 9, 10]). Поэтому заявления вроде «витамины не нужны, а нужны солнце, воздух и вода», «витамины обогащают только их производителей» и т.п. являются лженаучными информационными фейками и, возможно, платной провокацией [11].

В случае COVID-19 было показано, что оценка нутрициального статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармакотерапии (многие из которых, вообще говоря, отличаются высокой токсичностью). В частности, китайские коллеги рекомендуют дотации витаминов А, С, D, Е, витаминов группы В, цинка, селена, железа и омега-3 ПНЖК [12] в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии [12]. Адекватная обеспеченность этими и другими микронутриентами может также снижать инфицирования [13].

Целью работы была экспертная оценка компонентов комплексного препарата АнвиМакс – рутозида, витамина С, парацетамола, лоратадина, глюконата кальция и римантадина – на предмет синергичности компонентов при использовании у пациентов с начальными проявлениями респираторно-вирусной инфекции, в том числе гриппа и коронавирусной инфекции.

Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19

Анализ литературы показал, что для вируса SARS-CoV-2, приведшего к пандемии COVID-19, характерна более высокая контагиозность по сравнению с гриппом (в 2,0 раза) и более высокая смертность (в 1,5 раза). В клиническом течении COVID-19 преобладает быстрое развитие воспаления и формирование цитокинового шторма, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

Формирование так называемого цитокинового шторма является характерной особенностью COVID-19, приводящей к стремительному и тяжелому течению заболевания, в том числе к необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Поэтому тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает темп и тяжесть течения COVID-19, а также риск летального исхода. Наличие в организме пациента хронического воспаления (сопровождающего гломерулонефрит, холестаз, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, бронхиальную астму, хронические обструктивные заболевания легких и др.) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, CCL2, ИЛ-6, интерферона-гамма, усиливает адгезию и активацию лейкоцитов, приводит к распаду гранул тучных клеток. Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR, NF- κ B и метаболизмом простагландинов. При нарушении регуляции этих каскадов происходит лавинообразное нарастание описанных выше процессов, в результате чего и формируется цитокиновый шторм. Дисрегуляция этих сигнальных каскадов более выражена при дефицитах цинка, витамина А и других ретиноидов, полифенольных нутрицевтиков.

Стратегически важной в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий, многие из которых связаны с хроническим воспалением. Кроме очевидной симптоматики вирусной пневмонии (J12.9. Вирусная пневмония, сухой кашель, одышка, нарушения обоняния; J96.0. Острая респираторная недостаточность), более тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с кардиомиопатиями, ожирением, наличием диагнозов I10. Эссенциальная гипертензия, I51.9. Болезнь сердца неуточненная, сахарный диабет (E10–E14 по МКБ-10) и неврологической симптоматики (гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень). Эти патологии взаимосвязаны с хроническим воспалением, метаболизмом интерферона-гамма, катаболизмом гомоцистеина и др.

Далее последовательно рассматриваются особенности клинического течения COVID-19 (в том числе взаимосвязи COVID-19 и хронических коморбидных патологий, молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и цитокиновый шторм, молекулярная биология вируса SARS-CoV-2, проводится анализ потенциальной эффективности применения рутозида, витамина С при гриппе и SARS, оцениваются перспективы в фармакотерапии в начальном периоде гриппа, COVID-19 и других респираторно-вирусных инфекций, комбинирования противовирусного препарата римантадина с антигистаминным блокатором лоратадином, парацетамолем и микронутриентами.

Особенности клинического течения COVID-19

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуются более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [14]. Типичными симптомами COVID-19 являются субфебрилитет (температура более 37,5 °C отмечена у 88,7% пациентов), кашель (67,8%), одышка (18,7%), миалгия или артралгия (14,9% случаев), головная боль (13,1%); возможны симптомы гастроэнтерита, включающие диарею, тошноту и рвоту. В отличие от сезонного гриппа, гораздо реже встречаются боль в горле (13,9%) и заложенность носа (4,8%) [15]. SARS-CoV-2 также характеризуется высокой тропностью к нейронам ствола головного мозга, в котором расположен дыхательный центр [16].

Типичными осложнениями COVID-19 являются: острый респираторный дистресс-синдром (17–29%), острая дыхательная недостаточность (8%), острая почечная недостаточность (7%), аритмии (7–12%), сепсис (6–8% случаев). У 71% погибших от COVID-19 установлено диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [16].

Рентгенографическая картина изменений в легких при COVID-19 характеризуется двусторонними помутнениями по типу «матовое стек-

ло» с распределением в нижних долях обоих легких и в средней доле правого легкого, а также утолщениями перегородки, плевры и субплеврального пространства, признаками бронхоэктазии [17, 18]. Наличие характерных для COVID-19 нарушений структуры тканей легких и тяжелого течения инфекции ассоциируется со сниженной оксигенацией крови ($P < 0,001$), более частой встречаемостью кашля, субфебрилитета, головной боли, более высокими уровнями общего билирубина, креатинкиназы, ЛДГ, СРБ ($P < 0,05$) [19], а также с наличием коморбидных патологий (у 28,8% обследованных).

Анализ 72314 случаев заболеваний в Центре по контролю и предотвращению заболеваний КНР показал, что в 87% случаев заболевшие COVID-19 были в возрасте от 30 до 79 лет, и только 2% – дети и подростки [20] (данные на 11.02.2020). В США более 30% пациентов – пожилые люди старше 65 лет, и именно эта подгруппа пациентов формирует 80% летальных исходов [21]. По российским данным, 50% пациентов с COVID-19 младше 40 лет (сайт МЗ РФ [22]).

Очень важно заметить, что инфекция COVID-19 ассоциирована не только с нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией других систем и органов. Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [23], которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и наличием симптоматики со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) [24].

Пациенты с COVID-19 характеризуются прокоагуляционным профилем крови. Нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 [25]. Повышенные уровни плазмينا соответствуют усилению фибринолиза и повышению уровней D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [26]. Заметим, что повышенные уровни плазмينا и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, так как плазмин человека может «разрезать» соответствующий

сайт S-белка вируса SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [26]. В исследовании, проведенном в госпитале Уханьского университета (Китай), было показано, что уровни D-димера и продуктов деградации фибрина были тем выше, чем тяжелее было течение инфекции [27]. Очевидно, что если до инфицирования COVID-19 у пациента уже сформировался прокоагуляционный профиль, то он будет существенно утяжелять течение инфекции.

Вследствие дисфункции легких у большого числа пациентов с COVID-19 падает оксигенация крови. Анализ данных пациентов с COVID-19 из Уханя (Китай) ($n = 69$) показал, что у пациентов с большим числом коморбидных состояний, более высокими уровнями ИЛ-6, ЛДГ, СРБ значения насыщенности крови кислородом (SpO_2) не достигали 90%. Сниженная оксигенация крови также была ассоциирована с более высокой смертностью [28]. С риском смертности также были ассоциированы более высокий ИМТ (88% ИМТ > 25 кг/м²) и лактат-ацидоз крови ($P < 0,001$) [29].

Взаимосвязь течения COVID-19 с коморбидными патологиями

В предыдущих разделах были упомянуты взаимосвязи COVID-19 с нарушениями коагуляции крови, функции печени, оксигенации крови и стремительным развитием воспалительных реакций. Эти взаимосвязи особенно выражены при наличии у пациента нескольких коморбидных патологий, которые повышают риск быстрой прогрессии, тяжелого течения и летального исхода при инфекции COVID-19. Факторы риска смертности от COVID-19 включают наличие АГ, СД2, ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных патологий [30]. Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД2 чаще формируются критические состояния, требующие вмешательства реаниматологов [31].

Очевидно, что именно наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов. Например, в многоцентровом

китайском исследовании ($n = 280$) доля пациентов старше 65 лет достоверно выше среди тяжелых случаев (59%), чем у пациентов с легким течением инфекции (10,2%; $P < 0,05$). У 85,5% пациентов с тяжелым течением COVID-19 диагнозы СД2 или ИБС встречались в 7–10 раз чаще ($P = 0,042$) [32].

Анализ когорты пациентов ($n = 1590$) из 575 госпиталей КНР с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 показал, что 25,1% пациентов имели по крайней мере одну коморбидную патологию: гипертонию (16,9%) или СД2 (8,2%). Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, ОР = 2,68; 95% ДИ: 1,42–5,03), СД2 (ОР = 1,59; 95% ДИ: 1,03–2,45), АГ (ОР = 1,58; 95% ДИ: 1,07–2,32) и опухолевые заболевания (ОР = 3,50; 95% ДИ: 1,60–7,64). Риск при наличии одного коморбидного состояния повышался в 1,8 раза (ОР = 1,79; 95% ДИ: 1,16–2,77), при наличии двух и более – в 2,6 раза (ОР = 2,59; 95% ДИ: 1,61–4,17) [33].

Метаанализ восьми клинических исследований пациентов с COVID-19 ($n = 46248$) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД2 (8%), ИБС (5% случаев), хронические заболевания легких и бронхов. Коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19: АГ – в 2,4 раза (95% ДИ: 1,5–3,8), респираторные – в 2,5 раза (95% ДИ: 1,8–3,4), ИБС – в 3,4 раза (95% ДИ: 1,88–6,22) [34].

Молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и цитокиновый шторм

К развитию ОРВИ приводят около 200 возбудителей (вирус парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, герпесвирусы, вирусы Коксаки, коронавирусы). Острая фаза воспаления при респираторно-вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой носа и бронхов разной степени выраженности; у пациентов с аллергическим фоном происходит усиленный выброс гистамина и брадикинина из тучных клеток слизистых и из базофилов крови.

Инфекция COVID-19 отличается тем, что описанные выше процессы протекают в гораздо более острой форме, чем при обычном сезонном гриппе. Для COVID-19 характерно формирование так называемого цитокинового шторма – лавинообразного повышения уровней многочисленных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, IFN- γ и др.), которое сопровождается усилением апоптоза лимфоцитов и более тяжелым течением инфекции [35]. Такие цитокиновые штормы, по всей видимости, особенно опасны для пожилых пациентов и являются причиной повреждений легких типа «матовое стекло» [17].

С точки зрения динамики, цитокиновый шторм при COVID-19 можно сравнить с тахикардией по типу «пируэт» у пациентов с синдромом удлиненного QT. Пируэт начинается внезапно, приводит к острой недостаточности гемодинамики, а при отсутствии лечения – к летальному исходу. Причиной формирования цитокинового шторма при COVID-19 является непосредственное взаимодействие вирусных частиц с толл-подобными рецепторами с последующей активацией провоспалительного сигнального каскада NF- κ B. Активация толл-рецепторов вызывает секрецию про-интерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1 и активации на инфламмосоме с образованием активного ИЛ-1 β . ИЛ-1 β – медиатор воспаления, стимулирующий развитие фиброза легких. Ингибирование эффектов ИЛ-1 β и ИЛ-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, связанных с воспалением, в том числе при атипичной вирусной пневмонии. Противовоспалительные эффекты ИЛ-37 на провоспалительный ИЛ-1 β осуществляются посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфат киназы (AMPK) [36].

Снижение риска формирования цитокинового шторма при COVID-19 и тяжелом течении гриппа следует осуществлять противовоспалительными средствами (в частности, направленными против избыточной активации NF- κ B). Для этой цели применимы различные нутрицев-

тики. Например, витамин D способствует синтезу антимикробного пептида кателицидина и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие цитокинового шторма [6]. Цитокиновый шторм может быть частично блокирован посредством перорального применения витамина С [37]. Поскольку активность каскада NF- κ B блокируется молекулами хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата [19], то эти нутрицевтики также могут быть применимы при COVID-19.

Анализ потенциальной эффективности применения компонентов АнвиМакс

В настоящее время активно разрабатываются подходы к терапии коронавирусной инфекции COVID-19. Потенциальные лекарства против SARS-CoV-2 могут ингибировать вирусные белки – спайк-белок, белок капсида, мембранный белок, протеазу, нуклеокапсидный белок, гемоглютинин эстеразу, геликазу. Однако высокая вариабельность эпитопов этих вирусных белков, обусловленная высокой частотой ошибок при репликации вирусов [38], является существенным препятствием для разработки эффективных лекарств и вакцин против SARS-CoV-2 [39].

Известные противовирусные препараты лопинавир, ритонавир, сакинавир, используемые в терапии СПИДа, могут ингибировать протеазу SARS-CoV-2 [40]. Однако эти препараты отличаются высокой токсичностью, неприемлемой для пациентов с множественными коморбидными патологиями. Кроме того, результаты клинических исследований этих препаратов неоднозначны: например, в многоцентровом китайском исследовании лопинавир и ритонавир не дали никаких преимуществ по сравнению со стандартным уходом за пациентами [41].

Противовоспалительную терапию с применением кортикостероидов следует проводить с крайней осторожностью, особенно у пациентов с грибковой флорой. Кроме того, лечение COVID-19 кортикостероидами может парадоксальным образом

спровоцировать цитокиновый шторм, явиться причиной морфологических повреждений легких и острого респираторного дистресс-синдрома [42]. Торможение развития цитокинового шторма может осуществляться блокадой рецептора ИЛ-6 моноклональными антителами [43].

В настоящее время в различных странах, в том числе в России, ведутся клинические апробации противомаларийных препаратов хлорохина, гидроксихлорохина и др., которые показали эффективность против вируса *in vitro* [44]. Хотя применение этих препаратов может снизить время пребывания в стационаре, их использование ограничено токсичностью и необходимостью подбора индивидуальных дозировок [45].

Для снижения летальности от COVID-19 целесообразно применение противовоспалительной и антикоагулянтной терапии. Взаимосвязь тяжести течения инфекции COVID-19 с хроническим воспалением позволяет рассматривать некоторые из противоревматических лекарств как средства-кандидаты [46]. К последним относятся упоминаемые ранее ХС/ГС, которые блокируют сигнальный каскад NF- κ B. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином ассоциирована со снижением смертности от тяжелых форм COVID-19, протекающего на фоне повышенных уровней D-димера [47].

Комбинирование парацетамола, лоратадина, глюконата кальция и римантадина

Пандемия и сезонный подъем заболеваемости гриппом также связаны с гриппозным пневмонитом, с острым респираторным дистресс-синдромом и высоким риском смертности, особенно у пациентов с таким осложнением, как молниеносный миокардит. Динамика развития гриппозного пневмонита и миокардита схожи с развитием пневмонии при коронавирусной инфекции. И при тяжелом течении гриппа, и при COVID-19 могут стремительно развиваться пневмония, снижаться оксигенация крови, наблюдаться признаки цитокинового шторма. Однако в самом начале заболевания, уже в домашних условиях, пациенты

начинают прием препаратов для снижения симптоматики ОРВИ. Из жаропонижающих средств при ОРВИ лидирует применение парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, комбинированных препаратов, включающих парацетамол, антигистаминные средства и т. д.

В продромальном периоде и при первых признаках респираторно-вирусной инфекции (подъем температуры, озноб, заложенность носовых ходов и тяжесть дыхания, покашливание и т. д.) возможно использование парацетамола, антигистаминных препаратов второго поколения.

Парацетамол (N-acetyl-p-aminophenol) – наиболее часто рекомендуемый препарат у детей и взрослых при ОРВИ. Он является препаратом выбора у пациентов, которых нельзя лечить нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), у пациентов с бронхиальной астмой, страдающим непереносимостью аспирина (так называемой аспириновой астмой), язвенной болезнью, гемофилией, детей в возрасте до 12 лет, беременных и кормящих женщин. Парацетамол рекомендуется в качестве первой линии лечения боли, связанной с остеоартрозом. Механизм действия является сложным и включает эффекты как антиноцицептивных, так и периферических (COX-ингибирование) и центральных (COX, серотонинергический нисходящий нейрональный путь, L-аргинин / NO-путь, каннабиноидная система) процессов антиноцицепции и окислительно-восстановительного механизма [48].

Максимально допустимая суточная доза парацетамола ограничена 4000 мг в сутки, у пациентов с патологией почек рекомендована доза парацетамола не более 2000 мг в сутки. [49]. Исследование 2011–2016 годов 14481 пациента показало, что 6,3 % пациентов превышали дневной максимум приема парацетамола 4000 мг в сутки по различным причинам, в том числе при использовании комбинированных препаратов с максимальной дозой парацетамола, отпускаемых без рецепта. В связи с превышением дозы парацетамола стали чаще регистрироваться случаи

парацетамол-индуцированной интоксикации печени и другие побочные эффекты [50].

Из-за легкой передозировки парацетамола Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (FDA) предложило уменьшение максимально допустимой разовой дозы парацетамола от 1000 до 650 мг. Более того, FDA предложило ограничить список многочисленных ОТС-препаратов с парацетамолом дозой парацетамола не более 325 мг, а препараты, содержащие парацетамол в одной дозе превышающей в одной таблетке или саше 325 мг, вывести в разряд рецептурных препаратов; также обсуждается максимальная одноразовая доза парацетамола 650 мг [www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information]. В этих дозах парацетамол является хорошо переносимым лекарственным средством и не вызывает изменений со стороны печени и почек, а диарея очень редка и незначительна.

Лоратадин (этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты) – селективный блокатор H1-гистаминовых рецепторов длительного действия (до 24 часов). Лоратадин – один из наиболее безопасных H1ГБ и в связи с этим широко используется, отпускается без рецепта в России, США, Европе и других странах. Лоратадин тормозит дегрануляцию тучных клеток в высвобождение гистамина лейкотриенов, которые при ОРВИ провоцируют заложенность и отек носовых ходов, бронхоспазм, сухой надсадный кашель. Противоотечный эффект лоратадина быстро развивается через 1–3 часа, достигает максимума через 8–12 часов и удерживается до суток. В отличие от других H1ГБ, лоратадин не проходит через гематоэнцефалический барьер и обладает незначительной бронхорасширяющей активностью. Бронхорасширяющий эффект лоратадина особенно важен при ОРВИ у пациентов с респираторными аллергиями, бронхиальной астмой. Применение лоратадина в составе комплексного препарата АнвиМакс в острый период ОРВИ предполагает короткий прием –

3–7 дней. При применении лоратадина не наблюдается привыкания и снижения эффективности при использовании даже 3–4 недели.

Подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена С₄. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действиями. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазмы гладкой мускулатуры. Противоаллергический эффект развивается через 30 минут, достигает максимума через 8–12 ч и длится 24 часа. Не влияет на центральную нервную систему и не вызывает привыкания (так как не проникает через гематоэнцефалический барьер).

При использовании комбинации лоратадина и парацетамола жаропонижающий эффект парацетамола достигается при более низких дозах. Например, в препарате АнвиМакс доза парацетамола в таблетке составляет всего 360 мг в комбинации с лоратадином (3 мг), при этом эффективность купирования повышенной температуры такой комбинации превосходит эффект парацетамола в более высокой дозе (500–1000 мг) в виде монотерапии. При этом монотерапия парацетамолем неэффективна на аллергический компонент воспаления [51].

Важно отметить, что лоратадин и парацетамол могут профилактировать развитие случайных аллергических реакций при проведении гемотрансфузионной терапии. Такая

терапия проводится пациентам в тяжелом состоянии, поэтому для предупреждения возможных аллергических осложнений используется комбинация парацетамола и лоратадина [52].

При лечении коронавирусной пневмонии проводится инфузионная терапия; например, исследуется эффективность внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток человека (MSC) [53]. Пациентам, получающим гемотрансфузионную терапию, также рекомендуется комбинирование парацетамола и лоратадина для предупреждения развития возможных внезапных аллергических реакций и др. [52].

Лоратадин включают с первых дней не только в комплексную терапию ОРВИ, но и в терапию аллергических и псевдоаллергических реакций для профилактики нежелательных эффектов вакцинации [54]. Антигистаминные препараты действуют как антагонисты гистаминовых рецепторов первого типа и блокируют дегрануляцию тучных клеток. Антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, супрастин и др.) отличаются серьезными нежелательными эффектами, в том числе выраженной седацией, сухостью слизистых дыхательных путей, сниженным мукоцилиарным клиренсом и повышением вязкости мокроты [55]. У пожилых пациентов антигистаминные препараты первого поколения повышают риск развития мерцательной аритмии. Антигистаминные препараты второго поколения лоратадин и бе-

тагистин отличаются наименьшим риском развития аритмических осложнений. Прием лоратадина не влияет на интервал QT. Важно отметить, что лоратадин тормозит один из главных путей развития цитокинового шторма – каскад NF-κB [55].

Кальция глюконат при использовании внутрь оказывает не только ангиопротекторное действие (синергизм с рутозидом), но и антиаллергическое. Глюконат кальция *per os* до появления антигистаминных препаратов долгое время использовался для профилактики аллергических реакций. Например, в работе, опубликованной в 1948 году, авторы рекомендуют комплекс глюконата кальция и витамина С для улучшения состояния пациентов, страдающих туберкулезом, и для пациентов с бронхиальной астмой [57]. Тем не менее механизм антиаллергического действия глюконата кальция можно объяснить в контексте постгенной медицины.

Из 23 500 белков протеома человека функции 2 145 белков в той или иной мере зависят от уровней кальция (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2 145 белков непосредственно связывают ион кальция как кофактор (рис. 1) [56]. Физиологические роли кальция многообразны, и существует сложная пространственно-временная иерархия активации тех или иных групп кальциевых белков. Если, например, сигнальные кальций-зависимые белки «живут» секунды и даже доли секунды, то кальций-зависимые белки дентина зубов и других видов костной ткани обновляются в течение недель и месяцев.

Кальций-зависимые ферменты принципиально необходимы для регуляции воспаления, поддержке мембран клеток иммунитета и др (рис. 1).

В сложнейших каскадах внутриклеточной передачи сигналов кальций выступает в качестве эссенциального передатчика сигнала (так называемого вторичного мессенджера). Внутри клеток имеются специальные компартменты – хранилища кальция, которые высвобождают Ca²⁺ при передаче внутриклеточного сигнала, мышечном сокращении и других кальций-зависимых процессах. В со-



Рисунок 1. Молекулярно-физиологические роли кальций-связывающих белков. Размеры сектора соответствуют числу различных типов белков, выполняющих соответствующую данному сектору функцию.

стоянии покоя (сигнал отсутствует), внутриклеточная концентрация кальция составляет около 100 нмоль/л, а в процессе прохождения сигнала увеличивается в 10–100 раз. При дефиците кальция активность всех этих процессов будет нарушаться. Например, при отсутствии кальция семь из Ca^{2+} -зависимых белков непосредственно связаны с иммунодефицитом и повышенной восприимчивостью к инфекциям, 12 Ca^{2+} -зависимых белков – с респираторными заболеваниями и уменьшением объема легких, 21 Ca^{2+} -зависимый белок связан с формированием функциональных аномалий органов дыхания, 32 Ca^{2+} -зависимых белка связаны с нарушениями строения носа и anosmией.

Кальций-зависимая эктонуклеотидпирифосфатаза (ген *ENPP3*, рис. 2А) гидролизует внеклеточные нуклотиды АТФ, ГТФ, уридинтрифосфат с цитидинтрифосфатом, тем самым ограничивая отклик тучных клеток и базофилов при воспалении и хронических аллергических реакциях [57].

Ca^{2+} -эозинофил-пероксидаза (ген *EPX*) осуществляет нитрирование остатков тирозина в белках гранул зрелых эозинофилов (рис. 2Б). Это поддерживает плотную структуру гистаминовых гранул и тормозит их дегрануляцию и выход из них медиаторов аллергического воспаления – гистамина, брадикинина и др. Нарушение активности кальций-содержащего белка – гена *EPX* – ассоциировано с японским аллергическим поллинозом, который проявляется неукротимым чиханием и обильными водянистыми выделениями из носа [56, 57].

Анализ диагнозов по МКБ-10, специфически ассоциированных с генетическими дефектами в кальций-зависимых белках, связанных с повышенным риском ОРВИ, кариеса, пневмонии и нарушениями иммунитета, представлен в табл. 1.

Данные фармакологии указывают на эффективность и безопасность использования органических солей второго поколения – кальция глюконата, кальция цитрата для коррекции дефицита кальция, которые полностью растворяются в воде без осадка (табл. 2)

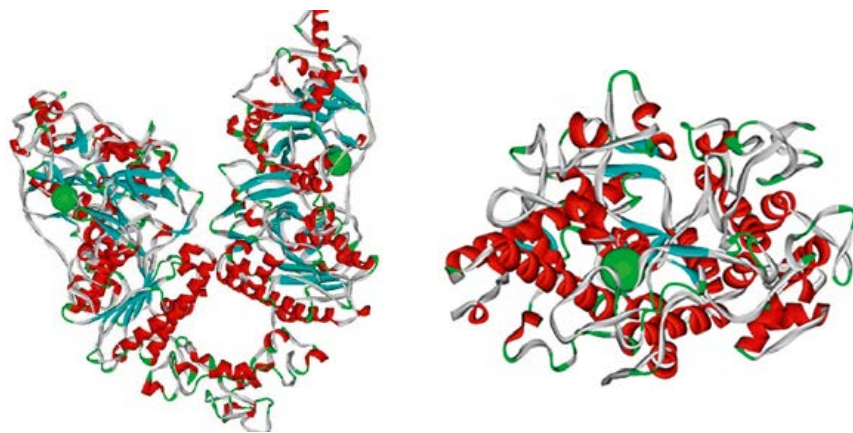


Рисунок 2. Структура Ca^{2+} -эктонуклеотидпирифосфатазы (А), Ca^{2+} -эозинофил-пероксидаза (Б). Зеленые сферы – ионы Ca^{2+} .

Таблица 1
Кальций-зависимые белки и гены, снижение активности которых специфически ассоциировано с соответствующей симптоматикой

Симптом, патология	Гены / Ca^{2+} -белки
Геморрагическое расстройство вследствие нарушений коагуляции	F2 F5 F7 F8 F9 F10 F13B F13A1 FGA FGB FGG KNG1 GGCX VKORC1
Множественный кариес	ELANE GALNS GLB1 TRPV3 COL3A1 GJA1 GJB2 GJB6 CREBBP EP300 GNAS CDH3 USH2A GPR98 DFNB31 PDZD7
Нарушения адаптивного иммунитета	PRF1 STX11 UNC13D STXBP2 ORAI1 STIM1 IL2RA IL7R CD3D CD3E CD247 CASP10 FAS FASLG CASP8 NRAS CD19 CR2 CD81 LRBA ITK PLCG2 IGHM IGLL1 LRRC8A CD79A CD79B BLNK JAK3 CD40LG CD40 PTPRC ZAP70 BTK
Атрезия, стеноз трахеи	FRAS1 FREM2 GRIP1 FBN1 ADAMTSL2 WNT3 MGP
Кровотечение из десен	JAK2 MPL TET2 FGA FGB FGG

Таблица 2
Поколения препаратов кальция

I поколение: неорганические соли кальция		
Кальция хлорид	CaCl_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь ограничено
Кальция бромид	CaBr_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь с осторожностью: угроза отравления бромом
Кальция иодид	CaI_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь с осторожностью: угроза передозирования йода
Кальция нитрат	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	Хорошо растворим в воде, не используется в медицинских целях, угроза отравления нитратами
Кальция карбонат	CaCO_3	Нерастворим в воде, не рекомендуется при мочекаменной болезни, низкой кислотности желудочного сока, атрофическом гастрите, полипах кишечника, низкорослости у детей
Кальция фторид	CaF_2	Нерастворим в воде, угроза отравления фтором
Кальция сульфат	CaSO_4	Нерастворим в воде, не используется в медицинских целях
Кальция ортофосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Нерастворим в воде, не рекомендован при гиперфосфорной диете
Кальция оксалат	CaC_2O_4	Нерастворим в воде, не рекомендуется при мочекаменной болезни
II поколение: органические соли кальция		
Кальция цитрат	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	Полное растворение в воде без осадка
Кальция глюконат	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$	Полное растворение в воде без осадка
Кальция глицинат	$\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$	Хорошо растворим в воде
Кальция ацетат	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$	Хорошо растворим в воде

В АнвиМакс входит глюконат кальция в порошке для приготовления раствора для питья. Комплекс быстро растворяется в воде и образует раствор без осадка. Для усвоения кальция глюконата в желудке необходимо создать достаточную кислотность. В состав АнвиМакса входят лимонная кислота, которая потенцирует быстрое растворение глюконата кальция, а также витамин С и рутозид, которые немного подкисляют среду желудка и улучшают биодоступность не только кальция, но и других компонентов препарата (римантадина, парацетамола и лоратадина).

Глюконат кальция в форме раствора обладает более высокой биодоступностью, чем в виде таблеток.

Пациенты часто характеризуются широким разбросом значений кислотности – от ахлоргидрии (значение pH близко к 6,7) до повышенной кислотности (pH менее 2,0). На усвоение различных фармацевтических форм кальция кислотность желудка влияет по-разному. Например, распад и растворение таблеток повсеместно используемого карбоната кальция существенно зависит от pH: при увеличении pH растворимость таблеток существенно замедляется, снижаясь от 96 % при pH = 1,0 до 23 % при pH = 6,0.

Следует подчеркнуть, что АнвиМакс используется для приготовления раствора для питья. Во время приготовления водного раствора происходит химическое взаимодействие глюконата кальция с лимонной кислотой с образованием цитрата кальция.

Лимонная кислота входит в состав одного саше препарата АнвиМакс в количестве 1662 мг, что достаточно для полного растворения карбоната кальция в составе таблетки: в соответствии с приведенным выше уравнением реакции для растворения 875 мг карбоната кальция достаточно около 120 мг лимонной кислоты в виде моногидрата.

Потенциально в терапии COVID-19 могут использоваться противовирусные препараты, показавшие себя в терапии других коронавирусных инфекций и гриппа. Исследование 10 клинических изолятов SARS-коронавируса продемонстрировало,

что рибавирин, лопинавир, римантадин проявляют противовирусную активность на разных культурах клеток *in vitro* [58].

Римантадин (активное вещество альфа-метилтрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-метанамин в виде гидрохлорида) ингибирует высвобождение вирусного генома в клетке.

Римантадин воздействует на вирусы гриппа, снижая их контагиозность, гемагглютинацию, нейраминидазную активность вирусов, повышает выработку интерферонов альфа и гамма. При этом отмечается снижение синтеза вирусных белков (М-белка, спайк-белка), снижение матурации гемагглютиниона и снижение числа спайк-белков на поверхности вириона. Показано, что при гриппе, вызванном вирусом В, римантадин оказывает также антиоксидантное действие [59]. Блокируя М2-каналы вируса гриппа А, нарушает способность вируса гриппа проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Блокируя М2-каналы вируса гриппа А, нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов.

Но фармакологические свойства римантадина шире и не ограничиваются исключительно прямым противовирусным действием. Препарат индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма и оказывает антиоксидантное действие.

Эффекты римантадина опосредованы также влиянием на выработку двух типов (α , γ) из четырех типов интерферонов (α , β , λ и γ). Действие римантадина на интерферон- α и интерферон- γ в противовирусной защите реализуется различными путями. Воздействие римантадина на α -интерфероны тормозит репликацию вирусов, влияние римантадина на γ -интерфероны реализуется в виде иммуностимулирующего действия в виде стимуляции фагоцитоза, направленного на инфицированные клетки, бактерии, и на стимуляцию антителообразования [59].

В 1969 году во время эпидемии гриппа римантадин продемонстрировал высокую клиническую эффективность. В этом же году группой советских ученых под руководством Яниса Полиса и Ильзе Граве в Рижском институте органического синтеза была предложена оригинальная методика синтеза римантадина. С тех пор в течение нескольких десятилетий римантадин был единственным противовирусным препаратом, демонстрирующим высокую клиническую эффективность [60]. Медленная метаболизация препарата обуславливает его длительную циркуляцию в организме человека, что позволяет применять римантадин не только с терапевтической, но и профилактической целью. Проведенные многочисленные исследования показали, что римантадин также индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма, увеличивает функциональную активность естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов.

Римантадин в дозах 4,5 мг/кг в сутки используется в лечении гриппа А и гриппа В у детей, в том числе при смешанных инфекциях. Противовирусный эффект особенно заметен уже в первые 3 дня заболевания [59, 60].

При оценке фенотипической чувствительности штамма вируса гриппа A/Anhui/1/2013 (H7N9) к противовирусным препаратам (Тамифлю, Римантадин и Ингавирин) в культуре клеток MDCK и в экспериментах на аутбредных мышах ICR показано, что ингавирин не проявил активности, а римантадин несколько уступал в противовирусной активности тамифлю. Противовирусная активность римантадина максимально развивалась к 3-му дню заболевания [61]. Длительный опыт использования римантадина демонстрирует высокую профилактическую активность препарата к вирусу гриппа, то есть использование римантадина здоровыми людьми, находящимися в контакте с пациентами, приводит к повышению α -, γ -интерферонов, что снижает риск инфицирования и тяжесть инфекции [59].

Например, в препарате АнвиМакс римантадина гидрохлорид (50 мг) сочетается с действующими веще-

ствами – лоратадин (3 мг), кальция глюконат (100 мг) (компонент усиливает противоаллергические свойства лоратадина), рутозид (20 мг) и аскорбиновая кислота (300 мг), которые способствуют торможению острого и хронического воспаления. Компоненты дополняют действие друг друга. Рассмотрим это положение более детально.

Грипп, коронавирусная инфекция и витамин С

Витамин С избирательно концентрируется в клетках иммунной системы, в том числе в лимфоцитах и макрофагах. Накопление витамина С в лимфоцитах повышает их выживаемость при вирусной инфекции [62]. В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты в условиях теплового стресса способствовали росту популяции лимфоцитов. Аскорбиновая кислота подходит для приготовления растворов для питья, которые рекомендованы при гриппе и коронавирусных ОРВИ. Витамин С хорошо растворяется в воде – без осадка может раствориться до 33 г. Витамин С характеризуется очень низкой токсичностью (LD₅₀ при приеме внутрь составляет 11,9 г/кг). Витамин С называется кислотой из-за низкого значения рН в растворе (константа кислотной диссоциации составляет $pK_a = 4,10$).

Цитокиновый шторм при COVID-19 может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [43]. Витамин С оказывает антиоксидантный эффект, активирует выработку глутатиона, повышает фагоцитарную активность и синтез противовирусных антител при переохлаждении [63]. Сочетание витамина С с фитотерапией черным тмином, женьшенем сокращает время разрешения всех симптомов ОРЗ на 4 дня (95 % ДИ: 3–6; $p < 0,001$) и также снижает средний балл тяжести проявления симптомов ($P < 0,01$) [64].

Метаанализ 29 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований показал, что прием витамина С (в дозах 0,25–2,00 г в сутки) для профилактики простуды ($n = 10\,708$) показал 3 %-ное снижение заболеваемости ОРЗ (ОШ = 0,97; 95 % ДИ: 0,94–1,00; $P = 0,050$), что

указывает на слабое, но достоверное влияние витамина С на профилактику ОРЗ. Защитное влияние витамина С на вероятность заболеть и на тяжесть течения ОРВИ повышается от 3 до 52 % в условиях переохлаждения. Проведенное изучение влияния витамина С на ОРВИ у спортсменов (лыжников и солдат, несущих службу в Арктике [$n = 598$], показало его достоверно более выраженный эффект на профилактику ОРЗ (ОР 0,48; 95 % ДИ: 0,35–0,64) [65, 66].

Прием витамина С укорачивает длительность ОРВИ у взрослых на 8 %, у детей – на 14 %. Тяжесть протекания ОРВИ у взрослых уменьшается при приеме высоких доз витамина С (200–1000 мг в сутки) [67]. В дозе препарата АнвиМакс содержится 300 мг витамина С, что в три раза больше ежедневной рекомендуемой дозы (РД), восполняющей физиологическую потребность в витамине у здорового человека (90–120 мг в сутки), и составляет 300 % РД. При ОРВИ потребность в витамине С повышена, поэтому доза, соответствующая суточной потребности в витамине С, выше. В препарате АнвиМакс доза витамина С утраивается и составляет 300 мг, при приеме препарата 3–4 раза в сутки пациент получает 900–1200 мг витамина С. Таким образом, в препарате АнвиМакс содержится повышенная доза витамина С, необходимая пациенту с ОРВИ, при этом положение о соблюдении правил безопасного дозирования витамина С соблюдается: 300 мг на саше, 300 мг на шипучую таблетку не превышает максимально допустимый предел потребления витамина С [51]. Кальция глюконат в составе Анвимакс является источником ионов кальция, что предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, носовых кровотечений и других геморрагических осложнений при гриппе и ОРВИ.

Полифенольные экстракты: нутрицевтики ресвератрол, куркумин, рутозид

Цитокиновый шторм, обусловленный нарушениями регуляции провоспалительных каскадов NF- κ B, mTOR, простагландинов и др., может стихать под воздействием

полифенольных нутрицевтиков: ресвератрола (GO:1904638), куркумина (GO:1904644), флавоноидов (флавоны, изофлавоны, антоцианы, антоцианидины, катехины, кверцетин, рутозид). Полифенолы представляют собой природные антиоксиданты и противовоспалительные средства, проявляющие противовирусные свойства.

Например, *ресвератрол* тормозит избыточное воспаление в острой и хронической фазах. Ресвератрол ингибирует активность арахидоната липоксигеназ, синтезирующих провоспалительные лейкотриены и циклооксигеназ, синтезирующих провоспалительные простагландины, ослабляет эффекты ФНО- α посредством снижения активности каскада NF- κ B [68].

Продemonстрировано антиатеросклеротическое действие ресвератрола, обусловленное снижением адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и ингибированием агрегации бляшек на поверхности эндотелия. Ресвератрол способствует ингибированию агрегации тромбоцитов и процессов окисления липопротеинов [69]. Экспериментальные исследования на моделях с СД2 у крыс показали наличие у ресвератрола гипогликемических и гиполипидемических эффектов [70]. Кроме того, ресвератрол подавляет репликацию различных вирусов, в том числе простого герпеса [71], цитомегаловируса, вируса ветряной оспы, вируса лихорадки денге [72], гепатита В, зика, вирусов гриппа [73] и ряда коронавирусов. Показано ингибирование ресвератролом репликации коронавируса энтерита, коронавируса атипичной пневмонии MERS-CoV и SARS-CoV1 [74].

Например, в цельных ягодах ежевики и шелковицы установлено самое высокое содержание ресвератрола (50,61 мкг на 100 мл веса [75]). Более высокая концентрация ресвератрола, нежели в красном вине, отмечена в ягодах черного винограда, чернике, голубике, шелковице, арахисе, манго, гранате, клюкве и листьях винограда, используемых для приготовления долмы и других блюд [76, 77].

Производное полифенолов *рутозид* (рутин, витамин Р) занимает особое место среди микронутри-

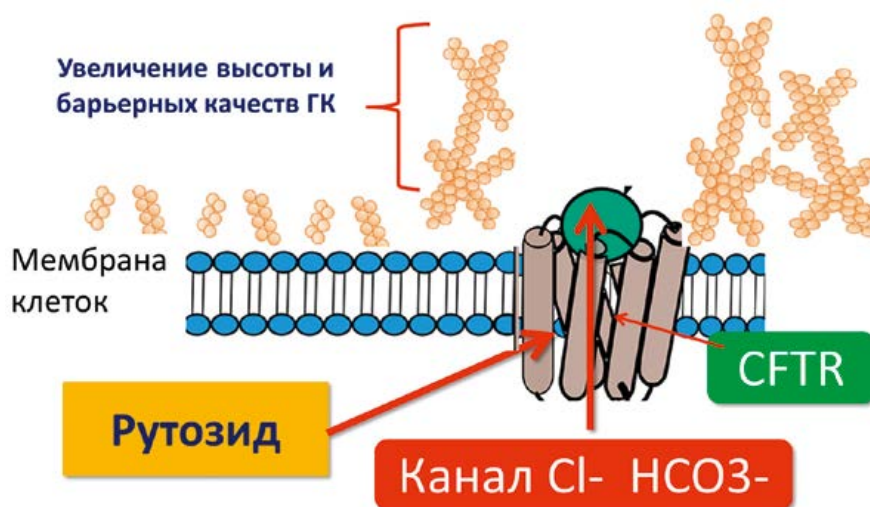


Рисунок 3. Влияние рутозида на синтез гликокаликса в легких.

ентов, обеспечивающих противовирусную защиту. Рутозид и его производное кверцетин проявляют противовоспалительные и антиаллергические свойства (ингибируют высвобождение гистамина, ограничивают образование антиген-специфических антител IgE), улучшают баланс Т-клеток Th1/Th2, поддерживают уровни глутатиона и активность антиоксидантного фермента Cu-, Zn-супероксиддисмутазы [77]. Рутозид снижает экспрессию ЦОГ-2, подавляет секрецию провоспалительного цитокина ФНО-α и активность сигнального каскада NF-κB посредством ингибирования mTOR [78]. Образующийся из рутина флавоноид кверцетин проявляет противовирусную активность [79] против различных коронавирусов, вируса лихорадки денге [80], вируса гриппа [81], RS-

вируса [82] и др. Рутозид совместно с ионами кальция предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости капилляров, обуславливающих геморрагические осложнения при гриппе.

Также подчеркнем, что прием полифенольных нутрицевтиков, витаминов и микронутриентов важен еще и потому, что подавляющее большинство современных фармакологических препаратов проявляют выраженные антивитаминовые и антимикронутриентные свойства [83]. Хорошо известно, что антибиотики, диуретики, цитостатики вызывают дефицит магния [10]; дефицит витаминов группы В ассоциирован с приемом антибиотиков, эстрогенов, препаратов для химиотерапии и др. Регулярные дотации нутрицевтиков могут не только проявлять противовоспалительный

и противовирусный эффекты, но и противодействовать развитию побочных эффектов фармакотерапии.

Например, *рутозид* тормозит развитие фиброза легких в результате осложнений химиотерапии блеомицином. При воспроизведении блеомициновой модели фиброза легких рутин значительно снижал активность лактатдегидрогеназы, общее количество макрофагов и лимфоцитов, малонового диальдегида, повышал содержание глутатиона, активность супероксиддисмутазы в бронхоальвеолярном лаваже. Рутозид вводили перорально (50 и 100 мг/кг) в течение 3 недель. Рутозид уменьшал экспрессию трансформирующего фактора роста бета-1 и других биомаркеров, связанных с фиброзом (Col I, Col III и α-SMA), снижал фибротические изменения в легких, отложение в них коллагена и гидроксипролина [84]. Рутозид повышает биоусвояемость и противовирусный потенциал витамина С, в связи с чем предпринимаются попытки создать сочетанные препараты, повышающие биодоступность и фармакологические эффекты обоих компонентов [85].

Многочисленные исследования показывают, что полифенолы рутозид, ресвератрол и др. полифенольные соединения могут улучшать барьерные функции эндотелиального гликокаликса (ГК) [86]. Рутозид является модулятором активности хлоридного канала эпителиоцитов CFTR (англ. conductance fibrosis transmembrane regulator). Рутозид индуцирует нарастание и выстраивание разветвлен-

Таблица 3
Компоненты препарата АнвиМакс

Основной компонент	Доза в саше или шипучей таблетке	Максимальная доза за сутки (4 саше/табл.)		
Лекарственные компоненты, мг				
Римантадин	59	236		
Лоратадин	3	12		
Парацетамол	360	1440		
Микронутриентные компоненты, мг			ФП, мг/сут.	ВДУП, мг/сут.
Витамин С	300	1200	90	2000
Рутозид	20	80	30	100
Кальция глюконат	100	400	1200	2500
Лимонная кислота	716	2864	-	-

Примечание: ФП – физиологическая потребность; ВДУП – верхний допустимый уровень потребления. При растворении саше или шипучей таблетки лимонная кислота переходит в цитрата анион.

ной структуры ГК из нитей и других белков, приводит к увлажнению и набуханию ГК, изменяет поверхностное натяжение, что затрудняет проникновение вирусов и аллергенов в клетки легких, мочевого пузыря, сосудов и др. (рис. 3).

Содержание рутозида в АнвиМаксе составляет 20 мг в саше, 20 мг в таблетке. При приеме 3–4 саше препарата АнвиМакс в сутки пациент получает 60–80 мг рутозида. Физиологическая потребность в полифенольных соединениях флавоноидах – 30 мг в сутки в пересчете на рутин, верхний допустимый уровень потребления составляет 100 мг в сутки [87].

Таким образом, препарат АнвиМакс включает синергидную комбинацию противовирусных, жаропонижающих, антигистаминных и нутрицевтических средств, которые повышают потенциал организма в борьбе с вирусными инфекциями (табл. 3).

Заключение

Анвимакс – многокомпонентный препарат, рецептура которого обеспечивает ему противовирусный, интерферогенный, жаропонижающий, обезболивающий, антигистаминный и ангиопротекторный эффекты. Для терапии гриппа типа А АнвиМакс – этиотропный препарат, для терапии ОРВИ и простудных заболеваний – симптоматическое средство.

Систематический анализ показал, что восполнение микронутриентных дефицитов важно для поддержания врожденного противовирусного иммунитета. В основе профилактики гриппа лежит ежегодная вакцинация от гриппа. Несмотря на это, в популяции россиян по-прежнему по разным причинам имеется высокий процент непривитых пациентов. Изоляция, обильное теплое питье, раннее лечение комплексными препаратами для лечения простуды и гриппа улучшают состояние пациентов. В препарате АнвиМакс соблюдаются правила дозирования микронутриентов при ОРВИ, которые действуют в синергизме с антигистаминными и противовирусными препаратами, существенно усиливая эффективность последних [88] (табл. 1).

Мегадозы витамина С (по 5–10 г в сутки не оказали доказанного эффекта при ОРВИ, а, напротив, повышали риск патологии почек, уровень глюкозы в крови и т. д. [11]. Для лечения ОРВИ эффекты витамина С следует усиливать рутозидом, повышающим барьерные функции эндотелия и предупреждающим фиброзные изменения в легочной ткани. Такие компоненты препарата АнвиМакс, как лоратадин (снижает уровень аллергического воспаления, тормозит эозинофильную инфильтрацию эпителия бронхов и бронхов) и парацетамол (жаропонижающее и умеренное противовоспалительное действие), при комбинированном использовании снижают симптомы вирусной ринореи, кашля, нормализуют температуру. Включение в комплекс АнвиМакс препарата римантадин направлено на специфическое блокирование активности вируса гриппа и опосредованно защищает от других вирусов. Римантадин повышает синтез α - и γ -интерферонов, необходимых для поддержки противовирусного иммунитета.

Список литературы

1. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan; 12 (1): 15–22. DOI: 10.3201/eid1201.050979. PMID: 16494711.
2. Gromova OA, Torshin IY, Kobalava ZD, Sorokina MA, Villevalde SV, Galochkin SA, Gogoleva IV, Gracheva ON, Grishina TR, Gromov AN, Egorova EY, Kalacheva AG, Malayavskaya SI, Merali IA, Semenov VA. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18–50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. *Kardiologia.* 2018 Nov 18; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/kardiologia.2018.4.10106. PMID: 30704380.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустьян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова А.Э., Лапчикова Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малавская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2019; 5: 160–173. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.
4. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Н. Громова, Т.Р. Гришина, А.Г. Калачева, Н.В. Керимкулова, О.А. Лиманова, С.И. Малавская, Н.К. Тетруашвили, В.Н. Серов, В.М. Коденцова, Е.В. Мозговая, О.Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит. Современная гинекология.* 2018; 6 (1): 10–23.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с. ISBN 978–5–9704–4058–2.
6. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol.* 2009 Jul; 1 (4): 215–9. DOI: 10.4161/derm.1.4.9063. PMID: 20592793.
7. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, К.В. Рудаков, У.Е. Груштинская, А.Г. Калачева, Н.В. Юдина, Е.Ю. Егорова, О.А. Лиманова, А.Э. Федотова, О.Н. Грачева, Н.В. Никифорова, Т.Е. Сатарина, И.В. Гоголева, Т.Р. Гришина, Д.Б. Курамшина, Л.Б. Новикова, Е.А. Лисицына, Н.В. Керимкулова, И.С. Владимиров, М.Н. Чекарняев, Е.В. Алякина, Л.А. Шалаева, С.Ю. Талепоровская, Т.Б. Силинг, В.А. Семенов, О.В. Семенова, Н.А. Назарова, А.Н. Галустьян, И.С. Сардарян. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* № 6, с. 116–129.

8. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Федотова А.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (2): 5–15.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. *Руководство.* ГЭОТАР-Медиа, 2019. 672 с. ISBN 978–5–9704–5149–6.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с. ISBN 978–5–9704–4527–3.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харидбой: о мископических и других чудовищах / Москва: Издательство МЦНМО, 2013. 693. ISBN 978–5–4439–0088–9.
12. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 Mar 3. PMID: 32052466.
13. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan 16; 12 (1). pii: E236. DOI: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293.
14. Meo SA, Alhewikan AM, Al-Khalewi T, Meo IM, Halepota DM, Iqbal M, Usmani AM, Hajjar W, Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Feb; 24 (4): 2012–2019. DOI: 10.26355/eurev.202002.20379. PMID: 32141570.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013.
16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. DOI: 10.1002/jmv.25728. PMID: 32104915.
17. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaeizhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 14; 1–7. DOI: 10.2214/AJR.20.23034. PMID: 32174129.
18. Sun D, Li H, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020 Mar 19. pii: 10.1007/s12519-020-00354-4. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4. PMID: 32193831.
19. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, Ye C, Lu Y, Jin C, Yu G, Jia H, Zhang Y, Sheng J, Li L, Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 20. pii: S1201-9712(20)30172-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID: 32205284.
20. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 17; 41 (2): 145–51.
21. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 18.
22. www.rasminzdrav.ru, обращение на сайт 15.04.2020.
23. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, Liu WY, Huang HH, Yang J, Wang Y, Liu HY, Xu D, Wang JT, Yang JY, Pan HQ, Zou SQ, Li FJ, Lei JQ, Li X, He Q, Gu Y, Qi XL. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020 Feb 20; 28 (2): 148–152. DOI: 10.3760/cm a.j.issn.1007-3418.2020.02.003. PMID: 32077660.
24. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang XR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, YIP, Shi D, Chen Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020 Mar 24. pii: gutjnl-2020-320926. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213.
26. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020 Jul; 100 (3): 1065–1075. DOI: 10.1152/physrev.00013.2020. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216698.

27. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. pii: [//j.cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml](#). DOI: 10.1515/cclm-2020-0188. PMID: 32172226.
28. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 16. pii: 5807944. DOI: 10.1093/cid/ciaa272. PMID: 32176772.
29. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, He MA, Cheng LX, Huang K, Zeng QT. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 2; 48 (0): E004. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112148-20200220-00105. PMID: 32120458.
30. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763846. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363.
31. Ma WX, Ran XW. [The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Mar 5; 51 (2): 146-150. DOI: 10.12182/20200360606. PMID: 32220179.
32. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020 Mar 27. DOI: 10.1111/joim.13063. PMID: 32220033.
33. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020. PMID: 32217650.
34. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. PMID: 32217354.
35. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Mar 14; 9 (1): 558-570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020. PMID: 32172672.
36. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.32812/JCONT-E. PMID: 32217193.
37. Sindel A, Taylor T, Chesney A, Clark W, Fowler AA 3rd, Toor AA. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019 Aug; 103 (2): 134-136. DOI: 10.1111/iejh.13248. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31140644.
38. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Top Med Rep*. 2020 Mar 3; 1-4. DOI: 10.1007/s40475-020-00201-6. PMID: 32219057.
39. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S, Medhi B. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2020 Jan-Feb; 52 (1): 56-65. DOI: 10.4103/ijp.IJP.115_20. Epub 2020 Mar 11. PMID: 322201449.
40. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Unrevealed sequence and structural features of novel coronavirus using in silico approaches: The main protease as molecular target. *EXCLI J*. 2020 Mar 17; 19: 400-409. DOI: 10.17179/excli2020-1189. eCollection 2020. PMID: 32210741.
41. Cao B, Wang Y, Wen D, Li W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. DOI: 10.1056/NEJMoA2001282. PMID: 32187464.
42. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 473-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043983.
43. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GG. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. PMID: 32234467.
44. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarattano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. PMID: 32173110.
45. Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, Zhou YW. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 COVID-19 and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020 Mar 25; 36 (2). DOI: 10.12116/j.jssn.1004-3619.2020.02.001. PMID: 32212513.
46. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 20; 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523. PMID: 32205186.
47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27. DOI: 10.1111/jth.14817. PMID: 32220112.
48. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb; 71 (1): 11-23. Review. PubMed PMID: 24779190.
49. Shiffman S, Battista DR, Kelly JP, Malone MK, Weinstein RB, Kaufman DW. Prevalence of exceeding maximum daily dose of paracetamol, and seasonal variations in cold-flu season. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 84 (6): 1250-1257. DOI: 10.1111/bcp.13551. Epub 2018 Mar 25. PubMed PMID: 29516533; PubMed Central PMCID: PMC5980528.
50. www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information [обращение на сайт 15 апреля 2020].
51. Коденцова В. М. Градации уровней потребления витаминов: возможные риски при чрезмерном потреблении / В. М. Коденцова // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 3. С. 41-51.
52. Bennardello F, Fidone C, Spadola V, Cabibbo S, Travali S, Garozzo G, Antolino A, Tavalino G, Fallo C, Bonomo P. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus*. 2013 Jul; 11 (3): 377-84. DOI: 10.2450/2013.0017-12. Epub 2013 May 21. PubMed PMID: 23736930; PubMed Central PMCID: PMC3729128.
53. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)-Induced Pneumonia. *Aging Dis*. 2020 Mar 9; 11 (2): 462-464. DOI: 10.14336/AD.2020.0301. eCollection 2020 Apr. PubMed PMID: 32257554; PubMed Central PMCID: PMC7069463.
54. Федоскова Т. Г. Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 100-105.
55. Емельянов А. В., Кочергин Н. Г., Горячина А. А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. № 4. С. 62-70.
56. Sessa M, Mascolo A, Dalhoff KP, Andersen M. The risk of fractures, acute myocardial infarction, atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in geriatric patients exposed to promethazine. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar; 19 (3): 349-357. DOI: 10.1080/14740338.2020.1711882. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31903798.
57. Weiller P, Krauter H. [Not Available]. *Poumon*. 1948 Jul-Aug; 4 (4): 215-31. Undetermined Language. PubMed PMID: 18891471.
58. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Luo HT, Fan KW, Cheng VC, Tsui WH, Hung IF, Lee TS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004 Sep; 31 (1): 69-75. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.03.003. PMID: 15288617.
59. Karako NI, Boreko EI, Kirillov VA, Votkiakov VI. [Change in the influenza virus upon multiplication in the presence of high concentrations of remantadine]. *Vopr Virusol*. 1989 Jan-Feb; 34 (1): 43-6. PMID: 2728406.
60. Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Белякова Н. В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. *Вопросы вирусологии*. 2009; 5: 2-7.
61. Скарнович М. А., Скарнович М. О., Шишкина Л. Н., Бормотов Н. И., Рыжиков А. Б., Агафонов А. П. Определение чувствительности штамма вируса гриппа А (H7N9) к противовирусным препаратам in vitro и in vivo. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. 64: 11-12. DOI: 10.37489/0235-2990-2019-64-11-12-25-30.
62. Natsina VK, Drinevskii VP, Milkint KK. [Remantadine in the treatment of influenza in children]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1994; (9): 51-5. PMID: 7532497.
63. Moyad MA, Combs MA, Vrablic AS, Velasquez J, Turner B, Bernal S. Vitamin C metabolites, independent of smoking status, significantly enhance leukocyte, but not plasma ascorbate concentrations. *Adv Ther*. 2008; 25 (10): 995-1009.
64. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
65. Yakoot M, Salem A. Efficacy and safety of a multitherapy formula with vitamin C and zinc (Immunax) in the management of the common cold. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 45-51.
66. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
67. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD00980.
68. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
69. Chakraborty S, Yadav SK, Saha B, Tyagi M, Singh Rathhee J, Chatteropadhyay S. A bis-resorcinol resveratrol congener prevents indomethacin-induced gastric ulceration by inhibiting TNF-alpha as well as NF-kappaB and JNK pathways. *Free Radic Res*. 2019 Jun; 53 (6): 596-610. DOI: 10.1080/10715762.2019.1572887. Epub 2019 Jun 19. PubMed ID: 31215272.
70. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinsky N, Xiangmin Z, Olson S, Podlutsky A, Csiszar A. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 May; 292 (5): H417-24. DOI: 10.1152/ajpheart.01258.2006. Epub 2007 Jan 12. PubMed ID: 17220179.
71. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods*. 2020 Mar 14; 9 (3). pii: foods9030340. DOI: 10.3390/foods9030340. PubMed ID: 32183376.
72. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, Ciampaglia R, Narciso V, Tenore GC, Novellino E. Resveratrol as a Novel Anti-Herpes Simplex Virus Nutriceutical Agent: An Overview. *Viruses*. 2018 Sep 3; 10 (9). pii: v10090473. DOI: 10.3390/v10090473. PubMed ID: 30177661.
73. Paemanee A, Hitakuraru A, Roytrakul S, Smith DR. Screening of melatonin, alpha-tocopherol, folic acid, acetyl-L-carnitine and resveratrol for anti-dengue 2 virus activity. *BMC Res Notes*. 2018 May 16; 11 (1): 307. DOI: 10.1186/s13040-018-3417-3. PubMed ID: 29769094.
74. Uchida N, Toyoda H. Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. *Molecules*. 2011 Feb 28; 16 (3): 2032-52. DOI: 10.3390/molecules16032032. PubMed ID: 21358592.
75. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, Lee CK, Chang ST, Kuo CJ, Lee SS, Hou CC, Hsiao PW, Chien SC, Shyr LF, Yang NS. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem*. 2007 Aug 23; 50 (17): 4087-95. DOI: 10.1021/jm702955. Epub 2007 Jul 31. PubMed ID: 17663539.
76. Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *J Food Sci Technol*. 2015 Jan; 52 (1): 383-90. DOI: 10.1007/s13197-013-0993-z. Epub 2013 May 4. PubMed PMID: 25593373; PubMed Central PMCID: PMC4288802.
77. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Jun; 5 (6): 493-506. Epub 2006 May 26. Review. PubMed PMID: 16732220.
78. da Rosa VM, Ariotti K, Bressan CA, da Silva EG, Dallaporta M, Junior GB, da Costa ST, de Vargas AC, Baldisserotto B, Finamor LA, Pavanato MA. Dietary addition of rutin impairs inflammatory response and protects muscle of silver catfish (*Rhamdia quelen*) from apoptosis and oxidative stress in *Aeromonas hydrophila*-induced infection. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2019 Dec; 226: 108611. DOI: 10.1016/j.cbpc.2019.108611. Epub 2019 Aug 24. PubMed ID: 31454703.
79. Zhao B, Zhang W, Xiong Y, Zhang Y, Jia L, Xu X. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol*. 2020 Jan; 109: 104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584. Epub 2019 Oct 11. PubMed ID: 31630006.
80. Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algamal AM, Elewa YHA. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020 Mar 23; 9 (3). pii: foods9030374. DOI: 10.3390/foods9030374. PubMed ID: 32210182.
81. Chiow KH, Phoon MC, Putti T, Tan BK, Chow VT. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetin and cineritin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Jan; 9 (1): 1-7. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.12.002. Epub 2015 Dec 19. PubMed ID: 26851778.
82. Nile SH, Kim DH, Nile A, Park GS, Gansukh E, Kai G. Probing the effect of quercetin 3-glucoside from *Dianthus superbus* L against influenza virus infection. In vitro and in silico biochemical and toxicological screening. *Food Chem Toxicol*. 2020 Jan; 135: 110985. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110985. Epub 2019 Nov 22. PubMed ID: 31765700.
83. Lopes BRP, da Costa MF, Genova Ribeiro A, da Silva TF, Lima CS, Caruso IP, de Araujo GC, Kubo LH, Iacovelli F, Falconi M, Desideri A, de Oliveira J, Regasini LO, de Souza FP, Toledo KA. Quercetin pentacetate inhibits in vitro human respiratory syncytial virus adhesion. *Virus Res*. 2020 Jan 15; 276: 197805. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197805. Epub 2019 Nov 9. PubMed ID: 31712123.
84. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы ПЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. ISBN: 978-5-9704-0814-8. Изд-во Гэотар-Медиа: 2008. 954.
85. Bai L, Li A, Gong C, Ning X, Wang Z. Protective effect of rutin against bleomycin induced lung fibrosis: Involvement of TGF-beta1/alpha-SMA/Col I and III pathway. *Biofactors*. 2020 Mar 31. DOI: 10.1002/biot.1629. PubMed ID: 32233122.
86. Al-Shwayat MKEA, Miekh YV, Denisenko TA, Vishnikin AB, Andrich V, Bazel YR. Simultaneous determination of rutin and ascorbic acid in a sequential injection lab-at-valve system. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Feb 5; 149: 179-184. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.006. Epub 2017 Nov 6. PubMed PMID: 29121572.
87. Peters W, Kusche-Vihrog K, Oberleitner H, Schillers H. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in polyphenol-induced swelling of the endothelial glycocalyx. *Nanomaterials*. 2015 Aug; 11 (6): 1521-30. DOI: 10.1016/j.nano.2015.03.013. Epub 2015 Apr 14. PubMed PMID: 25881741.
88. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. Изд-во: Видаль Рус.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица
Функции белков, активность которых зависит от кальция

N	P (x ²)	Категория GO	Функция белка
87	< 10 ⁻²⁰	GO:0007204	Повышение цитозольной концентрации ионов кальция
661	< 10 ⁻²⁰	GO:0005509	Связывание ионов кальция
59	< 10 ⁻²⁰	GO:0006874	Внутриклеточный гомеостаз ионов кальция
43	9,13E-20	GO:0006816	Транспорт ионов кальция (дифференцированная доставка кальция в типы клеток, клеточные органеллы, ткани и органы, в том числе всасывание в ЖКТ)
40	1,96E-18	GO:0005262	Активность кальциевых каналов
38	1,51E-17	GO:0019722	Кальций-опосредованная внутриклеточная сигнализация
31	1,95E-14	GO:0005245	Управляемая напряжением активность кальциевых каналов
26	3,26E-12	GO:0005544	Кальций-зависимое связывание фосфолипидов
26	3,26E-12	GO:0016339	Кальций-зависимая межклеточная адгезия
41	7,04E-11	GO:0007202	Активизация активности фосфолипазы C
22	1,98E-10	GO:0051928	Положительное регулирование транспорта ионов кальция
25	1,32E-09	GO:0004435	Фосфатидилинозитол фосфолипаза C
19	4,34E-09	GO:0004653	N-ацетилгалактозаминил трансфераза
18	1,22E-08	GO:0050850	Положительное регулирование кальций-опосредованной сигнализации
16	9,56E-08	GO:0004198	Кальций-зависимая цистеиновая эндопептидаза
16	9,56E-08	GO:0004623	Активность фосфолипазы A2 (простагландиновые каскады, противовоспалительный эффект)
16	9,56E-08	GO:0005246	Регулятор активности кальциевых каналов
19	1,18E-07	GO:0033017	Саркоплазматического ретикула мембрана
15	2,69E-07	GO:0051281	Положительное регулирование выпуска поглощенных ионов кальция в цитозоле
19	4,81E-07	GO:0036152	Фосфатидилэтаноламин ацил – цепи ремоделирование
24	5,06E-07	GO:0007200	Фосфолипаза C – активирующие G-белок сигнальные пути
14	7,56E-07	GO:0015269	Кальций-активированная активность K-канала (перспективы исследования в кардиологии и эпилептологии)
14	7,56E-07	GO:0070509	Импорт ионов кальция
15	1,44E-06	GO:0036148	Фосфатидилглицерин ацил – цепи ремоделирования
13	2,13E-06	GO:0010524	Положительное регулирование транспорта ионов кальция в цитозоле
13	2,13E-06	GO:0050482	Секреция арахидоновой кислоты (противовоспалительный эффект)
13	2,13E-06	GO:0051482	Повышение цитозольной концентрации ионов кальция в фосфолипаза C – активируемом G-белком сигнальном пути
16	2,33E-06	GO:0051899	Деполаризация мембраны
12	6,01E-06	GO:0004065	Арилсульфатаза (стероидогенез, развитие лейкоцитов, структура сердечных клапанов)
12	6,01E-06	GO:0051924	Регулирование транспорта ионов кальция
18	1,36E-05	GO:0008305	Интегрин комплекс
11	1,7E-05	GO:0002407	Дендритные клетки, хемотаксис
11	1,7E-05	GO:0017156	Ca-зависимый экзоцитоз
12	3,01E-05	GO:0004683	Кальмодулин-зависимая активность протеинкиназы
17	3,36E-05	GO:0043278	Ответ на морфин (болезни зависимости)
10	4,81E-05	GO:0007223	Wnt рецептора сигнальный путь, Ca-модуляция
10	4,81E-05	GO:0017187	Пептидил-глутаминовой кислоты карбоксилирование
10	4,81E-05	GO:0043267	Негативная регуляция транспорта ионов калия
10	4,81E-05	GO:0055074	Гомеостаз ионов кальция
10	4,81E-05	GO:0060402	Транспорт ионов кальция в цитозоль
21	9,74E-05	GO:0007416	Сборка синапса (нейрогенез, нейропластичность, нейротрофический эффект)
21	9,74E-05	GO:0030593	Хемотаксис нейтрофилов (иммунитет, фагоцитоз)
9	0,000137	GO:0005388	Кальций-транспортные АТФазы
9	0,000137	GO:0005513	Сенсор ионов кальция
9	0,000137	GO:0014701	Мембрана саркоплазматического ретикула
9	0,000137	GO:0015279	Управляемых кальциевых каналов активность
9	0,000137	GO:0090026	Положительное регулирование хемотаксиса моноцитов (иммунитет, фагоцитоз)
20	0,000212	GO:0007193	Аденилатциклазы ингибирующего G-белком рецептор сигнального пути
23	0,000344	GO:0030049	Скольжение мышечных филаментов (нитей)
8	0,000389	GO:0003810	Белок-глутамин гамма-глутамилтрансфераза
8	0,000389	GO:0004016	Аденилатциклаза (ответ на стимуляцию катехоламинами)

8	0,000389	GO:0005861	Тропонина комплекс
8	0,000389	GO:0031095	Формирование плотных трубчатых сетей тромбоцитов (гомеостаз)
8	0,000389	GO:0051480	Цитозольный гомеостаз ионов кальция
8	0,000389	GO:0051481	Снижение цитозольной концентрации ионов кальция
13	0,000438	GO:0033280	Ответ на витамин D (осуществление биологических эффектов витамина D)
14	0,000473	GO:0007194	Негативная регуляция активность аденилатциклазы
16	0,000497	GO:0030315	T-каналы мышечных клеток
9	0,000617	GO:0006937	Регулирование мышечного сокращения
9	0,000617	GO:0016493	C-C рецептор хемокинов активности
10	0,000815	GO:0002028	Регулирование транспорта ионов натрия (защитные антигипертонический и противоотечный эффекты)
10	0,000815	GO:0048265	Реакция на боль
11	0,000964	GO:0002026	Регулирование силы сердечных сокращений
7	0,00111	GO:0017146	N-метил-D-аспартат-селективный комплекс рецептора глутамата
7	0,00111	GO:0034704	Комплекс кальциевых каналов
7	0,00111	GO:0048245	Хемотаксис эозинофилов (аллергия)
7	0,00111	GO:0060314	Регулирование ринодин-чувствительных кальций-секретирующих каналов
7	0,00111	GO:0070679	Связывание инозитол-1,4,5-трисфосфата (сигнальные каскады)
14	0,001125	GO:0016529	Саркоплазматический ретикулум
14	0,001125	GO:0030574	Катаболизм коллагена
8	0,001675	GO:0035815	Положительное регулирование почечной экскреции натрия (защитные антигипертонический и противоотечный эффекты)
9	0,002106	GO:0010460	Положительная регуляция сердечного ритма
10	0,002385	GO:0051968	Положительное регулирование глутаматергической синаптической передачи
14	0,002429	GO:0007159	Межклеточная адгезия лейкоцитов (иммунитет)
6	0,003177	GO:0001614	Рецептор пуриnergических нуклеотидов
6	0,003177	GO:0004571	Маннозил-олигосахарид 1,2-альфа-маннозидаза
6	0,003177	GO:0004931	Внеклеточная активность АТФ-управляемого канала
6	0,003177	GO:0004972	НМДА рецептор
6	0,003177	GO:0010759	Положительное регулирование хемотаксиса макрофагов (иммунитет)
6	0,003177	GO:0010881	Регуляция сердечного сокращения регулирования секреции ионов кальция
6	0,003177	GO:0019369	Арахидоновой кислоты метаболизм (воспаление)
6	0,003177	GO:0031622	Положительное регулирование температуры
6	0,003177	GO:0032026	Ответ на ион магния
6	0,003177	GO:0032308	Положительное регулирование секреции простагландина
6	0,003177	GO:0032471	Снижение концентрации ионов кальция эндоплазматического ретикулума
6	0,003177	GO:0033018	Просвет саркоплазматического ретикулума
6	0,003177	GO:0042165	Связывание нейромедиатора
6	0,003177	GO:0045822	Регуляция частоты сердечных сокращений (снижение)
6	0,003177	GO:0048247	Хемотаксис лимфоцитов (иммунитет, воспаление)
6	0,003177	GO:0070098	Хемокин-опосредованный сигнальный путь
6	0,003177	GO:0071870	Клеточный ответ на катехоламины (регуляция вегетативной нервной системы)
33	0,00371	GO:0007229	Интегрин-опосредованный сигнальный путь
7	0,004517	GO:0046488	Метаболизм фосфатидилинозитола
8	0,005374	GO:0048246	Хемотаксис макрофагов (иммунитет)
22	0,005379	GO:0007613	Память (ноотропный эффект)
11	0,005804	GO:0050840	Связывание внеклеточной матрицы
9	0,005805	GO:0014911	Положительное регулирование миграции гладких мышечных клеток
9	0,005805	GO:0019228	Регулирование потенциала действия в нейроне
10	0,005915	GO:0004950	Активность рецептора хемокинов (иммунитет)
10	0,005915	GO:0090023	Положительное регулирование хемотаксиса нейтрофилов (иммунитет)
16	0,007122	GO:0030666	Эндоцитотических мембранных везикул
22	0,008261	GO:0030672	Синаптических везикул мембран
5	0,009126	GO:0001867	Активация комплемента, лектиновый путь (иммунитет)
5	0,009126	GO:0002523	Миграция лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции (иммунитет)
5	0,009126	GO:0004668	Белок-аргинин деиминаза
5	0,009126	GO:0005227	Ca-активированная активность ионных каналов
5	0,009126	GO:0008048	Активатор Ca-чувствительной гуанилатциклазы
5	0,009126	GO:0008294	Ca/кальмодулин аденилатциклазная активность (регуляция вегетативной нервной системы)

5	0,009126	GO:0014808	Выпуск поглощенных ионов кальция в цитозоле из саркоплазматического ретикулула
5	0,009126	GO:0017158	Регулирование Са-зависимого экзоцитоза
5	0,009126	GO:0018101	Пептидил-цитруллин биосинтетических процессов с пептидил-аргинин
5	0,009126	GO:0021819	Формирование архитектоники коры головного мозга (нейротрофический эффект)
5	0,009126	GO:0030130	Клатриновая оболочка секреторных пузырьков транс-Гольджи сети
5	0,009126	GO:0030314	Соединительный комплекс мембран
5	0,009126	GO:0032237	Активация депо-управляемых Са каналов при истощении кальциевого депо клетки
5	0,009126	GO:0032469	Гомеостаз ионов кальция эндоплазматического ретикулула
5	0,009126	GO:0032589	Нейрональная мембрана (ноотропный эффект)
5	0,009126	GO:0035584	Кальций-опосредованная внутриклеточная сигнализация
5	0,009126	GO:0042053	Регулирование метаболического процесса дофамина
5	0,009126	GO:0042538	Гиперосмотический ответ на хлорид натрия (отеки)
5	0,009126	GO:0045588	Положительное регулирование дифференциации гамма-дельта Т-клеток (иммунитет)
5	0,009126	GO:0045760	Положительное регулирование потенциала действия
5	0,009126	GO:0045956	Положительное регулирование кальций-зависимого экзоцитоза
5	0,009126	GO:0048304	Положительное регулирование перехода на IgG изотипы (иммунитет)
5	0,009126	GO:0050848	Регулирование кальций-опосредованной сигнализации
5	0,009126	GO:0051279	Регулирование выпуска поглощенных ионов кальция в цитозоле
5	0,009126	GO:0051561	Повышение митохондриальной концентрации ионов кальция
5	0,009126	GO:0060315	Негативная регуляция рианодин-чувствительных кальций-выпускающих каналов
5	0,009126	GO:0071313	Клеточный ответ на кофеин
5	0,009126	GO:0071318	Клеточный ответ на АТФ
5	0,009126	GO:0090279	Регулирование импорта иона кальция
5	0,009126	GO:0090280	Положительное регулирование импорта иона кальция
5	0,009126	GO:2000503	Положительное регулирование хемотаксиса естественных клеток-киллеров (иммунитет)
13	0,009906	GO:0045776	Регуляция артериального давления (снижение)
20	0,010933	GO:0048661	Положительное регулирование роста гладкомышечных клеток
6	0,012064	GO:0002544	Хронический воспалительный ответ
6	0,012064	GO:0006942	Регулирование поперечно-полосатых мышц
6	0,012064	GO:0008140	цАМФ-зависимый белок CREB
6	0,012064	GO:0010820	Положительное регулирование хемотаксиса Т-клеток (иммунитет)
6	0,012064	GO:0014059	Регулирование секреции дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
6	0,012064	GO:0035240	Связывание дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
22	0,012324	GO:0031424	Ороговение кожи
10	0,012819	GO:0004601	Активность пероксидазы
7	0,013477	GO:0007191	Аденилатциклаза-активирующий сигнальный путь рецептора дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
7	0,013477	GO:0032230	Положительное регулирование передачи сигнала через ГАМКергических синапсы (ноотропный эффект)
7	0,013477	GO:0048266	Поведенческая реакция на боль (анальгетический эффект)
9	0,013519	GO:0002027	Регуляция сердечного ритма
9	0,013519	GO:0004697	Протеинкиназы С активность
9	0,013519	GO:0045987	Положительное регулирование гладких мышц
15	0,013615	GO:0010811	Положительное регуляции адгезии к клеточному субстрату
8	0,013831	GO:0009395	Катаболизм фосфолипидов
18	0,014475	GO:0034332	Организация скрепления межклеточного контакта
14	0,015469	GO:0001975	Ответ на амфетамин (болезни зависимости)
19	0,019	GO:0019233	Восприятие боли (анальгетический эффект)
12	0,019803	GO:0032570	Ответ на прогестероновый стимул (регуляция менструального цикла и беременности)
23	0,021889	GO:0042734	Пресинаптическая мембрана
11	0,022264	GO:0035094	Ответ на никотин (болезни зависимости)
11	0,022264	GO:0042813	Wnt-активированный рецептор
10	0,024871	GO:0005537	Связывание маннозы
10	0,024871	GO:0046697	Децидуализация
4	0,026299	GO:0001821	Секреция гистамина (аллергическое воспаление, иммунитет)
4	0,026299	GO:0002286	Активация Т-клеток, участвующих в иммунном ответе (иммунитет)
4	0,026299	GO:0003300	Гипертрофия мышцы сердца
4	0,026299	GO:0004974	Активность рецепторов лейкотриенов (аллергическое воспаление)

4	0,026299	GO:0005220	Активность инозитол 1,4,5-трисфосфат чувствительных кальций-выпускающих каналов
4	0,026299	GO:0005432	Кальций-натрий антипортер
4	0,026299	GO:0005862	Тонкие нити тропомиозина в мышцах
4	0,026299	GO:0005954	Кальция и кальмодулин-зависимой протеинкиназы комплекс
4	0,026299	GO:0005955	Комплекс кальциневрина
4	0,026299	GO:0016286	SK калиевые каналы
4	0,026299	GO:0017121	Скремблирование фосфолипидов
4	0,026299	GO:0022417	Созревание белка при свертывании
4	0,026299	GO:0030132	Клатриновый слой
4	0,026299	GO:0031340	Положительное регулирование слияния пузырьков
4	0,026299	GO:0031394	Положительное регулирование биосинтеза простагландинов (аллергия, воспаление, иммунитет)
4	0,026299	GO:0032060	Сборка транспортных пузырьков
4	0,026299	GO:0032224	Положительное регулирование холинергической передачи в синапсах (ноотропный эффект)
4	0,026299	GO:0032417	Положительное регулирование натрия: активность водорода антипортера
4	0,026299	GO:0033631	Межклеточная адгезия опосредованная интегринами
4	0,026299	GO:0040011	Передвижение клеток
4	0,026299	GO:0043462	Регулирование активности АТФазы
4	0,026299	GO:0043497	Регулирование активности белка гетеродимеризации
4	0,026299	GO:0045134	Уридин-дифосфатаза
4	0,026299	GO:0046005	Положительное регулирование циркадианного цикла сна/бодрствования и REM сна (седативный эффект)
4	0,026299	GO:0050921	Положительное регулирование хемотаксиса
4	0,026299	GO:0051208	Секвестирование ионов кальция
4	0,026299	GO:0051533	Положительное регулирование NFAT импорта белков в ядре
4	0,026299	GO:0060252	Положительное регулирование пролиферации глиальных клеток (ноотропный эффект)
4	0,026299	GO:0070474	Положительное регулирование гладких мышц матки
4	0,026299	GO:0071361	Клеточный ответ на этанол (болезни зависимости)
4	0,026299	GO:0097104	Постсинаптическая сборка мембраны
4	0,026299	GO:2000107	Негативная регуляция процесса апоптоза лейкоцитов
4	0,026299	GO:2000353	Положительное регулирование апоптоза эндотелиальных клеток
9	0,027527	GO:0034199	Активация протеинкиназы активности
19	0,027807	GO:0009612	Ответ на механический стимул
8	0,030046	GO:0016079	Экзоцитоз синаптических везикул
8	0,030046	GO:0051044	Положительное регулирование протеолиза эктодоменов мембранных белков
5	0,031763	GO:0005021	Фактора роста эндотелия активированного рецептора активности
5	0,031763	GO:0009629	Ответ на гравитацию
5	0,031763	GO:0016595	Связывание глутамата
5	0,031763	GO:0034695	Ответ на стимул простагландина E (аллергия, воспаление, иммунитет)
5	0,031763	GO:0048016	Передача сигналов через инозитолфосфат
5	0,031763	GO:0050862	Положительное регулирование T-клеточного рецептора сигнального пути (иммунитет)
5	0,031763	GO:0050927	Положительное регулирование хемотаксиса
5	0,031763	GO:0051635	Связывание бактериальных клеток (иммунитет)
7	0,032089	GO:0001963	Передача дофаминергического сигнала через синапсы, (регуляция вегетативной нервной системы)
7	0,032089	GO:0005261	Активность катионных каналов
6	0,033036	GO:2000310	Регулирование N-метил-D-аспартат избирательной активности рецептора глутамата (ноотропный эффект)
15	0,034117	GO:0022617	Демонтаж внеклеточного матрикса
11	0,03843	GO:0007220	Обработка рецепторов Notch
76	0,039844	GO:0030168	Активация тромбоцитов
33	0,046765	GO:0045471	Ответ на этанол (болезни зависимости)
12	0,053321	GO:0031623	Интернализация рецепторов
8	0,05716	GO:0002548	Хемотаксис моноцитов (иммунитет)
8	0,05716	GO:0008306	Ассоциативное обучение (ноотропный эффект)

Примечание: N – число белков; P (χ^2) – статистическая достоверность по критерию χ^2 .

Для цитирования. Громова О.А., Торшин И.Ю. Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса АнвиМакс. Медицинский алфавит. 2020; (21): 33–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-33-48>.

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu. Combined therapy for treatment of acute respiratory viral infections: analysis of combined complex AnviMax. Medical alphabet. 2020; (21): 33–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-33-48>.



Витамин А: позиция диетолога

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент кафедры¹

Л. И. Карушина, к.м.н., доцент кафедры¹

Ю. А. Пигарёва, к.м.н., ассистент кафедры¹, зав. отделением клинической диетологии²

О. Е. Пронина, ассистент кафедры¹

¹Кафедра диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Vitamin A: dietologist's position

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina

Peoples' Friendship University of Russia, City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov; Moscow, Russia

Резюме

Витамин А является одним из ключевых элементов для регуляции иммунного ответа и контролирует деление и дифференцировку эпителиальных клеток слизистых оболочек бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, глаз и т.д. Его значение в условиях пандемии COVID-19 трудно переоценить. Однако ряд проведенных в прошлом исследований связал дополнительный прием витамина А с повышенным риском развития онкологических заболеваний, вследствие чего витамин А был практически исключен из терапевтической практики в развитых странах. Наш обзор освещает роль витамина А в сохранении здоровья человека и сообщает новейшие данные о его влиянии на механизмы развития соматической патологии.

Ключевые слова: витамин А, ретинол, ретиная, ретиноиды, ретиноловый эквивалент, гиповитаминоз А, гипервитаминоз А, дефицит витамина А, родопсин, пигментный ретинит, онкологические заболевания, респираторные заболевания, COVID-19.

Summary

Vitamin A (retinol) is one of the key elements for regulating the immune response and controls the division and differentiation of epithelial cells of the mucous membranes of the bronchopulmonary system, gastrointestinal tract, urinary tract, eyes, etc. Its significance in the context of the COVID-19 pandemic is difficult to overestimate. However, a number of studies conducted in the past have associated the additional intake of vitamin A with an increased risk of developing cancer, as a result of which vitamin A was practically excluded from therapeutic practice in developed countries. Our review highlights the role of vitamin A in maintaining human health and the latest data on its effect on the development mechanisms of somatic pathology.

Key words: vitamin A, retinol, retinal, retinoids, retinol equivalent, hypovitaminosis A, hypervitaminosis A, vitamin A deficiency, rhodopsin, retinitis pigmentosa, cancer, respiratory diseases, COVID-19.

Введение

Термин «витамин А» объединяет две группы жирорастворимых биологически активных веществ: ретиноиды, содержащиеся в продуктах животного происхождения и обладающие прямой витаминной активностью, и каротиноиды (провитамины), входящие в состав растительных продуктов и превращающиеся в витамин А по мере необходимости. Наш обзор посвящен действию натуральных ретиноидов.

Группа ретиноидов состоит из ретиналя, ретиноевой кислоты, ретинола и его эфиров. В продуктах животного происхождения ретинол обычно присутствует в форме эфира – ретинола пальмитата. Эфирная связь разрушается под действием липаз поджелудочной железы и клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Высвобождающийся ретинол поступает в энтероциты и вновь превра-

щается в эфир пальмитиновой кислоты. Вместе с эфирами холестерина и триглицеридами эфиры ретинола включаются в состав хиломикрон и транспортируются в лимфу, затем в кровь и, наконец, в печень. При употреблении витамина А натошак свободный ретинол через портальную вену напрямую поступает в печень.

Около 90 % витамина А депонируется в печени в виде ретинола пальмитата. В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками и кишечником. Витамин А принимает участие в печеночно-кишечном кругообороте желчи [1].

В кровь ретинол поступает в комплексе с ретинол-связывающим белком, где к ним присоединяется трансретинол, препятствующий фильтрации витамина А в почках. По мере не-

обходимости происходит отщепление витамина А от белковых носителей и поступление его в периферические ткани. Элиминация витамина А происходит медленно: за 21 день из организма исчезает всего треть введенного витамина [2].

Обмен витамина А зависит от обеспеченности организма цинком. Дефицит цинка приводит к нарушению мобилизации ретинола из печени и транспорта его к периферическим тканям вследствие снижения синтеза ретинол-связывающего белка. Одновременно нарушается образование ретиналя из ретинола, так как ретинолдегидрогеназа является цинк-зависимым ферментом [3].

Функции витамина А в организме

В клетках периферических тканей ретинол может храниться в эфирной форме или под действием фермен-

Таблица 1
Биологическая активность различных форм ретиноидов [1]

	Активность витамина А в мкг ретинолового эквивалента (мкг РЭ)	Активность витамина А в международных единицах (МЕ)
Ретинол, 1 мкг	1,00	3,33
Ретинола ацетат, 1 мкг	0,87	2,90
Ретинола пальмитат, 1 мкг	0,55	1,83
β-каротин (растворенный в жире, в составе лекарственных средств или БАД*), 1 мкг	0,50	1,67

Примечание: * – биологическая активность бета-каротина в составе пищи в шесть раз ниже, чем активность выделенного бета-каротина в составе лекарственных препаратов или БАД к пище [20].

тов ретинолдегидрогеназ окисляться до ретиналя, а затем за счет ретинальдегидрогеназ – до ретиноевой кислоты (РК). В комплексе с внутриклеточными белками, связывающими ретиноевую кислоту, РК поступает в ядро клетки, где оказывает гормоноподобное действие, регулируя экспрессию генов. В ядре присутствуют две группы рецепторов – рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и рецепторы ретиноида X (retinoid X receptors, RXR). Рецепторы RAR функционируют в виде гетеродимера с белками RXR. Комплекс РК и рецепторов RAR-RXR связывается с определенной последовательностью в промоторе гена – ретиноид-респонсивным элементом (retinoic acid response element, RARE). В настоящее время известно более 500 генов, активность которых регулирует витамин А, – ретиноид-респонсивные гены. Они контролируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток.

RXR также может образовывать гетеродимеры с некоторыми другими ядерными рецепторами, включая рецептор к гормонам щитовидной железы, рецептор витамина D (VDR), стероидные рецепторы и рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR), в результате чего РК способна регулировать активность соответствующих генов [4]. Помимо этого, накапливаются данные о том, что РК, независимо от RARE-элементов, способна оказывать влияние на другие сигнальные пути, например TGFβ / Smad, PI3K, ERK1/2 MAP и др. [5].

Ретинол и ретиналь также способны регулировать экспрессию генов. Ретинол действует в клетках жировой, мышечной ткани и глаз, активируя JAK/STAT-сигнальный путь и регу-

лируя синтез ряда факторов роста, гормонов и цитокинов [6]. Ретиналь принимает участие в регуляции активности генов, участвующих в липидном метаболизме и глюконеогенезе [7]. В настоящее время активно исследуется влияние витамина А на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза: липидный спектр и активность иммунных клеток. В эпидемиологических исследованиях было показано, что низкий уровень ретинола в сыворотке ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых катастроф [8]. Вместе с тем дополнительный прием витамина А не приводил к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

В сетчатке глаза ретинол конвертируется в ретиналь, который, объединяясь с белком опсином, формирует зрительный пигмент родопсин. Родопсин палочек сетчатки позволяет улавливать малейшее количество света в темноте, родопсины колбочек принимают участие в поглощении фотонов из видимой части спектра в красном, зеленом и синем диапазонах, тем самым обеспечивая цветное зрение [10–12].

Кожа и слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей формируют первую линию защиты организма от инфекционных патогенов. Ретинол и его метаболиты принимают участие в поддержании целостности эпителия и регулируют его функциональную активность [13, 14], а также занимают центральное место в дифференцировке антигенпредставляющих клеток (макрофаги, дендритные клетки и др.) и лимфоцитов [15, 16]. Витамин

А принимает участие в регуляции интенсивности воспалительной реакции и предупреждает развитие аутоиммунных процессов [15].

Ретиноиды необходимы для развития конечностей, сердца, глаз и ушей плода, созревания легких. Прием витамина А способствует уменьшению риска развития хронических заболеваний легких и общей смертности у недоношенных новорожденных. Также витамин А участвует в регуляции активности генов, контролирующих синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, ламинина и протеогликанов). Дефицит витамина А во время беременности будет приводить к нарушению синтеза этих белков, нарушению морфологии и функции внутренних органов [17]. У беременной женщины витамин А регулирует репаративные процессы. Как дефицит, так и избыток ретиноидов могут приводить к появлению пороков развития у эмбриона [11, 18, 19].

Физиологическая потребность в витамине А и его фактическое потребление

Для всех жирорастворимых витаминов, и в первую очередь для витамина А, крайне важным является понятие дозы. Содержание витамина А в продуктах или лекарственных средствах может указываться как в единицах массы (мкг, мг), в ретиноловом эквиваленте (мкг РЭ) или в международных единицах биологической активности (МЕ). Эфиры ретинола и каротиноиды обладают разной массой, биодоступностью и биологической активностью. Для того чтобы определить их соответствие количеству витамина А, рассчитывается их ретиноловый эквивалент (количество относительно ретинола). Один микрограмм ретинола имеет биологическую активность, равную 3,33 МЕ. Показатели для расчета эквивалентности разных форм витамина А приведены в табл. 1.

Физиологическая потребность в витамине А у взрослых в Российской Федерации составляет 900 мкг РЭ или 3000 МЕ в сутки (табл. 1). В связи с тем, что эстрогены повышают концентрацию в крови ретинол-связыва-

ющего белка, потребность в витамине А во время беременности возрастает незначительно.

В составе натуральных продуктов витамин А представлен как ретиноидами, так и каротиноидами. Рекомендуется, чтобы в рационе их соотношение было 40:60, что соответствует 360 мкг РЭ ретиноидов и 540 мкг РЭ каротиноидов [22]. Ретинол в форме ретинола пальмитата содержится в продуктах животного происхождения. Его количество в продукте коррелирует с содержанием жира: чем выше жирность молока, сливок, сыра, тем выше содержание витамина А (табл. 3). При тепловой кулинарной обработке потери ретинола могут достигать 40%.

В составе специализированной пищевой продукции используются ретинол и его эфиры, а также провитамины А (β -каротин, α -, γ -каротин, β -криптоксантин). При производстве пищевой продукции для детей разрешено использовать только ретинол, ретинола ацетат, ретинола пальмитат и бета-каротин. Содержание витамина А в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая биологически активные добавки к пище, регламентируется Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утверждены решением комиссии Таможенного союза 28 мая 2010 года № 299) [24]. Адекватный уровень потребления витамина А соответствует норме физиологической потребности взрослых – 900 мкг РЭ, верхний допустимый уровень потребления из БАД и других специализированных пищевых продуктов – 3000 мкг РЭ (9990 МЕ) в сутки. Эти нормы согласуются с установленными в США: рекомендуемый уровень потребления витамина А – 700 мкг для женщин, 900 мкг для мужчин, допустимый верхний уровень потребления – 3000 мкг готового витамина А [20].

В составе лекарственных средств применяются значительно более высокие дозы витамина А. Стандартная форма отпуска, масляный раствор ретинола пальмитата, содержит 100 000 МЕ в 1 мл, где одна капля

Таблица 2
Нормы физиологической потребности в витамине А в разных половозрастных группах в России [21]

Группа населения	Норма физиологической потребности, мкг РЭ
Дети 0–12 месяцев	400
Дети 1–3 лет	450
Дети 3–7 лет	500
Дети 7–11 лет	700
Мальчики и юноши 11–18 лет	1000
Девочки и девушки 11–18 лет	800
Взрослые мужчины и женщины	900
Беременные (вторая половина беременности)	1000
Кормящие (1–12 месяцев)	1300

Таблица 3
Содержание ретинола в натуральных пищевых продуктах [23]

Продукт	Размер порции, г	Количество ретинола в порции, мкг
Печень говяжья жареная	100 г	9500
Печень трески консервированная	100 г	4400
Яйца	2 штуки С1 (100 г)	250
Масло сливочное	1 чайная ложка (5 г)	30
Творог жирный (18%)	1/2 пачки (100 г)	100
Сыры	1 ломтик (30 г)	60–90
Молоко и кисломолочные напитки (3,2%)	1 стакан (200 мл)	40
Сливки (10%)	100 г	55
Сметана (20%)	1 столовая ложка (20 г)	30
Цыпленок жареный	100 г	70
Рыба	100 г	10–50

соответствует 3 330 МЕ витамина А [25]. Стандартная терапевтическая пероральная доза третиноина (транс-ретиноевая кислота) составляет 45 мг/м², что приблизительно равно 80 мг в день [26]. Для лечения авитаминоза А легкой и средней степени тяжести взрослым назначается до 33 000 МЕ в сутки, детям, в зависимости от возраста, – от 1 000 до 5000 МЕ. При заболеваниях глаз, кожи и желудочно-кишечного тракта у взрослых суточная доза составляет 50 000–100 000 МЕ, при угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермиях она может возрасти до 300 000 МЕ ретинола. Детям препарат назначают из расчета 5000–10 000 МЕ/кг в сутки.

К показаниям для применения фармакологических доз ретинола являются заболевания кожи (псориаз, врожденный ихтиоз, фолликулярный кератоз), глаз (конъюнктивит, кератит), бронхолегочной системы (острые

и хронические бронхиты, ларингит и т.д.) и желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), а также инфекционные заболевания (туберкулез, корь, инфекционные диареи), фиброз и цирроз печени [25]. Препараты ретиноевой кислоты используются перорально в лечении острого промиелоцитарного лейкоза, наружно – при угревой болезни и гиперпигментации кожи. Эффективность применения синтетических лекарственных ретиноидов мы описывали ранее [27].

Гиповитаминоз А

Гиповитаминоз А является актуальной медицинской и социальной проблемой в развивающихся странах. В основе его развития лежит недостаточное потребление продуктов животного происхождения, овощей и фруктов. Наиболее часто гиповитаминоз

выявляется у детей и женщин репродуктивного возраста. Также к группам риска относятся люди с нарушениями функций печени, поджелудочной железы и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, при которых нарушено усвоение жиров, включая витамин А. Субклинический дефицит витамина А диагностируется при снижении концентрации ретинола в сыворотке ниже 0,70 мкмоль/л (20 мкг/дл). При тяжелом дефиците концентрация снижается до 0,35 мкмоль/л и ниже. Одним из ранних клинических признаков дефицита витамина А является нарушение ночного зрения – гемералопия (куриная слепота), позднее могут формироваться очаги ороговения эпителия конъюнктивы (бляшки Бито), язвы и рубцы на роговице с развитием слепоты. Дефицит витамина А является основной причиной ксерофтальмии и предотвратимой слепоты в развивающихся странах.

При недостаточности витамина А на коже наблюдается фолликулярный гиперкератоз, нарушается обмен йода и железа, что приводит к нарушению функции щитовидной железы и железодефицитной анемии. На фоне недостаточного потребления витамина А наблюдается снижение иммунитета [28], резкое возрастание заболеваемости ОРВИ и кишечными инфекциями у детей, а также повышение смертности от инфекционных заболеваний [16].

По данным ВОЗ, нарушение ночного зрения наблюдается у 5,2 млн детей дошкольного возраста и почти у 10 млн беременных в 45 странах мира. Субклинический гиповитаминоз А, по результатам лабораторного исследования, регистрируется в 122 странах у 190 млн детей дошкольного возраста и 19 млн беременных. По данным ВОЗ, от 250 до 500 тыс. детей слепнут ежегодно из-за дефицита витамина А, после чего половина из них умирают в течение следующих 12 месяцев [29, 30].

В развитых странах тяжелые формы гиповитаминоза встречаются редко [29], в основном у людей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и пищеварительных желез, перенесших бариатрическую операцию, больных ВИЧ и алкогольной зависи-

мостью. Недостаточное потребление витамина А и низкая концентрация ретинола в крови встречаются и у здоровых людей, особенно у соблюдающих низкожировую диету для профилактики атеросклероза и у веганов, число которых стремительно увеличивается. При резких пищевых ограничениях у них также может развиваться типичная картина гиповитаминоза вплоть до необратимой слепоты [31].

По данным исследований, регулярно проводимых с 1987 года, доля населения Российской Федерации со сниженной концентрацией витамина А в сыворотке не превышает 4%. В 2015–2017 годах низкий уровень витамина А регистрировался в среднем у 3% обследованных, чаще – у пациентов с туберкулезом, у коренных жителей труднодоступного поселка за полярным кругом и беременных женщин, особенно к III триместру [32].

Согласно рекомендациям ВОЗ, дефицит витамина А считается серьезной проблемой общественного здравоохранения тогда, когда сниженное содержание витамина А в сыворотке (менее 0,7 мкмоль/л) наблюдается у 15% и более обследуемого населения.

Клинические исследования действия витамина А на организм человека включают две группы исследований: первая – предупреждение или устранение имеющегося дефицита витамина А в предрасположенных к дефициту популяциях (как правило, страны Африки и Юго-Восточной Азии), вторая – дополнительный прием витамина А для профилактики или лечения болезней цивилизации в развитых странах, где у населения редко встречается дефицит витамина А.

В развивающихся странах витамин А назначается с профилактической целью детям для снижения инфекционной заболеваемости и смертности. Инфекционные заболевания (сепсис, пневмония и т.д.) приводят к резкому повышению экскреции ретинола с мочой и истощению запасов в печени. Это может привести к субклиническому гиповитаминозу А, что в свою очередь повышает чувствительность организма к инфекции,

снижает иммунореактивность и замыкает порочный круг [5]. При уже имеющейся субклинической недостаточности происходит манифестация гиповитаминоза А: были выявлены случаи развития ксерофтальмии при заболевании корью [33].

В развивающихся странах ВОЗ рекомендует проводить профилактику дефицита витамина А у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет путем регулярного перорального приема витамина А. Детям в возрасте 6–12 месяцев витамин А назначается по 100000 МЕ, в возрасте 1–5 лет – по 200000 МЕ раз в 6 месяцев. В 2014 году ЮНИСЕФ поддерживала проведение программ дополнительного приема витамина А в 82 странах Африки, Азии, Центральной и Южной Америки [34].

Дополнительный прием витамина А способствует более высокому повышению уровня антител при введении БЦЖ и противокоревой вакцины, поддерживает структурную и функциональную целостность стенки кишечника [16, 35, 36]. Прием витамина А в дозе 100000–200000 МЕ раз в 4 месяца на протяжении года способствовал снижению частоты тяжелой инфекционной диареи у детей 6–48 месяцев на 20% [37].

В последнем метаанализе, объединившем результаты 47 исследований (1223 856 детей) из 19 стран мира, было продемонстрировано, что прием детьми в возрасте до 5 лет витамина А по схеме ВОЗ способствует снижению частоты возникновения диареи на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,82–0,87) и заболеваемости корью – на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,37–0,67), смертности от диареи – на 12% (ОР = 0,88; 95% ДИ: 0,79–0,98) и смертности от любых причин – на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,93). Достоверного влияния на частоту развития и смертности от респираторных заболеваний выявлено не было [38].

В предшествующем метаанализе было показано, что однократный прием витамина А может не оказывать влияния на общую смертность от кори, но двукратный прием способствует снижению как общей смертности, так и смертности от пневмонии, вызванной вирусом кори [39]. Для уточнения

эффективных доз и способов применения витамина А необходимы дополнительные исследования.

Влияние витамина А на заболеваемость респираторными заболеваниями у детей 6–47 месяцев изучалось в Индонезии. Дети до года получали по 103 000 МЕ в день, старшая возрастная группа получала по 206 000 МЕ витамина А в день. Была выявлена важная зависимость: у детей с недостаточностью питания наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости острыми инфекциями нижних дыхательных путей на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ: 0,375–1,331), в то время как у детей с адекватным пищевым статусом дополнительный прием витамина А, напротив, приводил к повышению заболеваемости на 83 % (ОР = 1,83; 95 % ДИ: 1,257–2,669) [40].

В развитых странах регулярный дополнительный прием витамина А для профилактики ОРЗ и инфекционной диареи не практикуется. Экспериментальные исследования указывают на то, что большие дозы витамина А при исходно адекватном пищевом статусе могут оказывать угнетающее влияние на функцию Т- и В-лимфоцитов [16]. Исключение составляют пациенты с ВИЧ, туберкулезом, а также пациенты с тяжелой соматической патологией, у которых нарушен обмен витамина А. Вместе с тем необходимо отметить практически полное отсутствие исследований, посвященных изучению дополнительного приема витамина А при пневмонии у взрослого, относительно здорового, населения развитых стран. Инфекционные заболевания приводят к сокращению запасов витамина А в организме, поэтому чрезвычайно важно изучение влияния приема витамина А в такой критической ситуации.

Влияние витамина А на фагоцитарную и окислительную активность макрофагов, количество и функции НК-клеток и Т-лимфоцитов, синтез ИЛ-2 и ФНО- α , которые активируют антимикробное действие макрофагов, позволяет рассматривать витамин А как один из эссенциальных элементов для повышения резистентности в отношении COVID-19. [41–43]. Во время вспышки лихорадки Эбола

дополнительный прием витамина А в дозе 200 000 МЕ в первый и (или) второй день поступления в стационар способствовал снижению смертности на 23 % (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,59–0,99; P = 0,041) [44].

Беременные. Согласно рекомендации ВОЗ, пристальное внимание адекватной обеспеченности витамином А необходимо уделять популяциям, где у 5 % или более женщин наблюдалась ночная слепота во время предыдущей беременности за последние 3–5 лет, которая закончилась рождением ребенка, или если у 20 % или более беременных женщин уровень ретинола в сыворотке ниже 0,70 мкмоль/л [45]. При выявлении дефицита рекомендуется нормализовать рацион питания так, чтобы беременная женщина получала витамин А из натуральных продуктов. При невозможности организовать полноценный рацион предлагается использовать биологически активные добавки к пище – источники витамина А. Добавки необходимо принимать ежедневно в дозе до 10 000 МЕ в сутки или еженедельно в дозе до 25 000 МЕ. Прием витамина А в этих популяциях не оказывает влияния на материнскую или перинатальную смертность, но способен предотвратить развитие гемералопии и анемии у беременной, а также снижает риск инфекционных осложнений у матери в послеродовом периоде [46].

Однократная доза витамина А не должна превышать 25 000 МЕ (около 7 500 мкг РЭ), так как безопасность более высоких доз сомнительна, и они могут оказывать тератогенный эффект при употреблении между 15-м и 60-м днями после зачатия [45].

В популяциях, где ежедневное потребление витамина А превышает 8 000 МЕ (2 400 мкг РЭ), прием добавок с витамином А не оказывает дополнительного положительного эффекта. При этом потенциальный риск развития побочных эффектов увеличивается при более высоком потреблении (более 10 000 МЕ в сутки).

Недоношенные дети. Витамин А играет важную роль в развитии органов и тканей плода, становлении

органов зрения и созревании легких. У недоношенных новорожденных дополнительный пероральный прием витамина А на протяжении в среднем 28 дней способствует уменьшению риска развития ретинопатии на 78 % (ОР 0,27; 95 % ДИ: 0,15–0,48; P < 0,001) [47], в том числе стадий II–V [48]. В Кокрейновском метаанализе также была показана способность витамина А снижать риск развития бронхолегочной дисплазии (потребность в дополнительном кислороде к 36-й неделе постконцептуального возраста) на 12 %, не оказывая влияния на потребность в кислороде к 28-му дню жизни [49]. Используя ранее инъекционные формы витамина А были неудобны и часто становились причиной развития осложнений у новорожденных, вследствие чего витамин А стал реже использоваться в практике. В настоящее время в Германии проводится крупное многоцентровое рандомизированное исследование NeoVitaA для изучения влияния высоких доз перорального приема витамина А (5 000 МЕ/кг в день) в течение 28 дней на частоту развития бронхолегочной дисплазии и смертности у недоношенных к 36-й неделе постконцептуального возраста [50].

Роль витамина А в профилактике осложнений пиелонефрита

Витамин А принимает участие в реэпитализации поврежденных при пиелонефрите слизистых и регуляции активности воспалительного процесса. Прием витамина А в сочетании с антибиотикотерапией способствовал сокращению в 1,5–2,0 раза длительности лихорадки, частоты мочеиспусканий и снижения аппетита у девочек 2–12 лет с острым пиелонефритом [51]. Одним из неблагоприятных исходов перенесенного острого пиелонефрита является нефросклероз. По данным разных авторов, он развивается в 5–57 % случаев. Добавление витамина А к стандартной антибиотикотерапии приводило к уменьшению развития нефросклероза у детей в возрасте до 12 лет на 47 %, по данным скинтиграфии, через 3–6 месяцев после перенесенного пиелонефрита [52].

Роль витамина А в регуляции функции щитовидной железы

Как отмечалось выше, белки RXR могут образовывать гетеродимеры с рецептором к гормонам щитовидной железы, в результате чего ретиноевая кислота способна подавлять экспрессию тиреотропного гормона (ТТГ) в гипофизе [53]. На периферии витамин А регулирует захват йода щитовидной железой и его включение в состав тиреоглобулина. В ряде регионов мира (Северная и Западная Африка и др.) у населения наблюдается сочетанный дефицит йода и витамина А. При этом на развитие зоба оказывают влияние обе микронутриентные недостаточности независимо друг от друга. Дефицит витамина А сопровождается повышением синтеза ТТГ, уменьшением захвата йода щитовидной железой и его связывания с тиреоглобулином, увеличением размеров щитовидной железы и повышением концентрации тиреоидных гормонов в периферической крови [54].

Прием витамина А позволяет не только повысить концентрацию ретинола в крови, но и оказывает влияние на функцию щитовидной железы даже без дополнительного приема йода в регионах с умеренным йоддефицитом. Прием витамина А в дозе 200 000 МЕ способствовал снижению концентрации ТТГ, тиреоглобулина и размеров щитовидной железы у детей 5–14 лет. Эффект был слабее, чем при приеме йода, но статистически достоверным. На концентрацию тиреоидных гормонов прием витамина А существенного влияния не оказывал [54].

У женщин в пременопаузальном периоде прием витамина А в дозе 25 000 МЕ в сутки на протяжении 4 месяцев способствовал снижению концентрации ТТГ и повышению концентрации Т3, что можно рассматривать как профилактику субклинического гипотиреоза [55].

Витамин А и железодефицитная анемия

Витамин А принимает участие в дифференцировке эритроцитов и мобилизации в них железа из депо [11, 12]. Дефицит железа – распространенная проблема во всем мире,

наиболее часто встречающаяся у детей дошкольного возраста и женщин репродуктивного возраста. В развитых странах дефицит железа часто выявляется у внешне здоровых женщин, соблюдающих низкокалорийную или веганскую диету, интенсивно занимающихся фитнесом или спортом. Дефицит витамина А усугубляет железодефицитную анемию [56, 57]. В исследованиях было показано, что комбинация витамина А с железом быстрее устраняет железодефицитную анемию, чем монотерапия препаратами железа [46, 58].

Витамин А и рассеянный склероз

Развитие рассеянного склероза связывают с нарушением работы иммунной системы и хроническим воспалительным процессом. Витамин А оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, его прием на протяжении года (по 25 000 МЕ в день первые 6 месяцев, затем по 10 000 МЕ в день следующие 6 месяцев) способствовал замедлению прогрессирования нарушения функции верхних конечностей и когнитивных функций, а также уменьшению утомляемости и депрессии [59].

Витамин А и пигментный ретинит

Пигментный ретинит – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением функционирования пигментного эпителия сетчатки с развитием гемералопии, сужением полей и снижением остроты зрения, вплоть до слепоты. Прием витамина А в дозе 15 000 МЕ в день на протяжении 4–6 лет замедлял потерю зрения у пациентов с пигментным ретинитом [60], не вызывая серьезных побочных эффектов [61]. Для уточнения оптимальных доз и режимов применения необходимы дальнейшие исследования.

Витамин А и онкологические заболевания

В эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что употребление большого количества витамина А (суммы ретиноидов и каротиноидов) в составе натуральных продуктов питания ассоциировано со снижением

риска развития онкологических заболеваний: глиомы – на 20 % [62], рака шейки матки – на 41 % [63], рака желудка – на 34 % [64], рака легких – на 14 % [65], мочевого пузыря – на 18 % [66], яичников – на 18 % [67], поджелудочной железы – на 16 % [68], пищевода – на 21 % [69].

Изолированное употребление ретиноидов было ассоциировано со снижением на 20 % риска развития меланомы [70] и рака шейки матки [63]. Экспериментальные исследования подтвердили способность ретинола подавлять канцерогенез в клетках кожи, молочной железы, печени, толстого кишечника, простаты и др. [12].

В конце прошлого века профилактическое действие витамина А в отношении развития рака легких было изучено в крупных исследованиях CARET и Physician's Health Study.

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Beta-Carotene And Retinol Efficacy Trial (CARET) включало 18 314 мужчин и женщин, относящихся к группе высокого риска развития рака легких: курящие, бывшие курильщики и рабочие асбестовых предприятий. Изучалось профилактическое действие комбинации 30 мг бета-каротина и 25 000 МЕ ретинола пальмитата в день в отношении развития рака легких. Продолжительность приема составила в среднем 4 года. Исследование было остановлено за 21 месяц до запланированного окончания в связи с полученными данными. При сравнении с группой плацебо в группе витаминов частота развития рака легких была выше на 28 %, общая смертность – на 17 % выше, в том числе смертность от рака легкого – на 46 %, смертность от сердечно-сосудистых катастроф – на 26 % [71].

Вместе с тем в исследовании Physician's Health Study, участниками которого были 22 тыс. мужчин-врачей, из которых курили только 11 %, прием 50 мг (83 500 МЕ) бета-каротина через день на протяжении более чем 12 лет не сопровождался повышением онкологической заболеваемости, в том числе раком легких [72].

В Кокрейновском обзоре 2020 года был сделан вывод, что у здоровых людей витамин А не оказывает влия-

ния на частоту развития рака легкого (ОР = 1,09; 95 % ДИ: 1,00–1,19; 5 РКИ; 212 314 участников) и смертности от рака легкого (ОР = 1,06; 95 % ДИ: 0,81–1,38; 3 РКИ; 190 118 участников). Но у курильщиков или работников асбестовых предприятий витамин А увеличивает риск заболеваемости раком легких (ОР = 1,10; 95 % ДИ: 1,01–1,20; 3 РКИ; 43 995 участников), смертность от рака легких (ОР = 1,18; 95 % ДИ: 1,01–1,38; 2 РКИ; 29 426 участников) и смертность от всех причин (ОР = 1,09; 95 % ДИ: 1,05–1,13; 2 РКИ; 32 883 участника) [73].

В другом метаанализе, объединившем 53 рандомизированных исследования (241 883 участника) было обнаружено, что бета-каротин в дозе выше 9,6 мг достоверно увеличивал смертность (ОР = 1,06; 95 % ДИ: 1,02–1,09; I² = 13 %), в то время как витамин А не оказывал достоверного влияния на общую смертность (ОР = 1,08; 95 % ДИ: 0,98–1,19; I² = 53 %) [74]. В настоящее время прием ретинола не связывают с развитием онкологической патологии, однако курильщикам и другим группам населения, имеющим высокий риск развития рака легких, рекомендуют воздержаться от регулярного потребления синтетических каротиноидов в дозах, превышающих физиологические.

Витамин А и репаративные процессы

Витамин А играет важную роль в процессах заживления тканей после ран и травм. Он стимулирует рост эпителия, фибробластов, грануляционной ткани, ангиогенез, синтез коллагена, эпителизацию и фиброплазию. Ожоги, переломы, хирургические вмешательства приводят к снижению концентрации в сыворотке ретинола и ретинол-связывающего белка. Кортикостероиды способны истощить запасы ретинола в печени. Дефицит витамина А быстро развивается при массивных поражениях покровных тканей, особенно у ожоговых пациентов. Дефицит витамина А приводит к замедлению и нарушению репаративных процессов. Накоплен значительный опыт применения витамина А в местных и системных формах для ускорения заживления ран.

Местное применение ретиноидов на протяжении 2–4 недель перед различными косметическими процедурами (химическим пилингом, дермабразией, лазерной шлифовкой лица и др.) приводит к снижению риска развития шрамов и нарушения заживления кожи [75]. Длительное применение 0,4 %-ного лосьона ретинола способствовало стимуляции синтеза гликозаминогликанов и коллагена, задержке жидкости в коже и уменьшению выраженности морщин [76]. Местные препараты ретиноевой кислоты применяются для лечения акне, фотостарения кожи, а также на слизистых для лечения лейкоплакии и предраковых поражений слизистой оболочки ротовой полости [77]. Кратковременное (около 10 минут) нанесение 0,05 %-ного препарата третиноина применяют для лечения хронических язв на нижних конечностях, например при диабетической язвенной стопе [78].

Пероральный прием витамина А также способствовал ускорению и разрешению острой воспалительной фазы при кожных повреждениях у животных, повышая образование противовоспалительного интерлейкина-10 и уменьшая образование провоспалительного ФНО- α , а также регулируя образование иммуноглобулинов IgA, пролиферацию лимфоцитов и моноцитов в периферической крови [79]. При плановых хирургических вмешательствах у пациентов с гиповитаминозом А, ВИЧ, сепсисом, переломами, травмами сухожилий или принимающими кортикостероиды рекомендуется прием витамина А в дозах 25 000 МЕ в сутки короткими курсами (2 недели) [80].

Гипервитаминоз А

Гипервитаминоз А возникает при употреблении больших доз ретиноидов. В связи с тем, что они хорошо усваиваются и медленно выводятся, к гипервитаминозу могут привести как одномоментное употребление большого количества витамина А, так и длительный прием сравнительно умеренных доз.

Острое отравление витамином А – относительно редкое явление, впервые описанное еще в XVI веке [81] по-

сле употребления людьми большого количества печени белого медведя или акулы, 100 г которой содержат более 200 000 мкг РЭ витамина А. При остром отравлении наблюдаются тошнота, головная боль, слабость, головокружение, потеря аппетита, сухость и шелушение кожи, повышение внутричерепного давления. У детей в возрасте до 6–8 месяцев были зарегистрированы случаи обратимого выбухания родничка при однократном употреблении 7 500 мкг РЭ [1]. У детей после приема витамина А в дозах 100 000–200 000 МЕ риск рвоты в течение следующих 48 часов увеличивался на 97 % [38].

Хроническая передозировка создается за счет длительного регулярного приема витамина А в дозах, превышающих физиологические (табл. 4). При хронической передозировке [1] наряду с вышеперечисленными симптомами могут наблюдаться кожный зуд и дерматит, фотосенсибилизация и нарушение пигментации кожи, сухость слизистых оболочек рта и конъюнктивы, выпадение волос, повышенная ломкость ногтей, носовые кровотечения и кровоизлияния, разрушение костной и хрящевой тканей, токсический гепатит, в тяжелых случаях – кома. Изредка отмечается обратимое повышение содержания триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. При этом отдельные группы населения, такие как пожилые, люди, страдающие алкоголизмом или имеющие наследственные формы гиперхолестеринемии, обладают большей чувствительностью к токсическому действию витамина А [11, 12, 19]. Повышение внутричерепного давления и связанную с этим головную боль могут вызывать как большие дозы витамина А, так и его производные (третиноин и изотретиноин) при системном применении. Внутричерепная гипертензия наблюдается у 50 % пациентов с гипервитаминозом А [82].

В нескольких проспективных исследованиях было показано, что длительный прием витамина А в дозе 1 500 мкг РЭ (5 000 МЕ) в день ассоциирован со снижением минеральной плотности костей у пожилых мужчин и женщин и повышением риска раз-

Таблица 4
Неблагоприятные побочные реакции
при длительном дополнительном приеме витамина А и дозы, их вызывающие [1]

Неблагоприятные побочные реакции	Минимальные дозы и время приема, с которыми связано появление неблагоприятных побочных реакций
Снижение минеральной плотности костей и переломы у женщин в перименопаузальном периоде	1 500 мкг РЭ в сутки
Тератогенность	Более 3000 мкг РЭ в сутки
Повышение концентрации холестерина (повышение на 2–3%)	7500 мкг РЭ в сутки в течение 4 лет
Гепатотоксичность	7500 мкг РЭ в сутки на протяжении 6 лет

вития остеопоротических переломов [83–85]. Полагают, что избыток ретинола может стимулировать костную резорбцию [86] и вмешиваться в действие витамина D на обмен кальция [87]. Вместе с тем недостаток витамина А также негативно сказывается на состоянии костной ткани у пожилых. Наблюдается U-образная зависимость между концентрацией ретинола в сыворотке крови и риском перелома шейки бедра: риск минимален при концентрации ретинола в сыворотке равной 2,14 мкмоль/л, более низкие и более высокие значения ассоциированы с повышением вероятности перелома [88]. Исследования показали, что наилучшее влияние на костный обмен оказывают дозы, близкие к ныне рекомендуемым.

В суточных дозах до 3 000 мкг РЭ (10 000 МЕ) витамин А не оказывает негативного влияния на развитие плода. Однако, учитывая наличие витамина А и каротиноидов в продуктах питания, не рекомендуется использовать максимально допустимые дозировки в витаминно-минеральных комплексах для беременных в популяциях, где дефицит витамина А встречается редко. Целесообразно, чтобы общее содержание витамина А в комплексе не превышало 1 500 мкг РЭ и не менее половины из этого количества составляли каротиноиды, употребление которых не ассоциировано с тератогенным действием.

Синтетические лекарственные ретиноиды как для системного, так и для местного применения способны оказывать тератогенное действие. В связи с этим женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные меры контрацепции за 4 недели до начала лечения, во время лечения и в течение 2 лет после

окончания приема ретиноидов [12, 18]. Не допускается также использование таких ретиноидов во время кормления грудью.

Таким образом, натуральные ретиноиды (природный витамин А) являются эссенциальными нутриентами, необходимыми человеческому организму на всех этапах развития. В развивающихся странах, где дефицит витамина А является серьезной медико-социальной проблемой, его дополнительный прием способствует снижению инфекционной заболеваемости и смертности у детей, предупреждает развитие гемералопии, ксерофтальмии и слепоты. В развитых странах дефицит витамина А встречается редко, как правило у людей с тяжелой соматической патологией (ожоги, травмы, ВИЧ, мальабсорбция и др.). Прием витамина А короткими курсами может ускорять репаративные процессы, оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. В настоящее время изучается эффективность витамина А в составе программ лечения заболеваний, вызванных COVID-19. Также большой интерес представляет исследование влияния витамина А на липидный обмен, инсулинорезистентность и развитие атеросклероза. Длительный прием витамина А здоровыми людьми в дозах, превышающих физиологическую потребность, нецелесообразен, так как не приводит к каким-либо положительным эффектам, но может стать причиной развития гипервитаминоза. Отдельного внимания заслуживает набирающее популярность веганство, при котором содержание ретинола в рационе минимально и часто встречается дефицит цинка, необходимого для метаболизма витамина А. Пациентам, придерживающимся ограничитель-

ных диет, целесообразно периодически определять содержание ретинола в сыворотке крови для своевременного выявления дефицита витамина А.

Публикация подготовлена при поддержке программы «Проект 5–100» Российского университета дружбы народов.

Список литературы

1. Tolerable Upper Intake Levels For Vitamins and Minerals. European Food Safety Authority. February 2006.
2. Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821 (1): 70–77.
3. Christian P, West KP, Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (2 Suppl): 435S–441S.
4. Amann PM, Eichmüller SB, Schmidt J, Bazhin AV. Regulation of gene expression by retinoids. *Curr Med Chem*. 2011; 18 (9): 1405–1412.
5. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1132.
6. Noy N. Signaling by retinol and its serum binding protein. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 93: 3–7.
7. Kiefer FW, Orasanu G, Nallamshetty S, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 coordinates hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism. *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3089–3099.
8. Miller AP, Coronel J, Amengual J. The role of β -carotene and vitamin A in atherogenesis: Evidences from preclinical and clinical studies [published online ahead of print, 2020 Jan 21]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020; 158635.
9. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (3): 190–198.
10. Ross AC. Vitamin A. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 260–277.
11. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамин и микроэлементы. Москва, 2003.
12. Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils M, ed. *Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999: 305–327.
13. Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. In: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2001: 329–346.
14. McCullough F, et al. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999; volume 58; pages 289–293.
15. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol*. 2014; 192 (7): 2953–2958.
16. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*. 2002; 71 (1): 16–32.
17. Barber T, Esteban-Pretel G, Marin MP, Timoneda J. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients*. 2014; 6 (11): 4984–5017.
18. Витамин и минералы у беременных и кормящих женщин (методическое письмо для врачей). Обучающие программы ЮНЕСКО. Москва. 2007. 142 с.
19. Справочник по диетологии. / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. – 3-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 544 с.
20. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients... [et al.]. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2001.
21. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

22. Королев А. А. Гигиена питания: руководство для врачей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 624 с.
23. Тугельян В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи плюс, 2012. – 284 с.
24. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299).
25. Ретинол. РАС. www.rlsnet.ru/tn_index_id_5073.htm#sostav-i-forma-vypuska.
26. Весаноид. РАС. www.rlsnet.ru/tn_index_id_7582.htm.
27. Никитина Е. А. О нас, витаминах, замолвите слово! (часть 1). Эстетическая медицина. 2009. № 1. С. 85–94.
28. Semba RD. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc.* 1997; 56 (1B): 459–469.
29. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. www.who.int/vmnis/database/vitamina/x/en/
30. Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012; 106 (4): 205–214.
31. Colev M, Engel H, Mayers M, Markowitz M, Cahill L. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43 (1): 107–109.
32. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Никитюк Д. Б., Тугельян В. А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // *Вопр. питания.* 2018. Т. 87, № 4. С. 62–68.
33. Gilbert C, Awan H. Blindness in children. *BMJ.* 2003; 327 (7418): 760–761.
34. Vitamin A supplementation: A statistical snapshot. Harnessing the power of two life giving drops. United Nations Children's Fund (UNICEF). February 2016.
35. Benn CS. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? *Dan Med J.* 2012; 59 (1): B4378.
36. Coutsooudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, Broughton M. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11 (3): 203–209.
37. Barreto ML, Santos LM, Assis AM, et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet.* 1994; 344 (8917): 228–231.
38. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD008524. Published 2017 Mar 11.
39. Mathew JL, Patwari AK, Gupta P, et al. Acute respiratory infection and pneumonia in India: a systematic review of literature for advocacy and action: UNICEF-PHFI series on newborn and child health, India. *Indian Pediatr.* 2011; 48 (3): 191–218.
40. Dibley MJ, Sadjimin T, Kjolhede CL, Moulton LH. Vitamin A supplementation fails to reduce incidence of acute respiratory illness and diarrhea in preschool-age Indonesian children. *J Nutr.* 1996; 126 (2): 434–442.
41. Zhang, L., and Liu, Y., 2020. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*, 92 (5), 479–490.
42. Chen KH, Wang SF, Wang SY, et al. Pharmacological development of the potential adjuvant therapeutic agents against coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *J Chin Med Assoc.* 2020; 10.1097/JCMA.0000000000000375.
43. Beigomohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 614. Published 2020 Jul 6.
44. Aluisio AR, Perera SM, Yam D, et al. Vitamin A Supplementation Was Associated with Reduced Mortality in Patients with Ebola Virus Disease during the West African Outbreak. *J Nutr.* 2019; 149 (10): 1757–1765.
45. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *World Health Organization* 2016.
46. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (10): CD008666. Published 2015 Oct 27.
47. Raghuvver TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews.* 2020; 21 (4): e249–e263.
48. Garofoli F, Barillà D, Angelini M, et al. Oral vitamin A supplementation for ROP prevention in VLBW preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2020; 46 (1): 77.
49. Garg BD, Bansal A, Kabra NS. Role of vitamin A supplementation in prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight neonates: a systematic review of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (15): 2608–2615.
50. Meyer S, Gortner L; NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2014; 105 (3): 182–188. DOI: 10.1159/000357212.
51. Kahbazi M, Sharafkhan M, Yousefichaijan P, et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med.* 2019; 42: 429–437.
52. Zhang GQ, Chen JL, Zhao Y. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (3): 373–379.
53. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev.* 2002; 60 (11): 374–377.
54. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (4): 1040–1044.
55. Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31 (4): 268–274.
56. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (4): 271–281.
57. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev.* 1997; 55 (4): 102–110.
58. Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet.* 1993; 342 (8883): 1325–1328.
59. Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, et al. Dietary Supplements on Controlling Multiple Sclerosis Symptoms and Relapses: Current Clinical Evidence and Future Perspectives. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (3): 95. Published 2019 Sep 12.
60. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (6): 761–772.
61. Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (4): 656–663.
62. Lv W, Zhong X, Xu L, Han W. Association between Dietary Vitamin A Intake and the Risk of Glioma: Evidence from a Meta-analysis. *Nutrients.* 2015; 7 (11): 8897–8904.
63. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 124 (2): 366–373.
64. Wu Y, Ye Y, Shi Y, et al. Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 620–626.
65. Yu N, Su X, Wang Z, Dai B, Kang J. Association of Dietary Vitamin A and β -Carotene Intake with the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Publications. *Nutrients.* 2015; 7 (11): 9309–9324.
66. Tang JE, Wang RJ, Zhong H, Yu B, Chen Y. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 130.
67. Wang Q, He C. Dietary vitamin A intake and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020; 40 (4): BSR20193979.
68. Zhang T, Chen H, Qin S, et al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Biosci Rep.* 2016; 36 (6): e00414.
69. Li K, Zhang B. The association of dietary β -carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112:10.17235/reed.2020.6699/2019.
70. Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102527.
71. Omen G, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2; 334 (18): 1150–5.
72. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334 (18): 1145–1149.
73. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp J. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 3 (3): CD002141. Published 2020 Mar 4.
74. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C (2013) Meta-Regression Analyses, Meta-Analyses, and Trial Sequential Analyses of the Effects of Supplementation with Beta-Carotene, Vitamin A, and Vitamin E Singly or in Different Combinations on All-Cause Mortality: Do We Have Evidence for Lack of Harm? *PLoS ONE* 8 (9): e74558.
75. Abdelmalek M, Spencer J. Retinoids and wound healing. *Dermatol Surg.* 2006; 32 (10): 1219–1230.
76. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol.* 2007; 143 (5): 606–612.
77. Armstrong WB, Meyskens FL, Jr. Chemoprevention of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122: 728–735.
78. Tom WL, Peng DH, Allaie A, Hsu D, Hata TR. The effect of short-contact topical tretinoin therapy for foot ulcers in patients with diabetes. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (11): 1373–1377.
79. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and Wound Healing. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34 (6): 839–849.
80. Polcz ME, Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34 (5): 695–700.
81. Г. де-Фер. Плавание Баренца (*Diarium Nauticum*). 1594–1597. Л., 1936.
82. Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Have M, Beecker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (2): 163–172.
83. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med.* 2003; 348 (4): 287–294.
84. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (8): 1349–1358.
85. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA.* 2002; 287 (1): 47–54.
86. Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr.* 2003; 133 (3): 777–783.
87. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001; 16 (10): 1899–1905.
88. Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, et al. The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies. *J Bone Miner Res.* 2014; 29 (9): 2032–2039.

Для цитирования. Орлова С. В., Никитина Е. А., Карушина Л. И., Пигарёва Ю. А., Пронина О. Е. Витамин А: позиция диетолога. Медицинский алфавит. 2020; (21): 49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Karushina L. I., Pigaryova Yu. A., Pronina O. E. Vitamin A dietologist's position. Medical alphabet. 2020; (21): 49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.



Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций)

О.Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

Е.В. Борисова, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 1³

Г.Ф. Пиксина, к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 1³

Е.Е. Павлеева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

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

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина» Департамента здравоохранения города г. Москвы

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations)

O. D. Ostroumova, E. V. Borisova, G. F. Piksina, E. E. Pavleeva

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. E. O. Mukhina, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

В настоящее время в связи с высокой доступностью лекарственных препаратов и растущим объемом фармацевтического рынка наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений печени (ЛПП), которые могут быть ассоциированы с приемом практически всех классов лекарственных средств (ЛС), отпускаемых по рецепту или без рецепта, включая фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище и т.п. В связи с высокой актуальностью данной проблемы статья посвящена эпидемиологии и классификации ЛПП, принципам ведения пациентов с ЛПП, прогнозу и профилактике ЛПП с учетом европейских и российских клинических рекомендации по ведению больных с ЛПП – Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL; 2019), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2019), Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР/РНМОТ) (2020). Подробно описаны критерии диагноза ЛПП, приведены ряд классификаций ЛПП (по степени тяжести, патогенетическая, клиничко-лабораторная, по фенотипам и клиничко-морфологическим формам). К факторам риска ЛПП относят возраст, пол, расу, генетические факторы, определенные сопутствующие заболевания и состояния, полипрагмазию, межлекарственные взаимодействия, особенности ЛС (доза, длительность приема, липофильность и др.). В диагностике ЛПП центральным звеном является оценка причинно-следственных связей между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов поражения печени, для этой цели рекомендуется использовать шкалу CIOMS-RUCAM, определены показания для биопсии печени. Диагноз исключения ЛПП и его постановка требуют проведения исследований, направленных на дифференциацию с острым вирусным гепатитом, аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона, синдромом Бада-Киари, первичным билиарным холангитом, первичным склерозирующим холангитом, желчекаменной болезнью, онкологическими заболеваниями. Рассмотрены варианты течения ЛПП с выделением благоприятных и неблагоприятных прогностических признаков. Обсужден выбор гепатопротективной терапии. Приведены данные о возможностях препарата Гептронг в лечении ЛПП. Особое внимание уделено профилактическим мерам, препятствующим развитию ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, диагностика, фенотипы, классификация, прогноз, ведение пациентов, фармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции.

Summary

Currently, due to the high availability of drugs and the growing volume of the pharmaceutical market, there is a clear trend towards an increase in the number of drug-induced liver injuries (DILI), which can be associated with the use of almost all classes of prescription or non-prescription drugs including herbal remedies, dietary supplements and biological food supplements, etc. Due to the high relevance of this problem, the article is devoted to the epidemiology and classification of DILI, the principles of management of patients with DILI, prognosis and prevention of DILI, taking into account European and Russian clinical recommendations for the management of patients with DILI – European Association for the Study of the Liver (EASL; 2019), Russian Gastroenterological Association (2019), Scientific Society of Gastroenterologists of Russia / Russian Scientific Medical Society of Therapists (NOGR / RNMOT) (2020). The criteria for the diagnosis of DILI are described in detail, a number of classifications of DILI are given (by severity, pathogenetic, clinical and laboratory, by phenotypes and clinical and morphological forms). Risk factors for DILI include age, gender, race, genetic factors, certain concomitant diseases and conditions, polypharmacy, drug-drug interactions, and drug characteristics (dose, duration of administration, lipophilicity, etc.). In the diagnosis of DILI, the central link is the assessment of cause-effect relationships between taking the inducer drug and the development of symptoms of liver damage, for this purpose it is recommended to use the CIOMS-RUCAM scale, and indications for liver biopsy are determined. The diagnosis of exclusion of DILI and its formulation require studies aimed at differentiation with acute viral hepatitis, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, Bad Chiari syndrome, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholelithiasis, and oncological diseases. Variants of the course of DILI with the selection of favorable and unfavorable prognostic signs are considered. The choice of hepatoprotective therapy has been discussed. The data on the possibilities of the drug Heptrone in the treatment of DILI are given. Particular attention is paid to preventive measures that impede the development of DILI.

Key words: drug-induced liver injuries, diagnostics, phenotypes, classification, prognosis, management of patients, pharmacotherapy, adverse drug reaction.

Эпидемиология

В настоящее время в связи с высокой доступностью лекарственных препаратов (ЛП) и растущим объемом фармацевтического рынка в мире и в Российской Федерации наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений печени (ЛПП). ЛПП могут быть ассоциированы с приемом практически всех классов лекарственных средств (ЛС), отпускаемых по рецепту или без рецепта, включая фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище, биологически активные добавки (БАДы) [1, 2].

В мире в структуре больных, госпитализируемых в стационары с заболеваниями печени, 2–5 % составляют пациенты с лекарственно-индуцированным холестазом, а 10 % – с лекарственным гепатитом [2]. Согласно статистике зарубежных авторов, частота ЛПП составляет 1–19 случаев на 100 тыс. человек в год [3]. В 2–5 % случаев ЛПП служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, они составляют около 10 % всех случаев острого гепатита [4, 5], являются причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [4, 6] и обуславливают до 40 тыс. смертей в год [7, 8]. В связи с развитием ЛПП ежегодно в США выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени [9]. В странах Европы ЛС становятся причиной желтухи у 2–5 % госпитализированных больных, острых гепатитов у пациентов старше 40 лет – в 40 % случаев, фульминантной печеночной недостаточности – в 13–25 % случаев [10]. В Российской Федерации острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, антигипертензивных и антиаритмических средств [11].

Необходимо отметить, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. С одной стороны, часто это связано с нежеланием пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, ЛС для повышения потенции, для снижения веса и др.), а, с другой – с недостаточной информированностью врачей разных специальностей о разных типах ЛПП, недостаточно тщательным сбором фармакологического анамнеза медицинскими работниками, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики ЛПП, нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. Поэтому истинная распространенность ЛПП остается неизвестной, но она выше, чем данные официальной статистики [12].

Установлено, что среди лекарственных препаратов, вызывающих ЛПП, наиболее часто причинами летальных исходов были прием ацетаминофена (парацетамола), анальгетиков, ЛС, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, антиконвульсантов, гормональных средств, антибиотиков, противотуберкулезных препаратов, противоопухолевых средств, препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антигипертензивные, антиаритмические, гиполипидемические средства, ангиагреганты и антикоагулянты) [1, 13]. Необходимо

учитывать, что не только ЛС, но и различные БАДы, средства народной медицины, в том числе растения, использующиеся в китайской и аюрведической медицине, например чистотел, цимицифуга, дубровник, блоховник, составляющие Гербалайфа и многих других препаратов, являются этиологическим фактором развития ЛПП [1, 14, 15]. В этом случае важное значение имеет взаимодействие между различными фитокомпонентами, что приводит к усилению их изначально высокой гепатотоксичности. Поэтому в последние годы отмечается высокий рост ЛПП, преимущественно в странах Азии (чаще в результате приема средств для похудения и препаратов, применяющихся в нетрадиционной медицине) [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) регистрирует нежелательные лекарственные реакции (НЛР) с 1968 года, помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 года учет токсичности ЛС осуществляет Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), случаи ЛПП регистрируются в специально созданной базе данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичные базы данных существуют в Испании и других странах Европы. В России за последние годы также проводится регистрация случаев ЛПП, главным образом врачами, клиническими фармакологами на сайте www.regmed.ru [2].

В связи с возрастающей актуальностью этой проблемы и ее большой практической значимостью в последние годы были опубликованы европейские и российские клинические рекомендации по ведению больных с ЛПП – Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL; 2019) [16], Российской гастроэнтерологической ассоциации (2019) [17], Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР / РНМОТ) (2020) [18].

Критерии ЛПП

В настоящее время клинический диагноз ЛПП остается диагнозом исключения и может быть установлен после всестороннего анализа фармакологического анамнеза пациента, клинических признаков поражения печени, динамической оценки изменений в биохимических тестах печеночных синдромов, после оценки истинной или идиосинкразической гепатотоксичности данного препарата, если это возможно, а также после исключения других причин поражения печени. При необходимости может быть проведено гистологическое исследование печеночной ткани [1, 3].

В отсутствие гистологической верификации повреждение печени при воздействии ЛС диагностируется при наличии [17, 18]:

- повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше двух верхних границ норм (ВГН);
- повышения уровня связанного билирубина более двух ВГН;

- сочетания повышения активности аспаратами-нотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей – более двух ВГН).

В случае менее чем двукратного повышения лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, рекомендуют употреблять термин «изменение печеночных тестов» [17].

Также рекомендуется определение показателя R (отношение активностей АЛТ [кратность к ВГН] и ЩФ [кратность к ВГН]), в том числе в процессе наблюдения за больным [19].

Классификация

Существует несколько классификаций ЛПП. Согласно **патогенетической классификации** ЛПП подразделяют [7, 8, 17] на:

1) **гепатотоксические** ЛПП (повреждение прямого действия – НЛР, тип А) – связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы ЛП и стереотипии, могут развиваться у любого человека с той или иной степенью тяжести, имеют короткий латентный период, по механизму действия связаны с непосредственным поражением клеточных структур гепатоцитов, гистологически проявляются некрозом гепатоцитов и (или) жировой дистрофией печени [18]. В развитых странах чаще всего развитие тяжелых гепатотоксических ЛПП ассоциировано с приемом парацетамола, поскольку он относится к категории безрецептурных препаратов;

2) **идиосинкразические** ЛПП (непрямое повреждающее действие – НЛР, тип В) – возникают у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью (образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы / индивидуальная чувствительность) или генетическими особенностями, не зависят или мало зависят от дозы ЛС, их клиническое течение и исходы крайне вариabельны [20], латентный период может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев – 2020, на их долю приходится 13–16 % случаев острой печеночной недостаточности [7, 8].

По типам ЛПП (клинико-лабораторные варианты). Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) было предложено выделить определенных типов поражения печени согласно показателю R – это отношение активности АЛТ (кратность к ВГН) к ЩФ (кратность к ВГН), в том числе на основании его повторной оценки в процессе наблюдения за больным [17, 21]:

$$R \text{ (отношение)} = \frac{\text{АЛТ (кратность ВГН)}}{\text{ЩФ (кратность ВГН)}} [21].$$

Таким образом, на основании клинико-лабораторных данных выделяют следующие типы повреждения печени

[17, 18]: 1) **гепатоцеллюлярный тип** – повышение активности АЛТ более 2 ВГН или $R \geq 5$, характеризуется более тяжелой степенью поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами, типично острое течение, а сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов) [18]; 2) **холестатический тип** – повышение активности только ЩФ более 2 ВПН или $R \leq 2$ при хроническом течении; 3) **смешанный тип** – повышение активности АЛТ более 2 ВПН, ЩФ более 2 ВПН, $R = 2–5$ при хроническом течении.

По характеру течения ЛПП подразделяют [18] на:

1) **острое** ЛПП – изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 месяцев от начала приема ЛП; 2) **хроническое** ЛПП – стойкое повреждение печени, сохраняющееся более чем через год после начала приема ЛПП;

3) **персистирующее** ЛПП – сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 месяцев при гепатоцеллюлярном и более 6 месяцев при холестатическом ЛПП.

Это положение основано на том, что фиброз печени формируется через 3 месяца от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП [22], при холестатическом типе ЛПП термин «хроническое» применим при длительности заболевания 6 и более месяцев. Диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени.

ЛПП также классифицируют **по степени тяжести** [17, 19, 23, 24]. В клинической практике рекомендуется использовать критерии Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) [19] с учетом исследования DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network (2007) [19, 24]:

- 1) **легкое** течение – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, при этом уровень общего билирубина менее 2 ВПН и международного нормализованного отношения (МНО) менее 1,5;
- 2) **умеренное** течение – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, при этом уровень общего билирубина ≥ 2 ВГН, наличие клинических симптомов (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела);
- 3) **тяжелое** течение: 3.1) умеренно тяжелое – повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продлонгация текущей госпитализации из-за развития ЛПП); 3.2) тяжелое – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВГН и есть одно из следующего: печеночная недостаточность (МНО более 1,5; асцит или энцефалопатия); существенное нарушение функции другого (-их) органа (-ов), почек и (или) легких вследствие ЛПП;
- 4) **фатальное** течение или необходимость в трансплантации – смерть или трансплантация печени.

Наконец, выделяют несколько **фенотипов ЛПП** [17, 25].

1. С развитием некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией:
 - а. острый гепатоцеллюлярный некроз (перивенулярный – зона 3; перипортальный – зона 1),
 - б. массивный прогрессирующий некроз печени (острая печеночная недостаточность),
 - с. острый вирусоподобный гепатит,
 - д. острый аутоиммунopodobный гепатит,
 - е. моноклеозоподобный гепатит,
 - ф. хронический вирусоподобный гепатит,
 - г. гранулематозный гепатит.
2. Холестатический вариант:
 - а. острый внутрипеченочный холестаз без или с воспалительной инфильтрацией,
 - б. хронический внутрипеченочный холестаз без или с воспалительной инфильтрацией,
 - с. с развитием билиарного склероза,
 - д. с исчезновением желчных протоков.
3. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант.
4. Стеатоз:
 - а. микровезикулярный,
 - б. макровезикулярный,
 - с. стеатогепатитоподобное поражение,
 - д. фосфолипидоз.
5. Сосудистый вариант:
 - а. с дилатацией синусоидов,
 - б. пелиозный гепатит,
 - с. синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь),
 - д. тромбоз печеночных вен (синдром БаддаКиари),
 - е. гепатопортальный склероз,
 - ф. узловая регенеративная гиперплазия.
6. Вариант с хроническим течением с развитием тяжелого фиброза и цирроза печени.
7. Вариант с развитием опухоли печени:
 - а. гепатоцеллюлярная аденома,
 - б. гепатоцеллюлярная карцинома,
 - с. холангиокарцинома.

Также в российских рекомендациях по ЛПП РГА (2019) [17, 26] приведена классификация ЛПП **по клинико-морфологическим формам**.

1. Острое повреждение гепатоцитов чаще вызывают такие ЛП, как изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды. Гистологически эта форма проявляется лобулярной, преимущественно лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией ± дистрофией и некрозом гепатоцитов, очаговой дезорганизацией печеночных балок, холестаз отсутствует.
2. Аутоиммунopodobный гепатит, например на фоне терапии нитрофурантоином, миноциклином, ипилимабom. При гистологическом исследовании биоптатов выявляется плазмoклеточная перипортальная инфильтрация.
3. «Чистый» холестаз, наиболее часто его вызывают анаболические стероиды, эстрогены. При этой клинико-мор-

фологической форме отмечаются холестаз в цитоплазме гепатоцитов и (или) дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления.

4. Холестатический гепатит: гистологически портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание центрoлoбулярного холестаза. Развивается на фоне приема таких ЛС, как фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин и др.
5. Гранулематозный гепатит, при котором в биоптатах печени выявляют эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза. Его развитие ассоциировано с приемом изониазида, интерферонов, аллопуринола и др. ЛП.
6. Хронический гепатит: ассоциирован с применением диклофенака, метилдопа, бентазипама, обуславливает возникновение инфильтрации портальных трактов и перипортальной зоны, фиброз портальных трактов с распространением в паренхиме.
7. Макровезикулярный стеатоз развивается на фоне приема тетрациклинов, стероидов, препаратов золота, 5-фторурацила, метотрексата, тамоксифена и ряда других ЛС, характеризуется накоплением в гепатоцитах крупных липидных капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительной инфильтрации или холестаза.
8. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с приемом таких ЛС, как вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин и др., для него характерно диффузное накопление в гепатоците мелких капель липидов без значительной инфильтрации или холестаза.
9. Неалкогольный жировой гепатоз развивается на фоне приема большого количества ЛС [27], например тамоксифена, амиодарона. Гистологически определяются макро- и микровезикулярный стеатоз, гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов без значительной инфильтрации.
10. Синдром исчезающих желчных протоков – отсутствие междольковых желчных протоков более чем в 50 % портальных трактов в биоптате. Описаны случаи его развития на фоне приема амоксициллин-клавуланата, сульфаниламидов и ряда других ЛС.
11. Фиброз и цирроз – характеризуется нарушением архитектоники печени, тяжелым септальным фиброзом, образованием узлов регенерации гепатоцитов (изониазид, метотрексат, метилдопа и некоторые другие ЛС).

Одно и то же ЛС может приводить к развитию разных типов, фенотипов и клинико-морфологических форм ЛПП [17, 28].

Кодирование по МКБ-10

- К71. Токсическое поражение печени.
Включено:
 - лекарственная;
 - идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени,
 - токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

Исключено:

- алкогольная болезнь печени (K70.0),
- синдром Бадда-Киари (I82.0).

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

- K71.0. Токсическое поражение печени с холестазом.
- K71.1. Токсическое поражение печени с печеночным некрозом.
- K71.2. Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.
- K71.3. Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.
- K71.4. Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита.
- K71.5. Токсическое поражение печени, протекающего по типу хронического активного гепатита.
- K71.6. Токсическое поражение печени с картиной гепатита, неклассифицированное в других рубриках.
- K71.7. Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.
- K71.8. Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени.
- K71.9. Токсическое поражение печени неуточненное.

В окончательный диагноз ЛПП рекомендуется включать название участвующего препарата, клинический тип ЛПП, острый или хронический вид ЛПП, показатель RUCAM и степень тяжести ЛПП [1, 3, 29].

Факторы риска

К основным факторам риска развития ЛПП относят возраст, пол, расу, генетические факторы, определенные сопутствующие заболевания и состояния, полипрагмазию, лекарственные взаимодействия, особенности ЛС (доза, длительность приема, липофильность и др.) [17, 18].

Возраст. Пожилой возраст является одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний в целом и ЛПП, в частности [28]. С возрастом в силу старения органов и систем в них происходят ряд изменений, которые, в свою очередь, обуславливают изменение фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Также фактором риска развития отдельных фенотипов ЛПП является детский возраст [30, 31].

Пол. Женский пол служит независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89%) [32, 33]. Кроме того, у женщин чаще развивается хронический гепатит в рамках ЛПП при применении ряда ЛП (галотан, миноциклин, нутрафуантоин). Напротив, холестатический тип ЛПП чаще встречается у мужчин [27], также у мужчин развивается ЛПП при использовании амоксициллина-клавуланата и азатиоприна [31].

Раса. Монголоидная раса считается независимым фактором риска развития ЛПП, потребовавших трансплантации печени, а негроидная раса ассоциирована с повышенным риском развития хронического ЛПП (данные основаны на наблюдении за более чем 900 пациентами с идиосинкразическими ЛПП) [34].

Сопутствующие заболевания и состояния. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда ЛП, оно также обуславливает значительное увеличение степени их тяжести. Подобные закономерности отмечены в отношении применения парацетамола, изониазида, никотинамида [35]. Ожирение повышает риск развития ЛПП при применении галотана, троплитазола. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием [17]. Хотя сахарный диабет не является фактором риска развития ЛПП, его наличие ассоциируется с повышенным риском хронизации ЛПП при их возникновении и летального исхода [26]. У пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С повышен риск развития фиброза печени, ассоциированного с применением ибупрофена и противотуберкулезных препаратов [31], а у больных с ВИЧ и СПИД повышен риск развития гиперчувствительности при использовании сульфаниламидов [31]. Установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек имеется повышенный риск развития гепатита и фиброза печени на фоне применения тетрациклина и метотрексата [31].

Генетические факторы риска [36]. Генетическая предрасположенность рассматривается в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при приеме ЛС. Так, генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций позволили обнаружить статистически значимые взаимосвязи развития ЛПП с локусами HLA-области хромосомы 6 на фоне терапии ЛС [37], таких как, например, флуклоксациллин, амоксициллин-клавулат, лумиракоксиб, лапатиниб, ксимерган, тиклодипин, тербинафин, фенофибрат, тиклодипин [26].

Факторы, связанные с особенностями ЛП. В случаях предсказуемой гепатотоксичности факторами риска являются доза ЛС, его концентрация в плазме крови и длительность применения ЛП [17]. Так, имеются данные, что концентрация в крови парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и некоторых препаратов растительного происхождения имеют линейную взаимосвязь с риском возникновения ЛПП, а общая доза, частота и продолжительность приема метотрексата и витамина А соотносятся с риском развития фиброза печени [31]. Кроме того, имеют значения химическая структура и молекулярный вес ЛС [26]. Данные о влиянии липофильности ЛС на риск развития ЛПП противоречивы [38, 39].

Лекарственные взаимодействия. Одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных болезней вообще и ЛПП, в частности, являются полипраг-

мазия и, как следствие, межлекарственные взаимодействия [28]. Известно потенцирование гепатотоксического эффекта ЛС путем индукции метаболизма через систему цитохрома Р450 (СYP) или мембранных переносчиков. Например, риск развития ЛПП повышается при одновременном применении вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами или при совместном применении парацетамола с изониазидом, зидовудином и низкими дозами фенитоина [31]. Для оценки потенциального взаимодействия лекарственных препаратов, рекомендуется использовать электронный ресурс www.drugbank.ca/interax/multi_search [17].

Метаболические факторы [17]. Метаболические нарушения как факторы риска ЛПП реализуются через процессы синтеза реактивных метаболитов (например, подтверждено экспериментально прямое цитотоксическое действие карбамазепина, аминазина, клозапина [40]), повреждения путей транспорта и выведения ЛС (факт подтвержден для диклофенака, вальпроевой кислоты, тамоксифена, ацетилсалициловой кислоты [26]), нарушения детоксикации [31], ингибирования активности белков – транспортеров солей желчных кислот с развитием холестатического фенотипа ЛПП (продемонстрировано на примере кетоконазола, нефазодона, лапатиниба [41]).

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [42].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития цирроза печени [18].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, зуд, кожную сыпь, желтуху (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения различной локализации [17].

В анамнезе необходимо учитывать возраст, пол, этническую принадлежность пациента. Детально отметить подробное течение заболевания с указанием приема всех ЛС, а также БАДов, лекарственных трав, длительности, дозы, даты начала и окончания приема; был ли факт приема данных ЛС (БАДов, лекарственных трав и т.п.) ранее; наличие ранее побочных реакций на ЛП и толерантность к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии) [17, 18, 43].

Необходимо также уточнить наследственность, аллергологический анамнез, наличие и течение других заболеваний печени, сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность), употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы) [17, 18, 43].

Объективное исследование включает осмотр кожных покровов, перкуторное и пальпаторное исследование органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой и выделительной систем (то есть проводится полноценный физикальный осмотр больного для констатации патологии печени и выявления или исключения возможной патологии со стороны других органов и систем) [17, 18]. Особое внимание – на общее состояние, уровень сознания, лихорадку, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморрагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.) и т.п. В ряде случаев определяется псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь) [17, 18]. К ЛП, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты [18].

Лабораторная диагностика. Пациенту с подозрением на ЛПП, помимо рутинных лабораторных исследований (клинического анализа крови, мочи, комплекса биохимических показателей крови и коагулограммы), рекомендуется назначение стандартных серологических исследований и исследований на РНК и ДНК вирусных гепатитов – острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит [1, 3, 29]. Также рекомендуется обследование на острую инфекцию, вызванную цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) либо вирусом герпеса простого (ВПГ), при исключении распространенных вирусных гепатитов (А, В, С) либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии [1, 3, 29].

Инструментальная диагностика включает визуализирующие методы исследования органов брюшной полости [3], особенно у лиц с подозрением на лекарственный холестаз (УЗИ, либо КТ, либо МРТ органов брюшной полости) с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов [1, 3, 29]. Проведение эндоскопической ретроградной холангиографии рекомендуется ограничить случаями, когда рутинные визуализирующие исследования не позволяют исключить наличие компонентов в общем желчном протоке, ПСХ либо панкреато-билиарные злокачественные процессы [1, 3, 29].

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП [17].

Выполнение *биопсии печени* рекомендуется [18]:

- в тех случаях, когда одной из возможных причин повреждения печени является аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии [1, 3];

- при продолжающемся повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС [1, 3];
- если максимальный уровень АЛТ не снизился на более чем 50 % через 30–60 дней после развития патологии при гепатоцеллюлярном ЛПП, либо если максимальный уровень ЩФ не уменьшился более чем на 50 % через 180 дней после развития патологии при холестатическом ЛПП, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного препарата [1, 3];
- когда предполагается продолжение приема подозреваемого ЛС либо его повторное назначение печени спустя 180 дней после отмены ЛС – для исключения хронического заболевания печени, не связанного приемом ЛС, и (или) диагностики хронического течения ЛПП [1, 3].

Несмотря на вышеизложенный спектр исследований, однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения печени, не существует [17, 18]. Поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени.

Для широкой клинической практики в настоящее время рекомендуется шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), которая была разработана под эгидой CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences; 1989). Последние обновления RUCAM опубликованы в 2016 году [44]. RUCAM состоит из двух частей, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП. Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты: временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС; течение заболевания после отмены препарата; наличие специфических факторов риска; применение других потенциально гепатотоксических ЛС; исключение других причин заболевания печени; известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакция на повторное применение предполагаемого препарата. Каждый признак оценивается в баллах, которые затем суммируются. Сумма баллов позволяет оценить причинно-следственную связь между приемом ЛС и ЛПП как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов), весьма высоковероятную (9 и более баллов). Количество баллов ≤ 0 означает исключение возможности ЛПП при приеме данного ЛП [1, 3, 29]. При этом, если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с имеющимися литературными данными [17]. Шкала RUCAM рекомендуется для применения в клинической

практике Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), а также экспертами РГА [17], НОГР, РНМОТ [18].

Дифференциальный диагноз

В настоящее время ЛПП – диагноз исключения, он требует проведения исследований, направленных на дифференциацию с другими заболеваниями [17, 18, 20]. Спектр дифференциальной диагностики включает острый вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Бада-Киари, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, желчекаменную болезнь, онкологические заболевания [17, 18, 20].

Согласно рекомендации American College of Gastroenterology 2014 года [20] алгоритм действий дифференциальной диагностики при подозрении на ЛПП в случае гепатоцеллюлярного типа поражения ($R \geq 5$) или смешанного типа ($R = 2-5$) включает проведение следующих исследований первой линии: серологические исследования для исключения острых вирусных гепатитов (антиНА-IgM, антиHCV, HCV-RНК, HBsAg, антиHDV, HBV-ДНК, антиHEV-IgM, антиHEV-IgG, HEV-RНК), аутоиммунного гепатита (общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, антиLKM-1, антиSLA), определение нуклеиновых кислот вирусов (цитомегаловирус; вирус Эпштейна – Барр; вирус простого герпеса, вирус varicella-zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); визуализирующие исследования (например, ультрасонография брюшной полости, МР- и КТ-томография), а также исследования второй линии в зависимости от конкретных случаев – церулоплазмин, суточная экскреция меди, консультация офтальмолога, невролога для исключения болезни Вильсона, серологические исследования менее распространенных вирусов, биопсия печени и др. При определении холестатического типа повреждения ($R \leq 2$) исследования первой линии включают визуализирующие методы (ультрасонография брюшной полости – исключение желчекаменной болезни, онкологических заболеваний); исследования второй линии – холангиографию (эндоскопическую или магнитно-резонансную – исключение первичного склерозирующего холангита, онкологических процессов, желчекаменной болезни); серологические исследования для исключения первичного билиарного цирроза (холангита) (определение антинуклеарного фактора, антимитохондриальных антител), биопсию печени.

Ведение пациентов с ЛПП

Первым и главным шагом в лечении ЛПП является прекращение приема препарата, вызвавшего поражение печени, или, если это по какой-то причине невозможно, снижение его дозы [17, 18].

Согласно рекомендациям FDA (2009) [45], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

1. повышение активности АЛТ или АСТ более 8 ВГН;
2. повышение активности АЛТ или АСТ выше 5 ВГН более 2 недель;
3. повышение активности АЛТ или АСТ выше 3 ВГН и содержание общего билирубина более 2 ВГН или МНО более 1,5;
4. повышение активности АЛТ или АСТ более 3 ВГН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и (или) эозинофилии (более 5 %) [45, 46].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, эксперты РГА [17], НОГР, РНМОТ [18] подчеркивают целесообразность их использоваться и в рутинной клинической практике.

Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии) [18, 47], с неблагоприятным прогнозом (закон Хая, см. ниже). Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40 % пациентов с ЛПП [20, 48, 49].

Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени тяжести ЛПП, его фенотипе и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики ЛС-индуктора [17, 18]. Возможно использование различных гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП [17].

Согласно клиническим рекомендациям 2019 года [17] для лечения ЛПП показано использование ряда ЛС: N-ацетил-L-цистеин, L-карнитин, холестирамин, глюкокортикоиды (ГКС), ремаксол, адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAME), бициклол, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды. В клинических рекомендациях 2020 года [18], помимо перечисленных выше ЛП, рекомендуются L-орнитин L-аспартат, таурин, гидролизаты плаценты человека.

При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указаны побочная реакция на подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы) [17].

Пациенты с ЛПП должны находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени, поэтому в такой клинической ситуации требуются более

долгосрочное наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, также должны наблюдаться пролонгированно для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита [17].

Прогноз

Как правило, пациенты с ЛПП имеют благоприятный прогноз. Обращаясь к данным проспективных исследований, следует уточнить, что летальность и (или) потребность в трансплантации печени составляют 3,7–11,0 % зарегистрированных случаев ЛПП [80], хронизация процесса – 7,0–14,0 % [20, 80]. При долговременном наблюдении 712 пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8 % из них был диагностирован цирроз печени [81]. Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 месяцев от исходного воздействия ЛС [20].

Следует отметить, что пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом [67], однако в то же время при холестатическом типе ЛПП чаще отмечается переход в хроническую форму [34].

Как факторы риска тяжелых ЛПП с развитием острой печеночной недостаточности рассматривают женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [42].

Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Hu's Law) [82] – эмпирическая закономерность, согласно которой у пациента есть высокий риск летального ЛПП (в 10 % случаев, а в старших возрастных группах – до 50 %), если ЛП вызывает печеночно-клеточную, а не холестатическую желтуху. Закон Хая состоит из трех частей: а) трех- или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ; б) более чем в два раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВГН ЩФ); в) отсутствие других причин подобной комбинации повышенных аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки – вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени или иного лекарства, способного вызвать наблюдаемое поражение. Специфичность закона Хая – 92 %, чувствительность – 68 % [6, 32, 83, 84].

Также описаны гистологические признаки, которые свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе ЛПП: массивный некроз, микровезикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. В свою очередь, выявление гранулем и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с благоприятным исходом [85].

Профилактика

Для профилактики развития ЛПП рекомендуются следующие мероприятия [17, 18]:

1. рекомендуется назначать препараты в соответствии с показаниями при строгом учете межлекарственных взаимодействий. Необходимо соблюдать дозы,

кратность и длительность приема, пути введения лекарственного препарата, использовать персонализированный подход к лекарственной терапии в рутинной клинической практике, избегать полипрагмазии [1, 3];

2. для пациентов с хроническими заболеваниями печени или множественными факторами рисками поражения печени рекомендуется тщательно подходить к выбору ЛПП, учитывая его гепатотоксичность [<http://livertox.nlm.nih.gov>], принимать во внимание амнестические данные о наличии у пациента НЛР. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности;
3. следует предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме фитопрепаратов и (или) диетических добавок, также следует предоставить пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность как ЛС – рецептурные и безрецептурные [1, 3];
4. мониторировать биохимические показатели, отражающие функцию печени, – исходно, перед назначением ЛС и в дальнейшем с определенной периодичностью в ходе динамического наблюдения с целью ранней диагностики ЛПП и коррекции фармакотерапии. Идентифицировать на всех этапах лечения пациентов с высоким риском ЛПП для решения вопроса о снижении дозировки ЛС и его отмены или замены на другое ЛС с меньшим риском развития гепатотоксических НЛР, если это возможно [1, 3];
5. необходимо повышать информированность врачей разных специальностей и пациентов о ЛПП, о потенциальной гепатотоксичности ЛС, в том числе растительных препаратов, БАДов, лекарственных растений и т.п. [1, 3];
6. рекомендуется использование врачами и пациентами ресурсов интерактивных веб-сайтов [1, 3] <http://livertox.nlm.nih.gov> [17], https://www.drugbank.ca/interax/multi_search [17], <https://www.hep-druginteractions.org/checker> [17] и мобильного приложения HEPiChart [17].

В ряде случаев рекомендовано профилактическое назначение различных гепатопротекторов, особенно у пациентов с факторами риска развития ЛПП. Так, например, ремаксол рекомендован для профилактического приема в онкологической практике (при применении доцетаксела, эрлотиниба, гемцитабина, иматиниба, иринотекана, паклитаксела, сорафениба, топотекана, винорелбина) [17].

Новые гепатопротекторы и их возможности в лечении и профилактике ЛПП

В последние годы (2019) в России был зарегистрирован гепатопротектор Геπτронг® (ООО «Ксеалмед», Россия). Геπτронг способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, оказывает

антиоксидантное действие и тем самым уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) [86]. Препарат также усиливает антиоксидантную функцию печени, улучшает ее белок-синтезирующую и липидобразовательную функции. Геπτронг® уменьшает воспалительные изменения в печени, что ведет к снижению активности деструктивного процесса, уменьшает интенсивность и ускоряет исчезновение клинических проявлений поражения печени, в том числе холестатического синдрома, а также цитолитического, мезенхимально-воспалительного, диспепсического и астеновегетативного синдромов [86, 87].

Разрешение синдрома холестаза выражается в существенном ускорении обратного развития желтухи, нормализации уровня билирубина, активности ЩФ, а также ликвидации картины внутрипеченочного холестаза [87]. Противовоспалительный эффект препарата Геπτронг® при острых вирусных гепатитах клинически выражается в более быстром купировании диспепсических явлений и нормализации активности печеночных трансаминаз [87]. Достижение клинико-биохимической ремиссии при лечении диффузных заболеваний печени происходит в течение 3 недель лечения [87].

Патофизиологические механизмы действия Геπτронга® при хронических и острых заболеваниях печени многообразны и включают [87]:

- снижение уровня aberrантных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), экспрессию антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах. Это сопровождается подавлением агрессии Т-лимфоцитов по отношению к клеткам печени, уменьшением продукции аутоантител и, как следствие, купированием иммунопатологических реакций в печени [87];
- подавление активности 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В₄, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления и индуцирует высвобождение секреторных гранул нейтрофилов, что связано с образованием реактивных форм кислорода [87];
- подавляющее действие на систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) за счет подавления образования провоспалительных интерлейкинов -1, -6, а также на рецепторы интерлейкина-2 [87];
- восстановление аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ (аденозинтрифосфат) и ГТФ (GTP гуанозинтрифосфат), а также вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин) [87];
- усиление антиоксидантной функции печени вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку гепатоцита и включаться в процесс стимуляции репарации. Этот способ восстановления целостности ДНК клетки заключается в репарации пробелов, образующихся в дочерних цепях, не удаленных в ходе репликации димеров. Белковый комплекс может пе-

ребраться через повреждение и возобновить реакцию репликации без помощи затравки (короткого участка РНК) посредством «мостика» из пентозных сахаров, входящих в состав молекулярного комплекса препарата Гептронг® (рибоза, β-D-рибозы – β-D-дезоксирибоза используется при генетической транскрипции, также β-D-рибоза является компонентом АТФ) [87];

- подавление синтеза тромбоцит-активирующего фактора (PAF), который является сильным фосфолипидным медиатором воспаления [87].

ЛПП являются одним из зарегистрированных показаний к назначению препарата Гептронг® в составе комплексной терапии [86]. Кроме того, препарат имеет широкий спектр показаний [86, 87]: в составе комплексной терапии алкогольной болезни печени на любой стадии, неалкогольного стеатогепатита (в составе комплексной терапии); в составе комплексной терапии токсических поражений печени, циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации (в составе комплексной терапии); а также в составе комплексной терапии токсикозов беременных.

При ЛПП препарат вводится внутримышечно согласно следующей рекомендованной схеме [86]: первые 6 дней по 6 мл внутримышечно, затем ежедневно по 3 мл внутримышечно. Длительность курса лечения определяется индивидуально в конкретной клинической ситуации в зависимости от состояния пациента и данных лабораторных методов исследования.

Препарат, как правило, хорошо переносится, его введение не вызывает болевых ощущений в месте инъекции [86].

Актуальность проблемы ЛПП значительно возросла в последние годы в связи с появлением большого количества новых ЛС, в том числе противоопухолевых препаратов, БАДов, фитопрепаратов и т.д. Согласно сообщениям о НЛР, количество случаев ЛПП продолжает неуклонно возрастать. В европейских и российских рекомендациях по ЛПП суммированы современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению ЛПП. В них, в частности, подчеркивается необходимость назначения гепатопротекторов. Препарат Гептронг®, появившийся на российском фармацевтическом рынке в последние годы, имеет зарегистрированное показание к назначению в составе комплексной терапии при лечении больных с ЛПП.

Список литературы

1. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatol Int.* 2017; 11: 221–241. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>.
2. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // Трансплантология. 2011; 1: 13–21 [Galimova S.F. Medicinal lesions of the liver (part 1). *Transplantation*. 2011, No 1, pp. 13–21].
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (7): 950–966.
4. Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 275 (3): 189–97.
5. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2000; 4 (1): 73–96.
6. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13 (13): 2360–8.
7. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (1): 3–17.
8. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al. Re-sults of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (12): 947–54.
9. Björnsson E.S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014; 34 (2): 115–122.
10. Björnsson E.S., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe-drug induced liver disease. *Hepatology*. 2005; 42 (2): 481–489.
11. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium medicum, Гастроэнтерология*. 2008; 1: 3–10. [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. *Consilium medicum, Gastroenterology*. 2008; 1: 3–10.]
12. Буверов А.О. Лекарственные поражения печени. *РМЖ*. 2012; 3: 107. [Bueverov A.O. Drug-induced liver damage. *RMZ*. 2012; 3: 107.]
13. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (7): 958–965.
14. Yimin M. HepaTox: The professional networking platform for promoting clinical and translational research of drug-induced liver injury in China. *Chin Hepatol* 2014; (8): 575–576 [article in Chinese].
15. Naga P., Chalasani, Paul H. Hayashi et al. MDCG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol advance online publication*, 17 June 2014; <https://doi.org/10.1038/cjg.2014.131>.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70 (6): 1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
17. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени [клинические рекомендации для врачей]. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 101–31. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 101–31.] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
18. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеев С.А., Арямкина О.А., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G. et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020; 174 (2): 29–54 (In Russ.).] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
19. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Review. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (6): 806–815.
20. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (7): 950–66.
21. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999; 146 p.
22. Maddrey W.C., Boitnott J.K. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1977; 72 (6): 1348–53.
23. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (6): 806–15.
24. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ»; 2013. с. 382. [Matveev A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver. Simferopol. IT "ARIAL"; 2013. 382 P.]
25. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition. 2012; P. 645–760.
26. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016; 17 (5): 714.
27. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (2): 66–76. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-Induced Fatty Liver Disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020; 8 (2): 66–76.] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>.
28. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists. 2018; 1399 pp.
29. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени [клинические рекомендации для врачей]. М: 2019. 57 с. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver damage (clinical recommendations for doctors). Moscow, 2019, 57 P.]
30. Heubi J.E., Partin J.C., Partin J.S., Schubert W.K. Reye's syndrome: Current concepts. *Hepatology*. 1987; 7 (1): 155–64.
31. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. *РМЖ*. 2009; 1: 4–10. [Baykova I.E., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries. *RMJ*. 2009; 1: 4–10.]
32. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129 (2): 512–21.
33. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010; 52 (6): 2065–76.
34. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J. et al.; on behalf of the DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014; 147 (1): 96–108.
35. Andrade R.J., Lopez-Ortega S., Lopez-Vega M.C. et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008; 1 (2): 261–76.

36. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014; 34 (2): 194–204.
37. Andrade R.J., Robles M., Ulzurrun E., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (9): 1467–87.
38. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013; 58 (1): 388–96.
39. Wilke R.A., Lin D.W., Roden D.M. et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 904–16.
40. Li J., Qiu X., Guo W. et al. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*. 2015; 32 (10): 238.
41. Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J. et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci*. 2010; 118 (2): 485–500.
42. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N. et al. Spanish DILI Registry: SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014; 147 (1): 109–18.
43. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор*. Фарматека. 2020; 27 (6): 113–126. [Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Goloborodova I.V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance*. *Farmateca* 2020; 27 (6): 113–126.] <https://dx.doi.org/10.18565/farmateca.2020.6.113-126>.
44. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1): 14.
45. <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>.
46. Krenzelok E.P. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting – what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47 (8): 784–9.
47. Zhu S.S., Dong Y., Gan Y. et al. Efficacy and safety of ademetonine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2010; 24 (2): 136–8.
48. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004; 10 (8): 1018–23.
49. Saliba F., Camus C., Durand F. et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159 (8): 522–31.
50. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10 (4): 517–36.
51. Borraz Y., Fernandez M.C., Garcia-Munos B. et al. Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? *Hepatology*. 2010; 52: 457A.
52. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19 (2): 206–10.
53. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm.
54. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015; 63 (4): 971–1004.
55. Давыдов М.И. (ред.) Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Davydov M.I. (ed.) Protocols of clinical recommendations of maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive care in Oncology (RASOC). 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: ABC-press, 2018. 224 p.]
56. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014. [Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. Moscow, 2014.]
57. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetonine in treatment of drug-induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res*. 2014; 5 (12): 1000–7.
58. Neri S., Signorelli S.S., Ierna D. et al. Role of Ademetonine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. *Clin Drug Invest*. 2002; 22 (3): 191–5.
59. Santini D. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23, N6D. P. 5173–5179.
60. Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World Journal of Gastroenterology*. 2004; 10 (12): 1775–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10i12.177>.
61. Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L. et al. Toxicity of novel antihepatitis drug bicyclol: A pre-clinical study. *World Journal of Gastroenterology*. 2005; 11 (5): 665–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i5.665>.
62. Wu N., Wang L., Han Z., Guo Y., Zhu C., Gao Y. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 5760–6. <https://doi.org/10.12659/MSM.904090>.
63. Beuers U., Boberg KM., Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009, 51 (2): 237–267.
64. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2006, 10: 207–217.
65. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003; 8: 51–55. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Morozov I.A., Shepeleva S.D. Clinical and morphological changes in the liver with atherogenic dyslipidemia and with statins. *Therapeutic Archive*. 2003; 8: 51–55.]
66. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статинный гепатит. Трудный пациент. 2009; 4–5: 44–49. [Zvenigorodskaya L.A., Lazebnik L.B., Cherkashova E.A., Efremov L.I. Statin hepatitis. *Difficult patient*. 2009; 4–5: 44–49.]
67. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract*. 2015; 64 (10): 634–44.
68. Devarbhavy H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012; 2 (3): 247–59.
69. Liu X, Li X. An Observation of Essentiale's Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*. 2002; 7 (1): 18–9.
70. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013. с. 382. [Matveev A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver. Simferopol. IT "ARIAL". 2013. 382 p.]
71. Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of lovastatin. *Eur J Int Med*. 1997; (8): 13–8.
72. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеев С.А. и соавт. Российский консенсус «Гипергаммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 172 (12): 3–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-3-23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O. et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 172 (12): 4–23.] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>.
73. Горещая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // *Известия Национальной академии наук Беларуси*. 2013; 3: 96–101. [Goretskaya M.V., Sheybak V.M. Hepatoprotective properties of taurine with paracetamol intoxication. *News of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2013; 3: 96–101].
74. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. *Журнал инфектологии* 2014; 6 (3). [Koroleva M.V. Possibilities of pathogenetic therapy of drug damage to the liver with tuberculosis. *Journal of Infectology*, 2014; 6 (3).]
75. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онкологических заболеваний. *PMJ* 2014; № 6: 1–6. [Shikh E.V., Sizova O.S., Makhova A.A. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. *RMZ*. 2014; (6): 1–6.]
76. Пальцев А.И. и др. «Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 135, 2016; (11): 94–99. [Paltsev A.I., Yermenko A.A., Torgashov M.N. Hepatoprotective role of placenta hydrolysat – laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; (11): 94–99.]
77. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 136, 2016; (12): 75–77. [Minushkin O.N., Maksimov V.A., Paltsev A.I., Saifutdinov R.G., Chernyshev A.L., Gromova R.A., Gusakova E.V., Radchenko V.G., Lazebnik L.B. Recommendations for the use of human placenta hydrolysat in liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; (12): 75–77.]
78. Минущкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаеннеки» в лечении некоторых заболеваний печени. // *Эффективная фармакотерапия*. 2008; 1: 30–34. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Zverkov I.V. et al. Laennec in the treatment of certain liver diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2008; 1: 30–34.]
79. Громова О.А., Торшин И.Ю., Минущкин О.Н., Диброва Е.А., Каримова И.М., Кустова Е.В. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннеки» в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени. *Медицинский журнал Дело жизни*. 2015; 1 (1): 44–51. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Minushkin O.N. et al. On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug Laennec in the treatment of pathological liver conditions associated with iron deposition in the liver. *The Medical Journal of Life*. 2015; 1 (1): 44–51.]
80. Fontana R.J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014; 146 (4): 914–28.
81. Björnsson E.S., Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009; 50 (3): 511–7.
82. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. In: *Hepato-toxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. P. 351–3.
83. Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. *Hepatology*. 2016; 63 (2): 590–603.
84. Temple R. Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15 (4): 241–3.
85. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M. et al. DILIN. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014; 59 (2): 661–70.
86. https://www.vidal.ru/drugs/geptrong_24139. Дата обращения: 10.07.2020.
87. <https://www.geptrong.com/geptrong>. Дата обращения: 10.07.2020.

Для цитирования. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф., Павлеева Е.Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). *Медицинский алфавит*. 2020;(21):58–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-58-68>.

For citation: Ostroumova O.D., Borisova E.V., Piksina G.F., Pavleeva E.E. Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations). *Medical alphabet*. 2020; (21): 58–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-58-68>.



Гептронг®



**В ОТЛИЧИЕ
ОТ ВРЕМЕНИ,
ФИБРОЗ
ОБРАТИМ**

**ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ДИФFUЗНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Гептронг® применяется в терапии:

- » АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- » НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
- » В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- » В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗОВ
ПЕЧЕНИ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И СУБКОМПЕНСАЦИИ
- » В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- » ТОКСИКОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ



www.geptrong.com



Раствор для внутримышечного введения Ампулы 3 мл №10
Регистрационный номер: ЛСР-002808/10-020410. ООО «КсеалМед», Российская Федерация,
Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А, офис 37. Тел/Факс: + 7 (812) 578 09 80

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Влияние Кагоцела на уровни ИЛ-10 и ФНО-α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии

А. Ф. Попов, д.м.н., проф., проф. кафедры инфекционных болезней¹

Е. В. Маркелова, д.м.н., проф. зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии¹

И. А. Комарова, ассистент кафедры инфекционных болезней¹

А. В. Костюшко, к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии¹

А. И. Симакова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней¹

М. Ю. Щелканов, д.б.н., доцент, зав. лабораторией экологии микроорганизмов с международным научно-организационным центром школы биомедицины², вед.н.с.³, зав. лабораторией вирусологии⁴

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток

²ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток

³ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А. В. Жирмунского» Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

⁴ФГБУН «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

Influence of Kagocel upon IL-10 and TNF-α levels in treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia

A. F. Popov, E. V. Markelova, I. A. Komarova, A. V. Kostyushko, A. I. Simakova, M. Yu. Shchelkanov

Pacific State Medical University, Far Eastern Federal University, National Scientific Center of Marine Biology n.a. A. V. Zhirmunsky, Federal Scientific Centre of East Asia Terrestrial Biodiversity; Vladivostok, Russia

Резюме

Введение. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, участвуют в развитии и предотвращении различных патологий. Целью работы явилась сравнительная оценка динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-10) у пациентов с внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией (ВВБП) при монотерапии антибактериальным препаратом Цефтриаксон и при сочетании применения данного антибиотика с противовирусным препаратом Кагоцел, а также сопоставление этих данных с референсными показателями здоровых пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов в возрасте 18–65 лет с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония средней степени тяжести», распределенные в две равные по количеству группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Первая группа получала внутривенно монотерапию только антибактериальным препаратом Цефтриаксон, а вторая – комбинацию Цефтриаксона с пероральным противовирусным препаратом Кагоцел. **Результаты.** Промонстрирован выраженный дисбаланс уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВВБП обеих групп как в период начала заболевания, так и на 7-е сутки госпитализации. При анализе соотношения концентрации ФНО-α / ИЛ-10 установлено, что монотерапия антибактериальным препаратом не приводила к снижению данного показателя, в то время как при использовании комбинации антибиотика с противовирусным препаратом наблюдалось достоверное снижение его значений до нормы на 7-е сутки лечения. Отмечены хорошая переносимость комбинированной терапии и отсутствие нежелательных реакций. **Заключение.** Добавление Кагоцела к схеме терапии ВВБП Цефтриаксоном способствовало снижению концентрации ФНО-α и повышению уровня ИЛ-10, что клинически выражается в сокращении длительности лихорадки, симптомов общей интоксикации, катаральных явлений и сроков госпитализации (на 1 сутки) по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, внебольничная пневмония, Кагоцел, цитокины, ИЛ-10, ФНО-α.

Summary

Introduction. Cytokines regulate intercellular and intersystem interactions and are involved in the development and prevention of various pathologies. Purposes of work were a comparative assessment of the dynamics of the levels of pro- and anti-inflammatory blood cytokines (TNF-α and IL-10) in patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia (CAVBP) with ceftriaxone monotherapy with antibiotic and combined use this antibiotic with the antiviral drug Kagocel, and comparison of getting data with native (reference) indicators of healthy patients. **Materials and methods.** The study included 60 patients, aged 18–65 years, with a confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia of moderate severity, divided into two groups equal in number, comparable by gender, age and timing of admission to the hospital. The first group received intravenous monotherapy only with the antibacterial drug Ceftriaxone, and the second group received a combination of Ceftriaxone with the oral antiviral drug Kagocel. **Results.** A pronounced imbalance of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with CAVBP of both groups was demonstrated both during the onset of the disease and on the 7th day hospitalization. When analyzing the concentration ratio of TNF-α / IL-10, it was found that monotherapy with an antibacterial drug did not lead to a decrease in this indicator, while when using a combination of an antibiotic with an antiviral drug, a significant decrease in its values to normal was observed on the 7th day treatment. Good tolerance of the combination therapy and the absence of adverse reactions were noted. **Conclusion.** The addition of Kagocel to the treatment regimen for CAVBP with ceftriaxone contributed to the decrease the concentration of TNF-α and increases the level of IL-10, which is clinically reflected in a reduction in the duration of fever, symptoms of general intoxication, catarrhal phenomena and the duration of hospitalization (by 1 day) compared with ceftriaxone monotherapy.

Key words: severe respiratory disease, community-acquired pneumonia, Kagocel, cytokines, IL-10, TNF-α.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из основных причин смертности населения планеты [1, 2]. Вирус гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) входит в число наиболее актуальных этиологических агентов ОРЗ, обладая значительным эпидемическим и пандемическим потенциалом [1, 3]. Одним из наиболее опасных осложнений при гриппе является пневмония, которая часто протекает в вирусно-бактериальной форме [1, 2, 4].

Медико-социальное значение внебольничных пневмоний объясняется их ролью в структуре ОРЗ (3,9 и 25–44 случаев на тысячу человек в год среди лиц старше 18 и 70 лет соответственно) и значительной летальностью (от 2–5 % у лиц молодого и среднего до 15–20 % – пожилого и старческого возраста) [5, 6]. В Российской Федерации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями составил 5,93 случая на 100 тысяч человек в 2018 году, что выше показателя 2017 года в 1,8 раза [7].

Основными препаратами для лечения внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии (ВВБП) являются антибактериальные препараты. В клинических рекомендациях и научных публикациях последних лет отмечается, что в период эпидемий гриппа необходимо сочетать основную терапию ВВБП с противовирусной терапией как этиотропного (при наличии результатов дифференциальной диагностики), так и опосредованного действия [8, 9, 10].

Открытие цитокинов и их регулирующей роли в межклеточных

и межсистемных взаимодействиях, в том числе в обеспечении согласованности действий иммунной, эндокринной и нервной систем, определяет приоритеты исследования их активности при различных патологических процессах, включая ВВБП. Цитокины являются типичными индуцибельными медиаторами. Их продукция является составной частью клеточного ответа, связанного с распознаванием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов вирусов и бактерий [11]. На тканевом уровне цитокины ответственны за развитие воспаления, а затем – за регенерацию. Показано, что цитокины оказывают прямое и опосредованное бактерицидное действие. Увеличение продукции цитокинов в период разгара инфекционного процесса свидетельствует о развитии выраженного воспаления с формированием комплекса регулируемых цитокинами реакций, приводящих к уничтожению и элиминации патогенов. В то же время выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов указывает на более тяжелое течение заболевания [1, 12]. При существенном увеличении их продукции и выходе в кровоток развивается системный воспалительный ответ с вовлечением других органов и систем.

В проведенном исследовании был оценен эффект добавления к стандартной антибактериальной терапии ВВБП противовирусного препарата Кагоцел, активность которого обусловлена способностью стимулировать и восстанавливать синтез собственных (эндогенных) интерферонов в условиях иммуно-

супрессивного действия различных вирусов, вследствие чего препарат обладает широким спектром противовирусного действия в отношении респираторных вирусов в различной нозологической форме (как моно-, так и микст-инфекции): вирусы гриппа А (H1N1, H3N2), гриппа В, парагриппа, РС-вируса, риновируса, аденовируса, коронавируса, бока и метапневмовируса [13–16].

Материалы и методы

С 01 января по 31 декабря 2018 года было проведено открытое наблюдательное неинтервенционное проспективное сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии Цефтриаксоном и Кагоцелом ВВБП средней тяжести по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 18.12.2017).

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте 18–65 лет (средний возраст составил $36,5 \pm 1,5$ года) с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония средней степени тяжести», находившихся на лечении в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар (для всех параметров $p > 0,05$), получавшие монотерапию Цефтриаксоном (группа 1 – сравнения) или комбинированную терапию Цефтриаксоном и Кагоцелом (группа 2 – основная). Характеристика пациентов, схема и длительность приема лекарственных препаратов, в зависи-

Таблица 1
Характеристики двух групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	p
Мужчины	23 (76,6%)	21 (70%)	$p > 0,05$
Женщины	7 (23,4%)	9 (30%)	$p > 0,05$
Возраст, лет	$36,2 \pm 1,7$	$37,0 \pm 1,3$	$p > 0,05$
Срок от начала заболевания при поступлении в стационар, суток	5–7 ($5,7 \pm 0,7$)	5–7 ($5,7 \pm 0,9$)	$p > 0,05$
Схема приема лекарственных средств	Цефтриаксон: 1,0 г два раза в сутки внутривенно	Цефтриаксон: 1 г два раза в сутки внутривенно Кагоцел: 1–2-й дни – 24 мг три раза в сутки; 3–4-й дни – 12 мг три раза в сутки	Достоверность нецелесообразно использовать

Таблица 2
Результаты идентификации патогенов
в назофарингеальных смывах пациентов, включенных в исследование

Патоген	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)
Вирус гриппа А (H1N1) pdm09	33,3 (3)%	26,7%
Вирус гриппа А (H3N2)	53,3 (3)%	40,0%
Вирус гриппа В	13,3 (3)%	33,3%
Итого по вирусам (Virus)	100,0%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23,3%	30,0%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13,3%	20,0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,0%	13,3%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13,3%	10,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6,7%	10,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,7%	0,0%
Итого по бактериям (Bacteria)	73,3%	83,3%

мости от группы, указаны в табл. 1. Ни один из пациентов обеих групп не принимал другие противовирусные и иммуномодулирующие препараты в течение предыдущего месяца до момента госпитализации.

Диагноз «пневмония» устанавливался на основании жалоб, данных клинических и лабораторных исследований, а также результатов рентгенографии органов грудной клетки и обнаружения инфильтративных изменений в легких. Пациентам проводился полный объем стандартных клинических обследований, предусмотренных протоколом при внебольничной пневмонии, который включал в том числе анализ показателей гемодинамики и соотношение форменных элементов сыворотки крови в момент поступления и на 7-е сутки госпитализации. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии учитывались степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикационного и катарального синдромов, объем воспалительной инфильтрации и наличие осложнений. «Выздоровлением» считались нормализация температуры тела, купирование катаральных симптомов, а также исчезновение воспалительной инфильтрации в легких при повторном рентгенологическом исследовании на 7–10-е сутки лечения.

Индикация РНК вирусов гриппа А (H1N1) pdm09, А (H3N2) и В осуществлялась в назофарингеальных смывах, отбираемых в день госпитализации, с использованием тест-систем Influenza viruses A/B, Influenza virus A/H1-swine-FL, «Influenza virus A-тип-FL» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) согласно рекомендациям производителя. Идентификацию патогенных бактерий проводили в микроте задней стенки глотки по стандартной методике.

На 1–2-е и 7-е сутки лечения у всех больных ВВБП определяли содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА (R&D Diagnostic, США). Для проведения сравнительного анализа динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с различным видом терапии и их сопоставления с референсными показателями были использованы данные анализов 20 практически здоровых людей (контрольная группа) в возрасте 18–65 лет (средний возраст составил $34,3 \pm 2,5$ года), сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп ($p > 0,05$).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные параметры при нормальном распределении данных

оценивали, применяя среднее арифметическое и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий выборок применялся критерий t Стьюдента; уровень достоверности альтернативной гипотезы соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

Результаты вирусологической и бактериологической идентификации патогенов представлены в табл. 2.

Респираторный синдром при госпитализации у всех без исключения пациентов проявлялся наличием жесткого дыхания, сухих и влажных хрипов в легких, а его длительность на фоне проведенной терапии составила $9,1 \pm 1,1$ суток в группе пациентов с монотерапией антибиотиком и $8,0 \pm 0,9$ суток в группе пациентов с комбинированной терапией ($p < 0,05$). Температура тела пациентов в период наблюдения повышалась от субфебрильных до умеренных и высоких значений, составляя в среднем $38,4 \pm 0,7$ °C и $38,6 \pm 0,7$ °C ($p > 0,05$), а длительность лихорадочного периода составляла в среднем $4,4 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 0,2$ суток в группах 1 и 2 соответственно ($p < 0,05$).

По данным рентгенографии, инфильтрация в легких, выявленная в 1-й день госпитализации, у пациен-

тов первой группы исчезала на $11,5 \pm 1,3$ сутки, а второй – на $9,4 \pm 0,9$ суток ($p < 0,05$).

Применение комбинированной терапии Цефтриаксоном и Кагоцелом также способствовало сокращению срока пребывания пациентов в стационаре на сутки по сравнению с монотерапией антибиотиком: с $11,0 \pm 0,5$ до $10 \pm 0,4$ суток соответственно ($p < 0,05$).

В первый день госпитализации у пациентов обеих групп регистрировалось существенное повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями: в среднем в 2,5 раза в первой группе ($3,20 \pm 0,29$ против $1,22 \pm 0,05$ пг/мл; $p < 0,05$) и в два раза – во второй ($2,67 \pm 0,34$ против $1,22 \pm 0,05$ пг/мл; $p < 0,05$) (рис. 1). К 7-м суткам терапии у пациентов, получавших Цефтриаксон, уровень ФНО- α продолжал повышаться (до $6,22 \pm 0,43$ пг/мл; $p < 0,05$). В группе пациентов, получавших комбинированную терапию Цефтриаксоном и Кагоцелом, уровень ФНО- α в этот же период оставался практически без изменений, тем самым был существенно ниже аналогичного показателя группы сравнения ($2,26 \pm 0,37$ против $6,22 \pm 0,43$ пг/мл; $p < 0,001$).

Исследование уровня ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов обеих групп при поступлении в стационар также показало его увеличение по сравнению с уровнем ИЛ-10 у здоровых лиц ($3,80 \pm 0,45$ пг/мл), составив $6,28 \pm 0,93$ пг/мл у пациентов первой группы ($p < 0,05$) и $5,77 \pm 0,74$ пг/мл у пациентов второй ($p < 0,05$) (рис. 2). К 7-м суткам терапии уровень ИЛ-10 продолжал повышаться в обеих группах (до $12,36 \pm 1,08$ и $17,88 \pm 0,97$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$ для обеих групп по сравнению с контролем), при этом показатель ИЛ-10 в основной группе был достоверно выше значений группы сравнения ($p < 0,005$).

Учитывая, что важны не только уровень и динамика отдельного медиатора, но и соотношение цитокинов с оппозитными свойствами, нами был рассчитан коэффициент соотношения медиаторов с про- и противовоспалительным эффек-

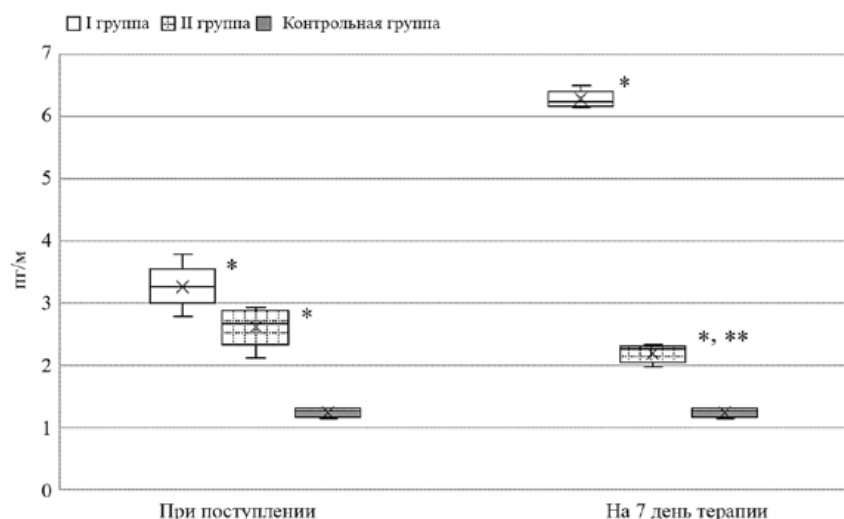


Рисунок 1. Динамика уровня ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p < 0,001$ между группами 1 и 2.

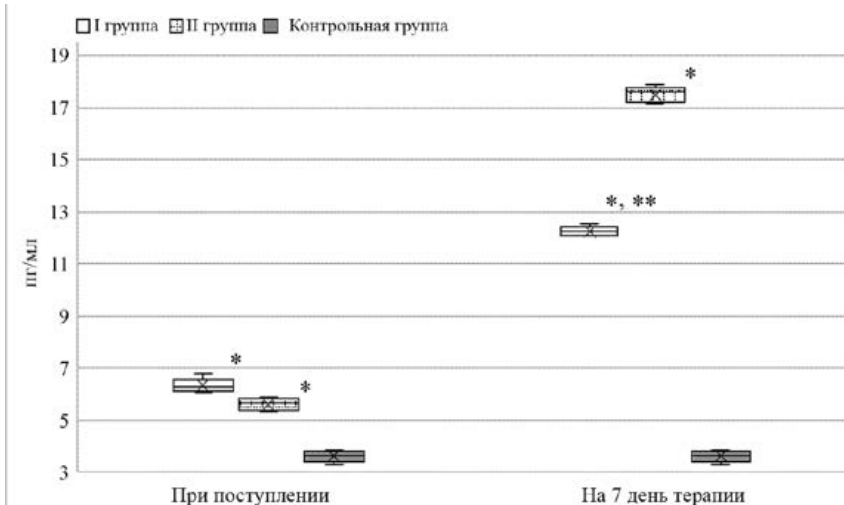


Рисунок 2. Динамика уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p < 0,005$ между группами 1 и 2.

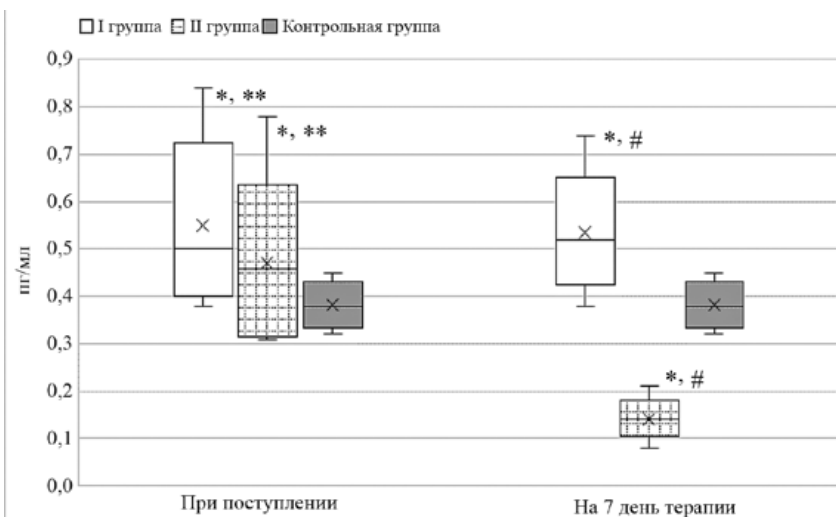


Рисунок 3. Соотношение концентрации ФНО- α / ИЛ-10 у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p > 0,05$ между группами 1 и 2; # – $p < 0,05$ между группами 1 и 2.

тами – ФНО- α / ИЛ-10, позволяющий оценить баланс этих цитокинов. Установлено, что коэффициент ФНО- α / ИЛ-10 в обеих группах в момент поступления в стационар статистически достоверно превышал соотношение референсных значений ФНО- α и ИЛ-10 в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$ для обеих групп по сравнению с контролем; $p > 0,05$ между первой и второй группами). На 7-е сутки терапии в основной группе наблюдалось снижение данного расчетного показателя примерно в три раза ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения он практически не изменялся ($p < 0,05$; рис. 3).

Обсуждение

Гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-10, как правило, указывает на более тяжелое течение заболевания и может являться предвестником так называемого цитокинового шторма – системной воспалительной реакции в результате неконтролируемой продукции эндогенных цитокинов, который является смертельно опасным осложнением при инфекционных пневмониях, связанных с высоковирулентным вирусом гриппа А (H5N1) птиц, эпидемическим вирусом гриппа А, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома второго типа, вирусом ближневосточного респираторного синдрома [17, 18, 19]. Показано, что нейтрализация ФНО- α во время гриппозной инфекции может уменьшить легочную инфильтрацию и повреждение легких, что приводит к снижению летальности даже без нарушения вирусного клиренса [20, 21]. Известно, что продукция ИЛ-10 и легочная нейтрофильная инфильтрация являются двумя важными компонентами сбалансированного иммунного ответа на пневмонию. ИЛ-10 является ключевым цитокином, который регулирует реакцию воспаления в легких при ВВБП [22].

В проведенном наблюдательном исследовании продемонстрирован выраженный дисбаланс уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВВБП обеих групп как в период начала заболева-

ния, так и на 7-е сутки госпитализации, по сравнению с референсными значениями. При этом установлена патогенетическая роль цитокинов при повреждении легких [11, 23, 24]. Так, в ряде исследований показано, что ФНО- α играет ключевую роль в остром воспалении, приводя к разным формам легочного повреждения [25, 26, 27]. Исследования действия провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ) на нормальные эпителиальные клетки бронхов человека выявили, что ФНО- α , ИФН- γ и в меньшей степени ИЛ-1 β могут вызывать повреждения митохондрий и десмосом, снижать уровень окисления глюкозы, увеличивать содержание внутриклеточного Na^+/K^+ , аккумуляцию NO, индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, что может приводить к шедингу эпителия при повреждении легких [28, 29]. Есть исследования, показывающие, что LPS-индуцированный апоптоз макрофагов во многом связан с ИФН- γ , при этом его интенсивность снижается под действием ИЛ-4, ИЛ-10 [30, 31].

В результате исследования было показано, что включение в схему терапии ВВБП препарата Кагоцел через 7 суток лечения обеспечило контроль количества провоспалительного цитокина ФНО- α , в то время как при монотерапии антибиотиком его уровень в эти сроки превышал референсные значения в два раза. Уровень же противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 7-е сутки лечения в основной группе увеличивался в три раза по сравнению с менее выраженным повышением в группе с монотерапией. ИЛ-10, продуцируемый Th2 клонами лимфоцитов и моноцитами или макрофагами, способен ингибировать цитокиновый синтез и экспрессию поверхностных антигенов, регулировать воспаление, уменьшая его [32, 33].

Проведенное исследование продемонстрировало, что добавление индуктора интерферонов Кагоцела к стандартной антибактериальной терапии ВВБП способствовало снижению выраженной воспалительной реакции к 7-м суткам лечения, чего нельзя сказать в отношении группы пациентов, которые принимали только

Цефтриаксон: коэффициент ФНО- α / ИЛ-10 у них был в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе как на момент поступления в стационар, так и на 7-е сутки лечения, что свидетельствует о превалировании уровня провоспалительного ФНО- α над продукцией медиатора с оппозитным противовоспалительным эффектом – ИЛ-10.

На фоне приема комбинированной схемы терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии с применением Цефтриаксона и Кагоцела длительность лихорадки, симптомов общей интоксикации и катаральных явлений была достоверно короче в среднем на 1 день, чем при использовании монотерапии антибиотиком.

Применение в комбинированной терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии противовирусной составляющей позволяет достоверно сократить сроки госпитализации на 1 день и на 2 дня ускорить исчезновение инфильтратов в легких [34].

В процессе сочетанного применения противовирусного препарата Кагоцел с антибактериальным препаратом Цефтриаксон нежелательных реакций у пациентов выявлено не было; отмечены хорошая переносимость проводимой комбинированной терапии и отсутствие неблагоприятных побочных реакций.

Вывод

Добавление Кагоцела к стандартной схеме терапии ВВБП Цефтриаксоном способствует регулированию продукции ФНО- α и повышению уровня ИЛ-10, что клинически выражается в сокращении длительности лихорадки, симптомов общей интоксикации, катаральных явлений и сроков госпитализации (на 1 сутки) по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: Д. К. Львов. М.: МИА. 2013; 1200 с. [Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Ed.: D. K. Lvov. Moscow: MIA. 2013; 1200 p. (in Russ.)]

2. Сологуб Т. В., Цыбалова Л. М., Токин И. И., Цветков В. В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. М.: МИА, 2017; 272 с. [Sologub T. V., Tsybalova L. M., Tokin I. I., Tsvetkov V. V. Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist. Moscow: MIA, 2017; 272 p. (in Russ.)]
3. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К. Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач. 2011; (10): 33–38. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lvov D. K. Influenza: history, clinics, pathogenesis. The Practitioner. 2011; (10): 33–38. (in Russ.)] URL: <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275>.
4. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Можина Л. Н., Замыatina Л. А., Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., Корсантия Б. М. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. 2016; 88 (11): 68–75. [Fazylov V. Kh., Sitnikov I. G., Silina E. V., Shevchenko S. B., Mozhina L. N., Zamyatina L. A., Yeganyan G. A., Groppa L. G., Korsantia B. M. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. Terapevticheskiy Arkhiv. 2016; 88 (11): 68–75. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh2016881168–75.
5. Сергеева И. В., Демко И. В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа А (H1N1) pdm09. Русский медицинский журнал. 2017; (18): 1280–1285. [Sergeeva I. V., Demko I. V. Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A (H1N1) pdm09. Russian Medical Journal. 2017; (18): 1280–1285. (in Russ.)]
6. Сологуб Т. В., Токин И. И., Мидикири А. С., Цветков В. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15(3): 25–32. [Sologub T. V., Tokin I. I., Midikiri A. S., Tsvetkov V. V. Comparative efficacy and safety of the use of antiviral drugs in the treatment of patients with influenza. Infectious diseases. 2017; 15(3): 25–32. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1729–9225–2017–3–25–32.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
8. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019; 97 с. [Clinical guide. Community-acquired pneumonia in adults. Moscow: Ministry of Public Health of Russian Federation. (in Russ.)] URL: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20РФ.pdf.
9. Жукова О. В., Руина О. В., Кононова С. В., Кобышкина Т. М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике. Терапевтический архив. 2017; 89 (8): 17–21. [Zhukova O. V., Ruina O. V., Kononova S. V., Kobysheva T. M. Analysis of the effectiveness of antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in clinical practice. Terapevticheskiy Arkhiv. 2017; 89 (8): 17–21. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20178917–21.
10. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И., Лаврищева В. В., Сомохвалов Е. И., Алхovsky С. В., Прилипов А. Г., Прошина Е. С., Авдеев С. Н., Суточникова О. А., Базарова М. В., Келли Е. И., Цурикова Н. Д., Бланк И. А., Шестакова О. М., Коливашко О. Н., Арсенева Т. В., Амбрози О. Е., Шульдяков А. А., Попов А. Ф., Симакова А. И., Малышев Н. А., Чучалин А. Г., Львов Д. К. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. Терапевтический архив. 2011; 83 (9): 48–53. [Kolobukhina L. V., Merkulova L. N., Shchelkanov M. Yu., Burtsava M. V., Burlseva E. I., Lavrishcheva V. V., Samokhvalov E. I., Alkhovsky S. V., Prilipov A. G., Proshina E. S., Avdeev S. N., Sutochnikova O. A., Bazarova M. V., Kelly E. I., Tsurukalova N. D., Blank I. A., Shestakova O. M., Kolivashko O. N., Arsenova T. V., Ambrosi O. E., Shuldyakov A. A., Popov A. F., Simakova A. I., Malyshev N. A., Chuchalin A. G., Lvov D. K. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. Terapevticheskiy Arkhiv. 2011; 83 (9): 48–53. (in Russ.)]
11. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018. 512 с.
12. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (1): 10–18. [Ershov F. I., Narovlyansky A. N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. Voprosy Virusologii. 2018; 63 (1): 10–18. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0507–4088–2018–63–1–10–18.
13. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л., Ершов Ф. И., Нестеренко В. Г., Сергеева Э. М., Легкова Т. П., Фельдфис Л. И. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. 2008; 7 (4): 28–34. [Kharlamova F. S., Uchaikin V. F., Bevza S. L., Ershov F. I., Nesterenko V. G., Sergeeva E. M., Legkova T. P., Feldfiks L. I. Clinical efficacy of Kagocel in treatment for acute respiratory virus infections (ARVI) in children with constrictive laryngotracheitis. Children Infections. 2008; 7 (4): 28–34. (in Russ.)]
14. Ершов Ф. И., Боев Б. В., Ершов И. Ф. Математическое прогнозирование эффективности препарата Кагоцел для профилактики и терапии гриппа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014 (5): 50–53. [Ershov F. I., Boev B. V., Ershov I. F. Mathematical prognosis of Kagocel effectiveness for prophylaxis and therapy of influenza. Russian Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2014 (5): 50–53. (in Russ.)]
15. Malyshev N. A., Lvov N. I., Maltsev O. V. Evaluation of the efficacy and safety of complex therapy of acute respiratory disease of adenoviral etiology in young people // World Journal of Pharmaceutical Research. 2018. V. 7. Issue 16. P. 1724–1733.
16. Савенкова М. С., Исаева Е. И., Караштина О. В. и др. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики // Фарматека. 2017. № 1. С. 38–45.
17. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемиологической опасности. Лечащий врач. 2013 (10): 49–54. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lvov D. K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. The Practitioner. 2013 (10): 49–54. (in Russ.)] URL: <http://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>.
18. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бурасова О. А., Кружкова И. С., Малеев В. В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 421–445. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Burgasova O. A., Kruzhkova I. S., Maleev V. V. COVID-19: etiology, clinic, treatment. Russian Journal of Infection and Immunity. 2020; 10 (3): 421–445. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220–7619-CEC-1473
19. Щелканов М. Ю., Ананьев В. Ю., Кузнецов В. В., Шуматов В. В. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тающий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015 (2): 94–98. [Shchelkanov M. Yu., Ananiev V. Yu., Kuznetsov V. V., Shumatov V. B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? Pacific Medical Journal. 2015 (2): 94–98. (in Russ.)]
20. De Berge M. P., Ely K. H., Enelow R. I. Soluble, but not transmembrane, TNF-α is required during influenza infection to limit the magnitude of immune responses and the extent of immunopathology. Journal of Immunology. 2014; 192 (12): 5839–5851. DOI: 10.4049/jimmunol.1302729.
21. Shi X., Zhou W., Huang H., Zhu H., Zhou P., Zhu H., Ju D. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor-α with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. Critical Care. 2013; 17 (6): R301. DOI: 10.1186/cc13171.
22. Penaloza H. F., Salazar-Echeagarai F. J., Bueno S. M. Interleukin 10 modulation of neutrophil subsets infiltrating lungs during Streptococcus pneumoniae infection. Biochemistry and Biophysics Reports. 2018; 13: 12–16. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.11.004.
23. Don M., Valent F., Korppi M., Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. Pediatr Int. 2009; 51 (1): 91–6. DOI: 10.1111/j.1442–200X.2008.02678.x.
24. Bordon J., Aliberti S., Fernandez-Bohnan R., Uriarte S., Rane M., Duvvuri P. et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia // Int J Infect Dis 2013; 17 (2): e76–e83. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.006.
25. Brito R., Lucena-Silva N., Torres L. C., Luna C. F., Correia J. B. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia // BMC Pulm Med. 2016; 16: 170. doi: 10.1186/s12890–016–0324-z.
26. Kumar S., Joos G., Boon L., Tournay K., Provoost S., Maes T. Role of tumor necrosis factor-α and its receptors in diesel exhaust particle-induced pulmonary inflammation // Scientific Reports, 2017, volume 7, Article number: 11508 (2017).
27. Tripon R. E., Neagoe I. B., Budisan L., Pop T. L., Cristea V., Stanca L. M., Lupse M. S. Systemic interleukins levels in community-acquired pneumonia and their association with adverse outcomes // Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 27. Nr. 2, Aprilie, 2019. DOI: 10.2478/rmlm-2019–0020.
28. Bacci M., Leme R., Zing N., Murad N., Adami F., Hinnig P. et al. IL-6 and TNF-α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients // Braz J Med Biol Res 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414–431X20144402.
29. Endeman H., Rijkers GT, Grutters JC, Biesma DH. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2011; 37 (6): 1431–8. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
30. Suzuki T., Chow C-W, Downey GP. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. Int J Biochem Cell Biol. 2008; 40 (6–7): 1348–61. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.01.003.
31. Wu E. K., Eliseeva S., Rahimi H., Schwarz E. M., Georas S. N. Restrictive lung disease in TNF-transgenic mice: correlation of pulmonary function testing and micro-CT imaging // Experimental Lung Research. 2019. Volume 45. P. 175–187.
32. Crisafulli E., Menendez R., Huerta A. et al. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD // Chest 2013; 143: 1009–1017. DOI: 10.1165/rccm.2013–0386OC.
33. Virkki R., Juven T., Rikäläinen H., Svedström E., Mertsola J., Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax. 2002 57 (5): 438–41. DOI: 10.1136/thorax.57.5.438.
34. Попов А. Ф., Симакова А. И., Комарова И. А. Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара. Медицинский алфавит. 2019; 2 (27): 14–18. [Popov A. F., Simakova A. I., Komarova I. A. Effectiveness of antiviral drug Kagocel® in complex treatment of viral and bacterial pneumonia in hospital. Medical alphabet. 2019; 2 (27): 14–18. (in Russ.)] DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)–14–18.

Для цитирования. Попов А. Ф., Маркелова Е. В., Комарова И. А., Костюшко А. В., Симакова А. И., Щелканов М. Ю. Влияние Кагоцела на уровни ИЛ10 и TNF-α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии. Медицинский алфавит. 2020; (21): 70–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-70-75>.

For citation: Popov A. F., Markelova E. V., Komarova I. A., Kostyushko A. V., Simakova A. I., Shchelkanov M. Yu. Influence of Kagocel upon IL10 and TNF-α levels in treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia. Medical alphabet. 2020; (21): 70–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-70-75>.

Прогностические маркеры тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда

Г. В. Бабушкина, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1¹

С. В. Пермякова, врач-кардиолог кардиологического отделения²

А. М. Губаева, врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13», г. Уфа

Predictive markers of severity of postinfarction in patients of working age who have had Q-myocardial infarction

G. V. Babushkina, S. V. Permyakova, A. M. Gubaeva

Bashkir State Medical University, City Clinical Hospital No. 13; Ufa, Russia

Резюме

Целью исследования было определение прогностических критериев тяжести постинфарктного (в течение 12 месяцев) течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), изучив взаимосвязи значимых биохимических показателей с показателями гемодинамики и первичными конечными точками. Материалы и методы. Наблюдались 104 пациента мужского пола трудоспособного возраста, поступившие в стационар с первичным Q-ИМ, получающие в составе комплексной терапии розувастатин в дозе 40 мг и аторвастатин в дозе 80 мг. Результаты. Выявлена прямая корреляционная связь между исходными показателями C-реактивного протеина (СРБ), альдостерона, креатининфосфокиназы, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и первичными конечными точками, исследованными в течение 12 месяцев наблюдения, у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда. Выводы. Таким образом, прогностическими маркерами тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-ИМ, явились исходный уровень СРБ, альдостерона, креатининфосфокиназы, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов крови и ММЛЖ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, СРБ, статины, альдостерон, масса миокарда левого желудочка.

Summary

The aim of the study was to determine the prognostic criteria for the severity of postinfarction (within 12 months) course in patients of working age who underwent Q-myocardial infarction (Q-MI), having studied the relationship of significant biochemical parameters with hemodynamic parameters and primary endpoints. Materials and methods. We observed 104 male patients of working age who were admitted to the hospital with primary Q-MI, receiving rosuvastatin at a dose of 40 mg and atorvastatin at a dose of 80 mg as part of complex therapy. Results. A direct correlation was found between the baseline parameters of C-reactive protein (CRP), aldosterone, creatinine phosphokinase, erythrocyte sedimentation rate, leukocytes, left ventricular myocardial mass (LVMM) and the primary endpoints studied during 12 months of observation in patients of working age who underwent Q-myocardial infarction. Conclusions. Thus, the baseline level of CRP, aldosterone, creatinine phosphokinase, erythrocyte sedimentation rate, blood leukocytes and LVMM were the prognostic markers of the severity of postinfarction course in patients of working age who underwent Q-MI.

Key words: myocardial infarction, CRP, statins, aldosterone, left ventricular myocardial mass.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения во многих развитых и развивающихся странах, в том числе и в Российской Федерации [1]. Наиболее доминирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с высокой смертностью являются инфаркт миокарда и мозговой инсульт [2]. В Российской Федерации 57 % смертности от неинфекционных заболеваний приходится на ССЗ, из них 40 % смертей – в возрастной группе от 25 до 64 лет [3]. Особое беспокойство вызывает «омоложение» коронарной болезни сердца [4].

Учитывая высокую смертность, раннюю инвалидизацию пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, а также развитие ранних и поздних осложнений ИМ, является актуальным изучение маркеров тяжести течения заболевания как в остром, так и в отдаленном периодах [5], что в дальнейшем поможет спрогнозировать и выявить наиболее тяжелые группы пациентов, требующих своевременного назначения препаратов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда и направленных на вторичную профилактику. Многочисленные клинические исследования подтверждают плейотропные эффекты статинов в постинфарктном периоде, в т. ч.

липидоснижающее действие, улучшение эндотелийзависимых процессов, противовоспалительную активность [6, 7, 8].

Материалы и методы

Обследованы 104 пациента мужского пола среднего возраста $44,43 \pm 0,69$ года, поступившие в стационар с первичным острым Q-ИМ в течение 12 часов от начала болевого синдрома. Критериями исключения из данного исследования явились: женский пол, наличие ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ИМ правого желудочка, сахарного диабета, острой и хронической почечной и печеночной недостаточности, наличие зло-

качественной опухоли и системных заболеваний соединительной ткани, кардиомиопатии.

Пациенты рандомизированы в две группы по 54 и 50 человек случайным методом выборки; первая группа в составе комплексной терапии принимала розувастатин в дозе 40 мг в сутки, вторая группа – аторвастатин в дозе 80 мг в сутки, начиная с первых дней ОИМ и в течение 1 года наблюдения. При поступлении пациентам обеих групп проводилась комплексная терапия ИМ, включающая тромболитическую терапию, двойную антиагрегантную терапию, антикоагулянты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, по показаниям – диуретические препараты (гипотиазид, индапамид, торасемид), антагонисты альдостерона, антиаритмические препараты. Все 104 пациента получали тромболитическую терапию препаратом алтеплаза по схеме «болюс + инфузия», эффективность которого оценивалась в течение 60–90 минут от начала введения препарата на ЭКГ в виде снижения сегмента ST более чем на 50 %.

В течение 12 месяцев наблюдения оценивались такие первичные конечные точки, как развитие повторного ИМ, прогрессирующей стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения, смертельного исхода.

Исследование проводилось в соответствии с критериями качественной клинической практики, было одобрено экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам Башкирского государственного медицинского университета с письменным согласием пациентов.

Для сравнения включена группа контроля из 30 практически здоровых мужчин среднего возраста $43,6 \pm 2,8$ года.

При поступлении в стационар статистически значимых различий в I и II группах наблюдения по развившимся осложнениям в раннем постинфарктном периоде выявлено не было. ХСН I стадии наблюдалась у 86 (82,7 %) пациентов, из них у 46 (85,2 %) пациентов I группы и 40 (80 %) пациентов II группы. У 18 (17,3 %) пациентов – 8

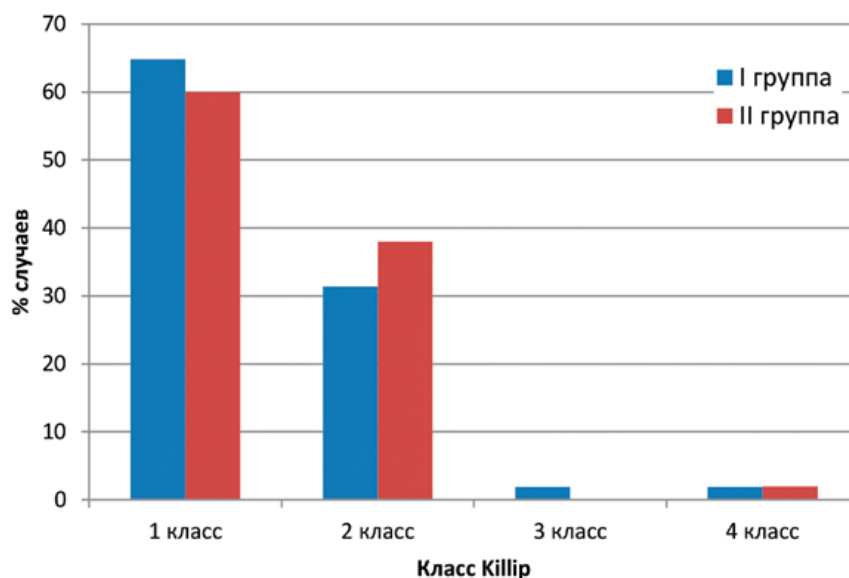


Рисунок 1. Сравнительная характеристика тяжести течения ИМ по классификации Killip в двух группах наблюдения.

(14,8 %) и 10 (20 %) пациентов I и II групп соответственно наблюдалась стадия ПА ХСН. По тяжести течения ИМ согласно классификации Killip среди пациентов двух групп наблюдения статистически значимых различий выявлено не было (рис. 1). У 35 (64,8 %) пациентов I группы и 30 (60 %) II группы ИМ соответствовал первому классу тяжести, у 17 (31,5 %) и 19 (38 %) пациентов – соответственно второму классу тяжести, у 1 (1,9 %) пациента I группы – третьему классу тяжести и у 1 (2 %) II группы – четвертому классу тяжести по классификации Killip.

При поступлении в стационар в остром периоде ИМ у больных исследовались показатели крови: общий анализ крови, биохимическое исследование крови (креатинин, фосфокиназа (КФК), аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, коагулограмма, СРБ, альдостерон, липидограмма сыворотки крови [общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, индекс атерогенности]).

Также в первые сутки проводилось ультразвуковое исследование сердца на аппарате GE Vivid E9 в М- и В-режимах в стандартных позициях с определением показателей толщины межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу, толщины задней

стенки левого желудочка в систолу и диастолу, конечного диастолического размера левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка, конечно-систолического объема, конечно-диастолического объема, ударного объема, фракции выброса (ФВ), массы миокарда левого желудочка.

Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы проводилось пациентам при госпитализации и в динамике через 3, 6 и 12 месяцев на аппарате Mylab 40 (производитель Esaote, Италия). Исследовались наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) и степень стеноза общей, внутренней и наружной сонных артерий, толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Проводились корреляционные взаимосвязи между исходными биохимическими и инструментальными показателями с первичными конечными точками, развившимися в течение 12 месяцев наблюдения.

Статистический анализ производился с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета Statistica 8.0 с применением критерия t Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении (при этом р считалось достоверным при значении 0,05) и оценкой корреляционной взаимосвязи методом Спирмена.

Таблица 1
Сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев наблюдения в I и II группах

Конечные точки	I группа (абс. / %)	II группа (абс. / %)
Сердечно-сосудистая смерть	2 / 3,7	2 / 4,0
Повторный инфаркт миокарда	1 / 1,9	1 / 2,0
Повторная госпитализация по поводу: – прогрессирующей стенокардии – декомпенсации сердечной недостаточности	4 / 7,4 2 / 3,7	4 / 8,0 3 / 6,0
ОНМК	0	1 / 2,0

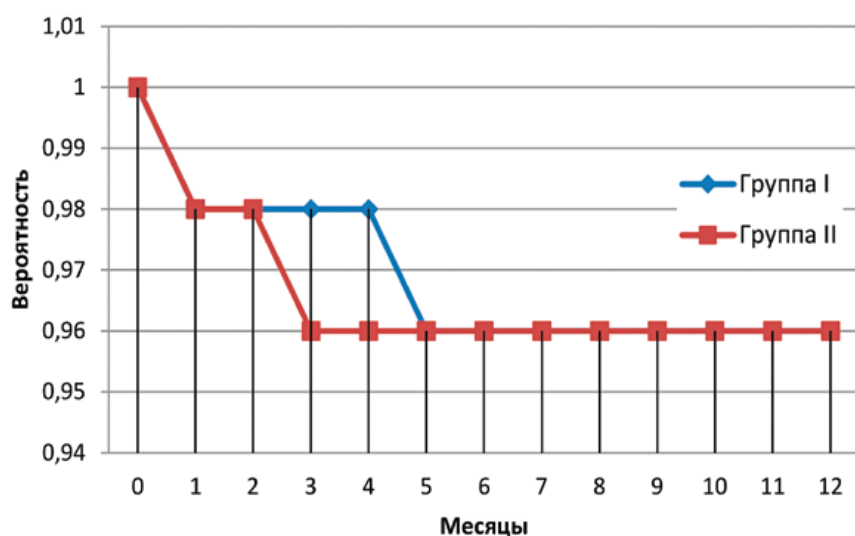


Рисунок 2. Оценка вероятности возникновения сердечно-сосудистой смерти по методу Каплана-Мейера за год.

Результаты исследования

Оценка течения постинфарктного периода в течение года наблюдения выявила более частое развитие сердечно-сосудистых событий во второй группе исследования, однако различия не были достоверно значимыми. В течение года были зарегистрированы следующие первичные конечные точки: по два случая сердечно-сосудистой смерти в каждой группе наблюдения (табл. 1), при этом у пациентов I группы сердечно-сосудистая смерть наступила на 5-е и 135-е сутки после первичного Q-ИМ; II группы – на 16-е и 90-е сутки; развитие повторного инфаркта по одному случаю в каждой группе; повторная госпитализация по поводу развития прогрессирования стенокардии в четырех случаях в I и II группах, декомпенсации сердечной недостаточности в двух случаях в I группе и в трех – II группы; развитие острого нарушения мозгового кровообращения в одном случае во II

группе наблюдения. Причиной смерти в I группе послужило в двух случаях развитие повторного инфаркта миокарда, во II группе – прогрессирование сердечной недостаточности и развитие повторного инфаркта миокарда. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано случаев смерти от несердечных причин и развития ранней постинфарктной стенокардии.

Оценка вероятности возникновения сердечно-сосудистой смерти по методу Каплана-Мейера в течение года не выявила достоверно значимых различий среди двух групп наблюдения (рис. 2).

При исследовании общего анализа крови выявлено, что у пациентов с неосложненным течением Q-ИМ уровень лейкоцитов при поступлении составил $9,9 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$, что статистически выше группы контроля ($p < 0,05$); у пациентов с неблагоприятными конечными точками – $13,75 \pm$

$1,19 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). В динамике в течение 5 дней данный показатель у пациентов с осложненным течением Q-ИМ был статистически значимо выше, чем в группе с неосложненным течением заболевания ($15,51 \pm 1,55 \times 10^9/\text{л}$ против $11,10 \pm 0,55 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,01$).

Также выявлено статистически значимое различие между показателем скорости оседания эритроцитов через 5 суток от начала развития Q-ИМ у пациентов с осложненным течением заболевания ($28,73 \pm 4,36$ мм/ч против $16,56 \pm 1,94$ мм/ч в группе с неосложненным течением заболевания) ($p < 0,05$).

При поступлении в стационар выявлено статистически значимое повышение уровня АЛАТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,01$) и КФК ($p < 0,001$) в крови пациентов с Q-ИМ в обеих группах наблюдения по сравнению с группой контроля. В течение 12 месяцев было выявлено статистически значимое уменьшение уровня АЛАТ с $41,46 \pm 3,85$ до $29,25 \pm 3,64$ ед/л ($p < 0,05$) через 3 месяца наблюдения, до $26,97 \pm 2,64$ и $25,70 \pm 3,68$ ед/л ($p < 0,01$) соответственно через 6 и 12 месяцев в I группе наблюдения. Во II группе – статистически значимое уменьшение АЛАТ с $41,56 \pm 4,80$ до $26,78 \pm 3,95$ ед/л ($p < 0,05$) было выявлено через 12 месяцев наблюдения.

Уровень АсАТ статистически значимо снизился с $79,39 \pm 16,39$ до $33,94 \pm 4,16$ ед/л через 21 сутки наблюдения ($p < 0,05$), до $27,51 \pm 1,82$, $27,58 \pm 2,05$ и $24,78 \pm 1,78$ ед/л ($p < 0,01$) соответственно через 3, 6 и 12 месяцев в I группе; а во второй группе наблюдалось статистически значимое уменьшение данного показателя с $66,88 \pm 11,57$ до $39,97 \pm 5,20$ ед/л ($p < 0,05$) через 21 сутки, до $27,95 \pm 4,86$, $28,22 \pm 2,19$ и $26,70 \pm 4,80$ ед/л ($p < 0,01$) соответственно через 3, 6 и 12 месяцев.

Уровень КФК статистически значимо снизился с $1759,40 \pm 250,40$ до $128,90 \pm 16,39$, $127,00 \pm 24,08$, $111,80 \pm 21,69$ и $108,87 \pm 15,80$ ед/л ($p < 0,001$) соответственно через 21 сутки, 3, 6 и 12 месяцев в I группе наблюдения; во второй группе – с $1266,77 \pm 275,40$ до $115,00 \pm 44,70$;

94,87 ± 24,80, 94,89 ± 15,60 и 96,90 ± 18,10 ед/л ($p < 0,001$) соответственно через 21 сутки, 3, 6 и 12 месяцев.

Таким образом, на фоне приема как розувастатина, так и аторвастатина не выявлялось нарастание уровня печеночных трансаминаз (АлАТ, АсАТ), КФК, что свидетельствовало о безопасности приема данных препаратов

Показатели КФК при поступлении были статистически значимо выше при осложненном течении Q-ИМ ($1750,31 \pm 380,59$ ед/л) по сравнению с неосложненным течением ($415,00 \pm 115,57$ ед/л) ($p < 0,01$).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем КФК, лейкоцитов, СОЭ и исходными конечными точками.

Исходно при поступлении до получения медикаментозной терапии у пациентов исследовалась сыворотка крови на СРБ, фибриноген и уровень альдостерона.

При исследовании факторов воспаления в сыворотке крови было выявлено, что исходный уровень СРБ в обеих группах был выше по сравнению с группой контроля: $32,2 \pm 8,34$ мг/л ($p < 0,001$) в I группе и $28,77 \pm 9,18$ мг/л ($p < 0,010$) во II группе; при этом у 4 пациентов, умерших в течение 12 месяцев наблюдения, и у 16 пациентов, повторно поступивших в стационар, исходный уровень СРБ составил $90,93 \pm 20,29$ мг/л. Результаты исследования СРБ и фибриногена сыворотки крови показаны в табл. 2.

Статистически значимое снижение уровня СРБ наблюдалось в I группе на фоне терапии розувастатином уже через 3 недели наблюдения ($p < 0,01$), во II группе – через 3 месяца ($p < 0,05$) (табл. 2).

Определена прямая корреляционная связь между уровнем исходного СРБ и конечными точками ($r = 0,39$; $p = 0,00937$) (рис. 3). Была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и ФВ ЛЖ ($r = -0,42$, $p = 0,002$).

Показатели альдостерона ($286,6 \pm 44,2$ и $263,6 \pm 40,9$ пмоль/л в I и II группах соответственно) были статистически значимо выше в обеих группах при осложненном течении

Таблица 2
Динамика показателей маркеров воспаления по группам в течение 12 месяцев наблюдения

Показатель	Периоды наблюдения	I группа	II группа	Контроль
СРБ, мг/л	При поступлении	$32,20 \pm 8,34^{***}$	$28,77 \pm 9,18^{**}$	$1,08 \pm 0,18$
	21 сутки	$8,87 \pm 4,41^{**}$	$24,09 \pm 3,97$	
	3 месяца	$2,20 \pm 0,55^{**}$	$5,20 \pm 2,00^*$	
	6 месяцев	$0,75 \pm 1,82^{**}$	$0,66 \pm 0,35^{**}$	
	12 месяцев	$1,20 \pm 1,46^{**}$	$1,20 \pm 2,00^{**}$	
Фибриноген, г/л	При поступлении	$5,10 \pm 0,42^{**}$	$5,19 \pm 0,39^{***}$	$3,75 \pm 0,15$
	21 сутки	$4,39 \pm 0,28^*$	$4,14 \pm 0,42$	
	3 месяца	$3,36 \pm 0,46^{**}$	$3,37 \pm 0,43^{**}$	
	6 месяцев	$3,49 \pm 0,49^{**}$	$3,77 \pm 0,54^*$	
	12 месяцев	$3,50 \pm 0,57^*$	$3,28 \pm 0,57^{**}$	

Примечание: * – статистическая значимость различий в сравнении с показателями до лечения при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – статистическая значимость различий в сравнении с контролем при $p < 0,05$; – при $p < 0,01$; – – при $p < 0,001$; СРБ – С-реактивный белок.

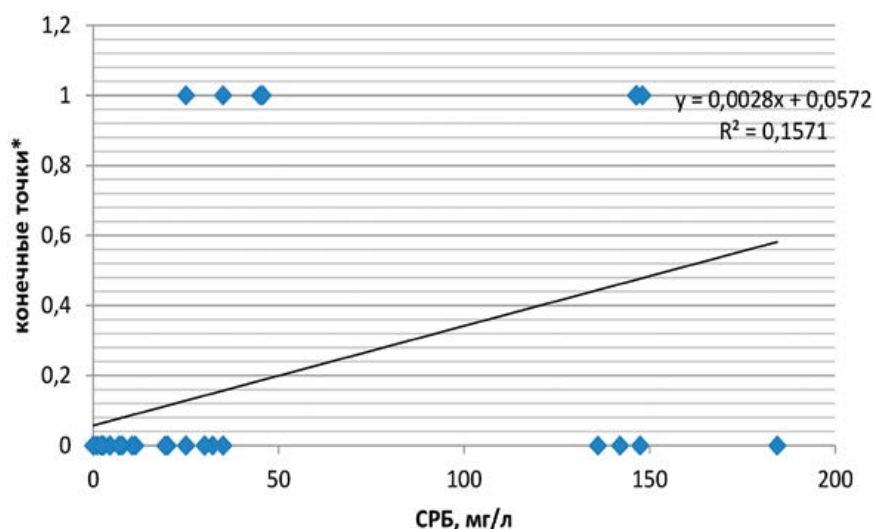


Рисунок 3. Корреляционная связь между уровнем СРБ и конечными точками.
Примечание: * – наличие неблагоприятного исхода принимается за 1, отсутствие – 0.

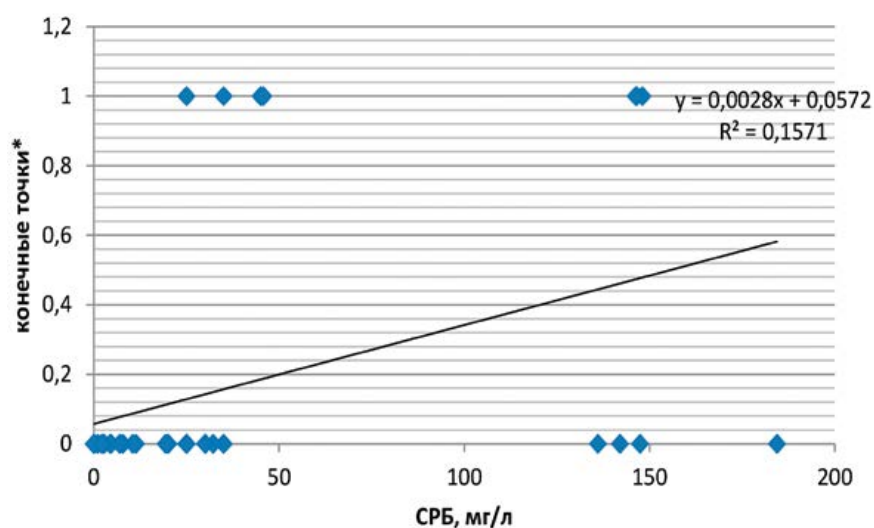


Рисунок 4. Корреляционная связь между массой миокарда левого желудочка и конечными точками в группах наблюдения.

Q-ИМ по сравнению как с неосложненным его течением ($84,7 \pm 10,8$ и $74,9 \pm 13,5$ ммоль/л в I и II группах соответственно), так и с группой контроля ($64,4 \pm 12,7$ ммоль/л) ($p < 0,001$). При этом не было выявлено статистически значимых различий между данным показателем в группах с неосложненным течением ИМ по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). Определена прямая корреляционная связь между исходным уровнем альдостерона с неблагоприятными конечными точками ($r = 0,68$; $p = 0,009$).

Проводился корреляционный анализ показателей липидограммы, уровня СРБ, альдостерона с показателями сердечной гемодинамики, состоянием сонных артерий и первичными конечными точками у пациентов с Q-ИМ в течение 12 месяцев наблюдения.

Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,46$; $r^2 = 0,21$; $p = 0,001232$) между исходным уровнем общего ХС и толщиной КИМ. Не было выявлено взаимосвязи между уровнем общего ХС и первичными конечными точками.

Определена прямая корреляционная связь между уровнем исходного общего ХС и количеством АСБ в сонных артериях головы ($r = 0,6$; $p < 0,05$); а также прямая корреляционная связь между уровнем исходного СРБ и конечными точками ($r = 0,39$; $p = 0,00937$).

Была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и ФВ ЛЖ ($r = -0,42$; $p = 0,002$).

Определена прямая корреляционная связь между исходным уровнем альдостерона с неблагоприятными конечными точками ($r = 0,68$; $p = 0,009$). Определена прямая корреляционная связь между ММЛЖ и конечными точками ($r = 0,4$; $p = 0,002$) (рис. 4), а также прямая кор-

реляционная связь между индексом резистентности сонных артерий и общим ХС ($r = 0,38$; $p < 0,05$).

Таким образом, выявлены следующие лабораторные и инструментальные показатели для определения прогноза тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-ИМ: исходный уровень СРБ, альдостерона, креатининфосфокиназы, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов крови, а также показатель ММЛЖ.

Заключение

По данным исследования пациентов с первичным Q-ИМ в течение 12 месяцев, выявлены прямая корреляционная связь между исходным уровнем СРБ, альдостерона, КФК, СОЭ, лейкоцитов крови, ММЛЖ и исходными конечными точками, а также обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и ФВ ЛЖ ($p = 0,002$).

Несмотря на более быструю нормализацию уровня СРБ на фоне приема 40 мг розувастатина по сравнению с аторвастатином в дозе 80 мг в комплексном лечении Q-ИМ, не было выявлено различий по выживаемости в течение года наблюдения по методу Каплана-Мейера в двух группах наблюдения.

Показатели исходного уровня СРБ, альдостерона крови, креатининфосфокиназы, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов крови, ММЛЖ у пациентов, поступивших с Q-ИМ, являются критериями прогноза тяжести течения заболевания как в остром, так и в постинфарктном периодах; причем высокий уровень СРБ ($p < 0,001$), альдостерона крови ($p < 0,001$) был выявлен у пациентов, поступивших с осложненным течением Q-инфаркта миокарда. С учетом показателей СРБ, альдостерона в сыворотке крови, пациентам с осложненным течени-

ем Q-ИМ наиболее целесообразно раннее назначение розувастатина в дозе 40 мг или аторвастатина в дозе 80 мг, а также антагонистов альдостерона.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39: 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
2. Gogolashvili NG. Atorvastatin or Rosuvastatin? Select From the Perspective of Evidence-based Medicine. Cardiology. 2012; 7 (51): 84–92. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. Кардиология. 2012; 7 (51): 84–92.
3. Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, Kalinina AM. Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention. 2010; 85 (4): 4–9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е. и др. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9(6): 4–9.
4. Oshchepkova EV, Efremova IuE, Karpov Iu A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. Therapeutic archive. 2013; 85 (4): 4–10. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. Терапевтический архив. 2013; 85 (4): 4–10.
5. Корочкин И.М. и др. Клинико-прогностическая значимость мониторингирования белков острой фазы у больных инфарктом миокарда. Кардиология. 1990; 12: 20–22.
6. Чукаева И.И. и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. Системные гипертензии. 2011; Т. 8. (1): С. 48–51.
7. Khera AV, Everett B, Caulfieldt MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein (a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy and Residual Vascular Risk: An Analysis from the JUPITER Trial. Circulation. 2014; 129 (6): 635–42.
8. Sexton T, Wallace EL, Macaulay TE, Charnigo RJ, Evangelista V, Campbell CL, Bayley A Smyth SS. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome, J Thromb Thrombolysis. 2015; 39: 186–95.

Для цитирования. Бабушкина Г.В., Пермякова С.В., Губаева А.М. Прогностические маркеры тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркта миокарда. Медицинский алфавит. 2020; (21): 76–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-76-80>

For citation: Babushkina G.V., Permyakova S.V., Gubaeva A.M. Predictive markers of the severity of postinfarction in patients of working age who have had Q-myocardial infarction. Medical alphabet. 2020; (21): 76–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-76-80>.



Влияние амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)

Е. П. Попова, к.б.н., доцент кафедры фармакологии¹

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы²

С. Н. Пузин, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹, проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины², зам. директора по науке³

Д. А. Сычев, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии²

В. П. Фисенко, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

Effect of amiodarone on heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (clinical observation)

E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow; Federal Research Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region; Russia

Резюме

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма дает представление о роли вегетативной нервной системы в регуляции хронотропной функции сердца и может быть использован для оценки эффективности лекарственной терапии. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы фибрилляции предсердий, а также вегетативного статуса пациента, несомненно, повысит эффективность лечения. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса амиодарона.

Ключевые слова: спектральный анализ вариабельности ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, амиодарон, фибрилляция предсердий.

Summary

Spectral analysis of heart rate variability gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic heart function. This method can be used to evaluate the effectiveness of drug therapy. Drug therapy should be carried out taking into account the individual clinical form of atrial fibrillation. Information about the vegetative status of the patient will undoubtedly increase the effectiveness of treatment. In this study, spectral parameters were studied in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. The effect of antiarrhythmic drug class III amiodarone on the spectral parameters of heart rate variability was studied.

Key words: spectral analysis of heart rate variability, class III antiarrhythmic drugs, amiodarone, atrial fibrillation.

В последние годы фибрилляция предсердий (ФП) вызывает особый интерес кардиологов. В отличие от многих других наджелудочковых аритмий, которые не опасны для жизни, ФП из-за свойственной ей склонности к тромбоэмболическим осложнениям может быть причиной гибели пациентов [8]. Поскольку эта аритмия довольно часто встречается в возрастной популяции старше 65 лет (2 %) и обычно субъективно плохо переносится пациентами, ее лечение требует больших материально-экономических затрат. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при выборе лекарственного средства при терапии аритмии и артериальной гипертензии

получает все большее распространение в экспериментальной и клинической практике. Использование этого метода дает представление о роли различных систем регуляции организма – вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического отделов), а также реализации гуморальных механизмов в осуществлении хронотропной функции сердца. Существует значительное количество публикаций, в которых представлена возможность использования метода спектрального анализа ВСР в выборе терапии при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма [1, 12].

В последнее время установлена роль ВНС в развитии различных ви-

дов нарушения ритма сердца, особенно ФП, поэтому для успешного лечения аритмий важное значение имеют сведения, касающиеся влияния антиаритмических препаратов на вегетативную регуляцию сердца [11]. В связи с этим необходимо иметь простой и удобный способ определения вегетативного статуса пациента, в роли которого может выступать спектральный анализ ВСР. Этот метод позволяет определить преобладающее влияние различных факторов (вегетативных, гуморальных) в патогенезе аритмии, а также контролировать вегетативную регуляцию сердца с помощью антиаритмических препаратов при подборе терапии.

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики ВСР в группах пациентов с ФП. Исследование выполнено на базе городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в дозе 600 мг в вену капельно. Всего обследовано 73 пациента с ФП. В исследование были включены пациенты с впервые выявленной ФП. У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск = 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и (или) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а также сахарный диабет (СД) второго типа. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования: общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ.

ВСР изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocord (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [12] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов normal to normal с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, то есть отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов;

- TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, представляет собой ширину основания треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,040–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,150–0,040 Гц (6,5–25,0 с), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,400–0,150 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистически методом однофакторного дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, согласно литературным данным, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70 %. Мощность HF составляет 30–35 % и преобладает над LF, доля которых равна 5–15 %. Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4, что свидетельствует о преобладающей роли блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца [3].

У пациентов с впервые выявленной ФП и при отсутствии сопутствующих заболеваний на фоне амиодарона в структуре спектра преобладают VLF. Их доля занимала более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. Мощность LF, отражающая симпатическую активность, превышает мощность HF в 2,7 раза.

Таким образом, симпатическая нервная система оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне амиодарона у пациентов с впервые развившейся ФП (см. табл.).

В группе пациентов с впервые развившейся ФП на фоне ИБС и СД второго типа, перенесших ИМ и одновременно имеющих нарушения проведения, симпатические влияния также преобладают над парасимпатическими, мощность LF превышает таковую HF в 3,6 раза. Доля VLF значительно превышает доли остальных компонентов и составляла 69%, что свидетельствует о важной роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма у пациентов этой группы, что, возможно, связано с наличием дополнительного неблагоприятного фактора – СД второго типа.

В группе пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, а именно отсутствуют нарушения проведения, доли LF и HF значительно возрастают с одновременным снижением доли VLF. Преобладание симпатических влияний сохраняется, но становится не так резко невыраженным. Коэффициент LF/HF уменьшается и составляет всего 1,66. Тенденция к снижению симпатической активности сохраняется в группе пациентов, имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и СД второго типа. В этой группе пациентов наблюдается преобладание влияния блуждающего нерва на сердце в 1,5 раза, а мощность VLF становится значительно выше всех остальных составляющих спектра, доля VLF составляет 70 %. Таким образом, в указанной группе пациентов значительную роль в регуляции хронотропной функции сердца играют гуморальные факторы, что, по-видимому, объясняется тем, что пациенты этой группы имеют изменения уровня гормонов из-за СД второго типа. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца.

Была установлена важная зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов) роль симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца возрастала. Так, в группе, где наблюдалась только ИБС, коэффициент LF/HF составляет 0,7, тогда как

Таблица
Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг внутривенно капельно)

	VLF, %	LF, %	HF, %	LF / HF
Пациенты с впервые выявленной ФП (группа 1)				
Среднее значение	77,430	15,690	6,880	2,650
Стандартное отклонение	7,800	4,800	3,860	0,890
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + ИМ + СД (группа 2)				
Среднее значение	8,670	56,750	34,580	1,660
Стандартное отклонение	1,560	3,310	3,230	0,240
P между группами 1 и 2	< 0,050	< 0,050	< 0,050	< 0,050
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + ИМ + нарушение проведения + СД (группа 3)				
Среднее значение	69,290	23,670	7,050	3,620
Стандартное отклонение	11,860	9,110	3,200	0,950
P между группами 1 и 3	0,023	0,003	0,881	0,003
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + СД (группа 4)				
Среднее значение	70,220	12,110	17,670	0,720
Стандартное отклонение	8,570	3,480	6,340	0,240
P между группами 1 и 4	0,043	0,062	< 0,050	< 0,050
Пациенты с впервые выявленной ФП + нарушение проведения (группа 5)				
Среднее значение	27,440	59,330	13,220	4,580
Стандартное отклонение	5,550	5,020	2,770	0,830
P между группами 1 и 5	< 0,050	< 0,050	< 0,050	< 0,050

Примечание: NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс; SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс; HRV – триангулярный индекс; TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN.

в группе с сочетанием ИБС и ИМ этот показатель равняется 1,7, а в группе пациентов, у которых наблюдается комбинация ИБС и нарушения проведения, а также ИМ в анамнезе, коэффициент LF/HF составляет 3,6 (рис. 1).

Клинические случаи

В исследование вошли пациенты с впервые выявленной ФП, у которых наблюдалось особенное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы проанализировали эти случаи отдельно. Был проведен анализ спектральных показателей ВСР пациента с впервые выявленной ФП и с комбинированным пороком сердца: митральный стеноз и недостаточность аортального клапана, АГ II стадии, 3-й степени, риск = 4. Доли VLF и LF значительно не отличаются от соответствующих показателей в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 2). Однако доля HF достоверно выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний, что приводит к возрастанию коэффициента LF/HF (рис. 3).

Таким образом, у пациента с комбинированным пороком сердца на хронотропную функцию блуждающий нерв оказывает более сильное влияние,

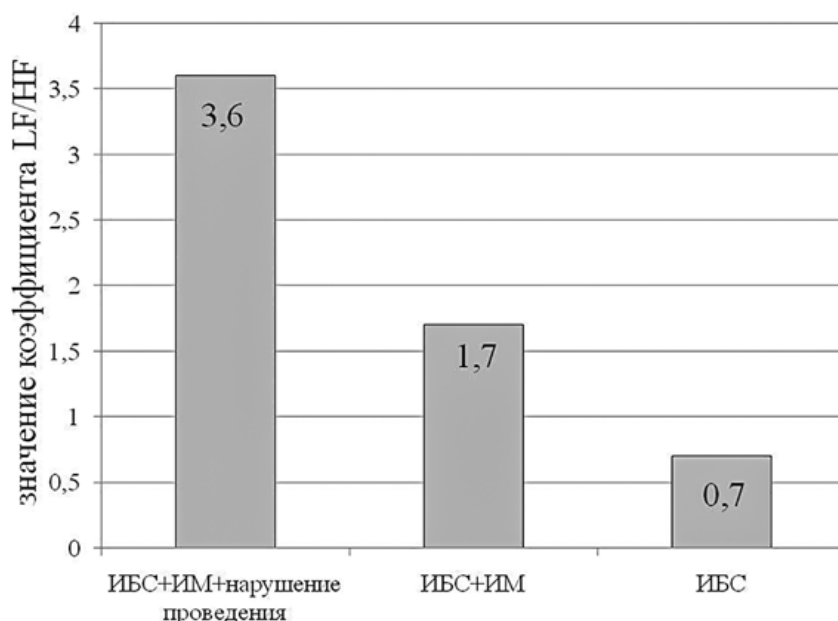


Рисунок 1. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП с ИБС, нарушением проведения, а также ИМ и СД второго типа на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно).

чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. При анализе статистических (SDNN) и геометрических показателей (TINN) последние оказались достоверно меньше у пациента с комбинированным пороком сердца, что вместе с увеличением ЧСС свидетельствует о снижении у него ВСР (рис. 4).

У второго пациента, помимо ФП, присутствовала железодефицитная анемия. Спектральный анализ ВСР показал, что доля VLF у пациента с ФП и железодефицитной анемией значительно уменьшена, а доля LF превышает аналогичный показатель в группе пациентов без сопутствующих

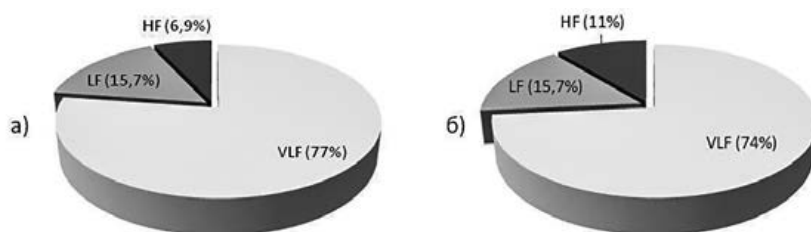


Рисунок 2. Структура спектра variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену). Примечание: а) группа пациентов без сопутствующих заболеваний; б) пациент с комбинированным пороком сердца.

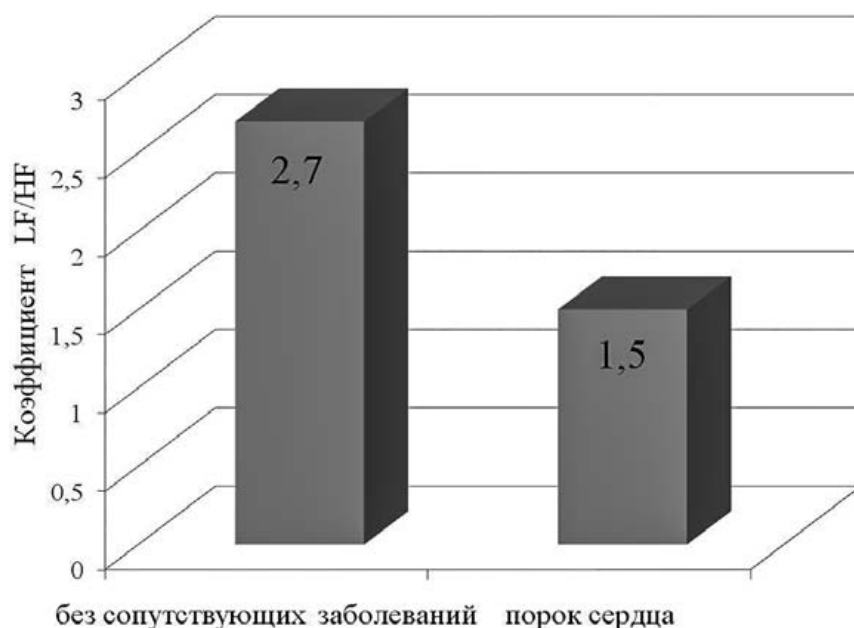


Рисунок 3. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену).

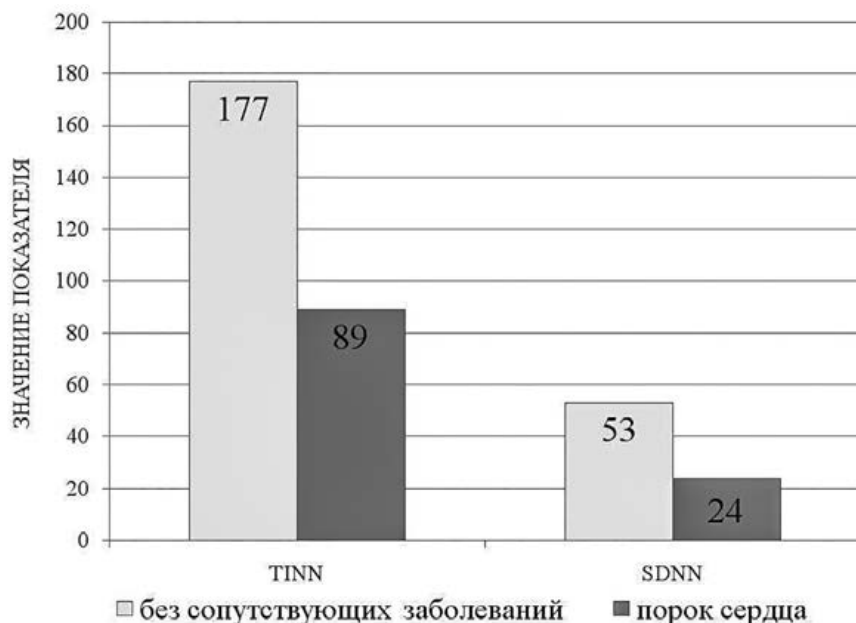


Рисунок 4. Статистические и геометрические показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену).

заболеваний. Такая структура спектра свидетельствует о значительном преобладании симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца

(рис. 5). Коэффициент LF/HF у пациента с железодефицитной анемией в три раза выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 6).

Третий пациент в качестве сопутствующего заболевания имел бронхиальную астму. При проведении спектрального анализа ВСР установлено снижение доли VLF, тогда как доля LF была повышена в несколько раз по сравнению с группой пациентов без сопутствующих заболеваний. Одновременно почти в два раза возрастает доля HF. Коэффициент LF/HF у пациента с бронхиальной астмой почти в 1,5 раза превышает таковой в группе сравнения, что свидетельствует о преобладающем влиянии симпатической нервной системы на деятельность сердца. По сравнению с пациентом с железодефицитной анемией, симпатическая активность выражена слабее, несмотря на прием адреномиметических препаратов, снижающих тонус бронхов.

Таким образом, спектральный анализ ВСР у пациентов с бронхиальной астмой, железодефицитной анемией и комбинированным пороком сердца свидетельствует о повышении роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца.

В последнее время установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении ФП и особенно в поддержании ФП [4, 9]. Как показали исследования, приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [2]. При повышении тонуса блуждающего нерва возникает укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердия, что создает условия для развития re-entry [8, 13]. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения ФП. Эксперты, занимающиеся изучением механизмов аритмий и их лекарственного лечения (Sicilian Gambit), считают рефрактерный период предсердий уязвимым параметром при ФП [12], поэтому антиаритмические препараты III класса, в основе действия которых лежит удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий, оказались эффективными при ФП. Выявлена важная роль вегетативной нервной системы в возникновении пароксизмальной формы ФП, что необходимо учитывать при лекарственной терапии [5].

В настоящее время лечение ФП является серьезной проблемой [14]. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы ФП, а также вегетативного статуса пациента [6, 7, 10, 14], несомненно, повысит эффективность лечения. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и ее роли в регуляции деятельности сердца будет можно использовать простой и доступный метод спектрального анализа ВСР.

Заключение

На фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в структуре спектра вариабельности сердечного ритма мощность медленных частот превышает таковую быстрых, что свидетельствует о преимущественном влиянии симпатической нервной системы на миокард. У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, доля очень медленных колебаний составляла более половины спектра, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции деятельности сердца. Следует отметить, что наличие сахарного диабета второго типа также сопровождалось повышенным влиянием гуморальных факторов. Было установлено, что при наличии у пациентов ИБС, ИМ (в анамнезе), а также нарушений проведения сопровождалось увеличением симпатической активности, причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы.

Список литературы

1. Боевский Р. М., Иванов И. И., Чирейкин А. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). // Вестник Аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Искендеров Б. Г., Рахматуллин Ф. К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 52–56.
3. Флейшман А. Н., Филимонов С. Н., Климина Н. В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 33–39.
4. Akselrod S., Eds M., Malik A. J., Camm. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. // Armonk. N.-Y. Futura Publishing. Comp. Inc. – 1995. – P. 147–163.
5. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 205. P. 83–85.
6. Hanley C. M., Robinson V. M., Peter R., Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. // Circ. Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 1–9.
7. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23, N1. – P. 27–36.
8. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. // European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. – 2016. – Vol. 18, N1. P. 37–50.
9. Lok N. S., Lau C. P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, N2. P. 386–395.
10. Patel P. A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M. H. Management strategies for atrial fibrillation. // J. R. Soc. Med. – 2017. – Vol. 110, N1. – P. 13–22.
11. Stavrakis S., Humphrey M. B., Scherlag B. J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 867–75.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
13. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71, N2. – P. 271–287.
14. Орлова Н. В., Федутаев Ю. Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 50–59.

Для цитирования. Попова Е. П., Боггова О. Т., Пузин С. Н., Сычев Д. А., Фисенко В. П. Влияние амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2020; (21): 81–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-81-85>.

For citation: Popova E. P., Bogova O. T., Puzin S. N., Sychev D. A., Fisenko V. P. Effect of amiodarone on heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (clinical observation). Medical alphabet. 2020; (21): 81–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-81-85>.

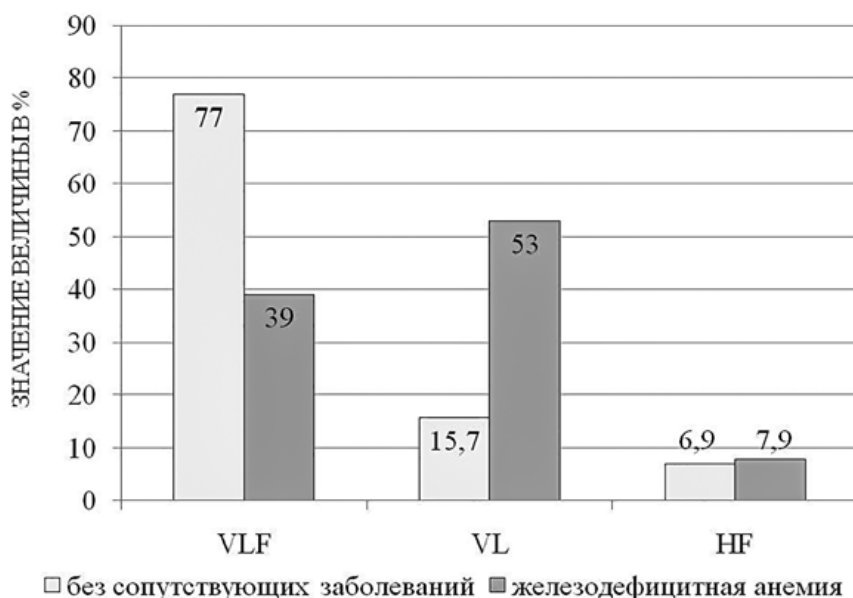


Рисунок 5. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма на фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной ФП.

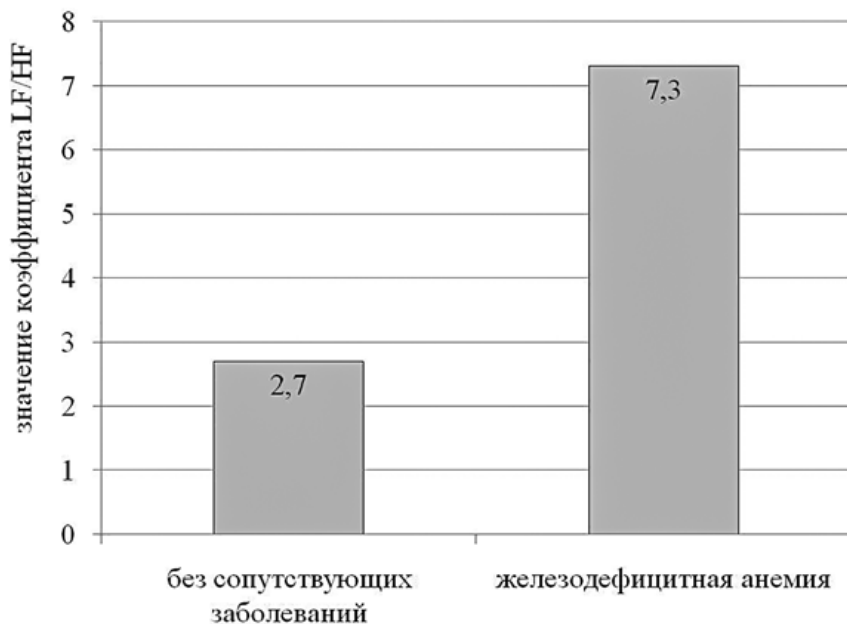


Рисунок 6. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно).

Клинический случай тромбоза стентов через четыре месяца после чрескожного коронарного вмешательства

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии ПФ¹

М. А. Лаперишвили, ординатор кафедры факультетской терапии ПФ¹

Т. А. Сабиров, ординатор кафедры факультетской терапии ПФ¹

Г. А. Чуварян, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения²

А. Р. Пога, врач-патологоанатом²

¹ФГАОУ 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

Clinical case of stent thrombosis four months after percutaneous coronary intervention

N. V. Orlova, M. A. Laperishvili, T. A. Sabirov, G. A. Chuvaryan, A. R. Poga

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

Резюме

В статье на примере клинического случая рассмотрены причины рестеноза стента «Калипсо» с биорезорбирующим покрытием через 3 месяца после установки на 90–95 % на фоне самостоятельной отмены аторвастатина и тикагрелора. Представлены рекомендации по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, двойная антитромбоцитарная терапия. Обсуждены проблемы рестенозов стентов, связанные с различными методами чрескожного коронарного вмешательства. Приведены данные российского регистра РЕКОРД-3 по приверженности к лечению статинами и антиагрегантами после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз, тромбоз, статины, антиагреганты, приверженность.

Summary

The article examines the reasons for restenosis of the Calypso stent with a bioresorbent coating three months after installation by 90–95% on the background of self-withdrawal of atorvastatin and ticagrelor. Recommendations for myocardial revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association of Cardiothoracic Surgeons, dual antiplatelet therapy are presented. The problems of stent restenosis associated with various methods of percutaneous coronary intervention are discussed. The data of the Russian register RECORD-3 on adherence to treatment with statins and antiplatelet agents after percutaneous coronary intervention are presented.

Key words: percutaneous coronary intervention, restenosis, thrombosis, statins, antiplatelet agents, adherence.

Стентирование сосудов сердца – это малоинвазивная эндоваскулярная операция на артериях, кровоснабжающих сердце. Процедура заключается в расширении суженных и закупоренных участков благодаря установке в просвет сосудистого стента. Установленные стенты обеспечивают поддержание просвета сосуда открытым в долгосрочном периоде. За 1–6 месяцев после постановки металлического стента без покрытия его поверхность подвергается реэндотелиализации, восстанавливается целостность сосудистой стенки, что предотвращает развитие тромбоза, ведь поверхность стента, помещенного в стенку артерии, является чужеродной, а следовательно, мишенью для тромбоцитов [1]. Нарастание эндотелия в стентах с лекарственным покрытием происходит медленнее и занимает от года до 2 лет (см. табл.) [2].

По последним данным, в течение 6 месяцев стенты, покрытые биорезорбирующим покрытием с лекарственным препаратом, показывают снижение на 8,3 % сердечно-сосудистых событий по сравнению с металлическими стентами без покрытия и в целом являются

более надежными для предотвращения позднего тромбоза стента. Однако общая частота тромбоза стентов, независимо от их характеристик, в настоящий момент составляет около 1,5 %.

При реваскуляризации стента на его поверхности происходят воспалительные реакции, которые являются фактором риска ретромбоза стента. Патофизиология раннего рестеноза включает повреждение гладкомышечных клеток, эндотелия и аттракцию тромбоцитарной массы. Со временем эти события ведут к пролиферации клеток гладкой мускулатуры и скоплению клеток экстрацеллюлярного матрикса. Воспаление играет ключевую роль в разрастании неоинтимы и сужении просвета сосуда, а пациенты с высоким уровнем воспалительных реакций более подвержены риску тромбообразования и развитию сердечно-сосудистых осложнений [3].

Терапия статинами способствует снижению уровня воспаления в организме благодаря снижению уровня провоспалительных медиаторов, производимых макрофагами на стадиях дифференцировки, таких как ИЛ-6, ФНО-α,

ИЛ-1β, играющих важнейшую роль в атерогенезе и тромбообразовании [4].

Отдельно выделяются причины возникновения тромбоза из-за неадекватной антитромбоцитарной терапии. Согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, двойная антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин и ингибитор P2Y₁₂ (то есть прасугрел, тикагрелор или клопидогрел), рекомендуется всем пациентам, которым выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (до 12 месяцев). Возможно укорочение двойной антитромбоцитарной терапии до 1–3 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений. Эти меры позволяют снизить частоту острого и подострого тромбоза стентов [5]. Проблема рестеноза стентов в значительной степени связана с низкой приверженностью пациентов к соблюдению медикаментозных и немедикаментозных мер профилактики.

Пациентка В., 56 лет, в июне госпитализирована с жалобами на периодически возникающие давящие боли

Частота рестенозов и стент-тромбозов при использовании различных методов чрескожного коронарного вмешательства (B. E. Stahl et al., 2009)

Вид вмешательства	Рестенозы в течение 12 месяцев	Стент-тромбозы
Только ангиопластика	~ 40 %	—
Непокрытый стент	~ 20 %	~ 1 % (почти все – в первые 30 дней)
Покрытый стент	Менее 10 % (рапамицин, паклитаксел)	~ 2–3 % (поздний стент-тромбоз в течение 7–18 месяцев)

за грудиной, одышку при ходьбе более чем на 100 метров, нестабильность цифр артериального давления, отеки голеней и стоп. Ухудшение состояния отметила более месяца назад до госпитализации, когда снизилась толерантность к физической нагрузке – усилилась одышка при ходьбе. Из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальным артериальным давлением (АД) 160/100 мм рт. ст., адаптирована к 120/80. Постоянно принимала метопролол, индапамид, ацетилсалициловую кислоту. Отмечала развитие выраженной общей слабости от приема статинов.

Из анамнеза известно, что в 2018 году было проведено цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, выявлен атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием до 85 %. Проведенный тредмил-тест был слабоположительным. Толерантность к физической нагрузке низкая из-за одышки и тяжести за грудиной, сопровождающихся небольшими ишемическими изменениями на ЭКГ – горизонтальная депрессия $ST V_5-V_6$ до $-1,1$ мм, – которые полностью регрессировали через 3 минуты восстановительного периода.

При общем осмотре: пациентка нормостенического телосложения. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Отеков нет, щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Границы легких в норме, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 16 раз в минуту. Область сердца визуально не изменена, верхушечный толчок в пятом межреберье по среднеключичной линии справа, не усиленный, не разлитой. Границы легких в норме. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Шумы не выслушиваются.

Данные обследования

Биохимический анализ крови: уровень холестерина общего – 9,0 ммоль/л; триглицеридов – 2,12; ЛПОНП – 0,97 ммоль/л; ЛПВП – 1,41 ммоль/л; ЛПНП – 6,62 ммоль/л. В общем анализе крови снижение уровня эритроцитов – $3,72 \times 10^{12}$. Коагулограмма в пределах референсных значений. На УЗИ брахиоцефальных артерий – атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозировани-

ем. Справа: каротидной бифуркации – на 25–30 %, устья наружной сонной артерии – на 25–30 %, подключичной артерии – на 30 %. Слева: средней трети общей сонной артерии – на 25 %, каротидной бифуркации – на 50–55 %, устья и проксимального отдела наружной сонной артерии – на 50 %, устья внутренней сонной артерии – на 80–85 % (локальный прирост ЛСК до 405 см/с), проксимального отдела внутренней сонной артерии – на 50 %. Плавная S-образная извитость внутренней сонной артерии, гемодинамически незначимая. Дугообразная извитость экстравертебрального отдела правой позвоночной артерии. Внутренние яремные вены не изменены.

При нагрузочном тестировании на тредмиле: ЧСС в покое – 92 уд. в минуту, АД в покое – 138/76. Нагрузка прекращена при достижении ЧСС 129 уд. в минуту. Причина остановки – одышка, тяжесть за грудиной. ЭКГ-признаков коронарной недостаточности во время исследования не выявлено. Реакция АД на нагрузку гипертоническая. Максимальное АД – 203/98 мм рт. ст. Симптомы: одышка и тяжесть за грудиной. Функциональная способность: низкая толерантность к физической нагрузке – 3,5 Mets. Холтеровское ЭКГ-мониторирование диагностически значимых смещений сегмента ST не выявило.

Принято решение о проведении пациентке коронароангиографии с возможным стентированием коронарных артерий.

Результат исследования. Тип кровоснабжения – левый. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – короткий, тубулярный стеноз 65 %. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – устьевой стеноз 95 %, далее на границе проксимальной трети – средней трети стеноз 85–90 %, далее неровности контуров. Огибающая ветвь (ОВ) – в проксимальной трети стеноз устья от 45–50 %; далее, после отхождения крупной ветви тупого края, стеноз 65–70 %. Ветвь

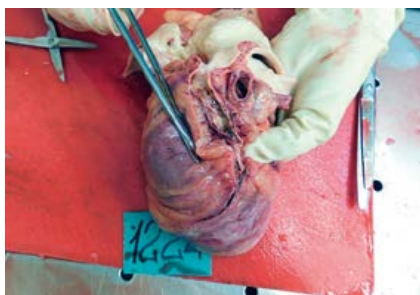
тупого края (ВТК) – крупная, без изменений. Правая коронарная артерия – малого диаметра, изменена на всем протяжении со стенозами до 65–70 %.

Учитывая клиническую картину, изменения на ЭКГ и результаты коронароангиографии, принято решение о проведении ЧКВ – баллонной ангиопластики и стентирования ствола ЛКА, ПМЖВ.

Через ранее установленный интродьюсер на проводнике гайд-катетер EBU 3.5 SH 6F установлен в устье левой коронарной артерии. Коронарные проводники проведены в дистальную треть ПМЖВ и ОВ. ТЛБАП ствола ЛКА, проксимальной трети ПМЖВ – баллоном Emercor 2,0 × 20,0 мм (12 АТМ). Далее выполнено последовательное стентирование: в проксимальной трети, средней трети ПМЖВ позиционирован и имплантирован стент «Синус» 2,5 × 13,0 мм (16 АТМ), в ствол ЛКА от устья с переходом в проксимальную треть ПМЖВ (с небольшим участком перекрытия дистального стента) позиционирован и имплантирован стент «Калипсо» 3,0 × 38,0 мм (16 АТМ). Постдилатация стентов в ПМЖВ баллоном NC Euphora 3,0 × 6,0 мм и участка стента в стволе ЛКА – баллоном NC Euphora 3,75 × 12,00 мм. При контрольной ангиографии – кровоток по системе ЛКА / ПМЖВ / ОВ – TIMI III, признаков тромбоза, диссекций, мальпозиции стентов не выявлено. Операция завершена без осложнений. Инструменты удалены.

После стабилизации состояния пациентка выписана с рекомендациями: питание с пониженным содержанием поваренной соли и снижением доли насыщенных жиров в рационе. Прием лекарственных препаратов: метопролол 25,0 мг – два раза в день (утром и вечером), индапамид 2,5 мг – раз в день (утром), ацетилсалициловая кислота 100,0 мг – раз в день (вечером), тикагрелор 90,0 мг – два раза в день (утром и вечером), аторвастатин 40,0 мг – раз в день (вечером).

Повторная госпитализация прошла в октябре, через 3,5 месяца. В течение



Рисунки 1, 2. Рестеноз имплантированного стента.

2 дней пациентка отмечала сильные приступы давящих болей за грудиной в покое и при физической нагрузке, которые самостоятельно на короткое время купировались нитратами. Дома принимала метопролол, индапамид, ацетилсалициловую кислоту. Тикагрелор перестала принимать в связи с одышкой, статины – в связи с нарастающей миалгией. При поступлении выполнена ЭКГ: ритм синусовый. Гипертрофия левого желудочка. Субэндокардиальная ишемия переднебоковой стенки. Выполнена Эхо-КГ: стенки аорты, створки аортального, митрального, трикуспидального и легочного клапанов уплотнены. Камеры сердца не расширены. Незначительная гипертрофия стенок ЛЖ. Нарушение диастолической функции желудочков первого типа. Сократительная функция левого желудочка незначительно снижена (ФВ 45% по Симпсон). Зоны нарушения локальной сократимости – гипокинез задне-перегородочного и заднего сегментов в базальном и среднем отделах (гиперкинез передней стенки). Признаков легочной гипертензии нет (СДЛА 28).

По показаниям проведена срочная коронароангиография. Заключение: множественное стенотическое поражение коронарных артерий. Субтотальный рестеноз ранее имплантированного стента в ствол ЛКА и ПМЖВ (июнь 2019 года), субтотальный стеноз устья ОВ. Во время операции отмечались падение АД, брадикардия, в связи с чем вводился атропин, проводилась инфузия вазопрессоров. В рентгеноперационной у больной наступила остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия проходили 30 минут в полном объеме без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

На секции выявлено, что имплантированный ранее пациентке стент «Калипсо» с биорезорбирующим покрытием, выделяющим сиролимус (иммунодепрессант), доставленный в ствол ЛКА от устья с переходом в проксимальную треть ПМЖВ, перенес субтотальный тромбоз до 90–95%. Металлический стент «Синус» из кобальто-хромового сплава без лекарственного покрытия, имплантированный в среднюю треть ПМЖВ – субтотальный тромбоз до 90–95% (рис. 1, 2). Особенностью наблюдения явился подострый ретромбоз покрытого лекарственным препаратом стента на фоне самостоятельной отмены статинов и тикагрелора.

Как известно из недавнего исследования, только 34,2% пациентов с перенесенным ОКС достигают целевых значений липидного профиля в анализах крови. В течение 3 лет после назначения статинов примерно 47% пациентов самостоятельно прерывали их прием, что говорит о низкой приверженности к лечению статинами. К прерыванию лечения были более склонны лица младше 50 и старше 75 лет, женщины, пациенты с хроническими заболеваниями печени [6].

Согласно данным российского регистра РЕКОРД-3, сразу после выписки, через 6 и 12 месяцев назначенную ацетилсалициловую кислоту принимали 89, 79 и 80% пациентов соответственно. Клопидогрел – 67, 49 и 40% соответственно, тикагрелор – 12, 9 и 5% соответственно. Терапию статинами после выписки продолжали 89% пациентов, к 6 месяцам количество пациентов, принимающих статины, опускалось до 67% [7].

В дополнение, существуют данные о резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии в пределах

6–8%, к ацетилсалициловой кислоте – у 5–45% и к клопидогрелу – у 20–45% населения [8]. Единственным на данный момент достоверным методом оценки является оптическая агрегометрия, называемая также световой трансмиссионной агрегометрией (light transmission aggregometry, LTA), которая недоступна в практическом здравоохранении как скрининговый метод. Кроме того, нельзя забывать о низкой приверженности к двойной антитромбоцитарной терапии: 34% больных в течение месяца после выписки из стационара, в котором они находились по поводу ОКС, переставали принимать по крайней мере один препарат.

Таким образом, пациентам с недавно проведенным чрескожным вмешательством на коронарных артериях жизненно необходима постоянная терапия статинами для уменьшения риска острого и подострого рестеноза, а если имеются факторы риска резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии, необходимо рассмотреть переход на тройную антитромбоцитарную терапию. Данный клинический случай демонстрирует необходимость разработки системы повышения приверженности к лечению для снижения риска тромбозов стентов.

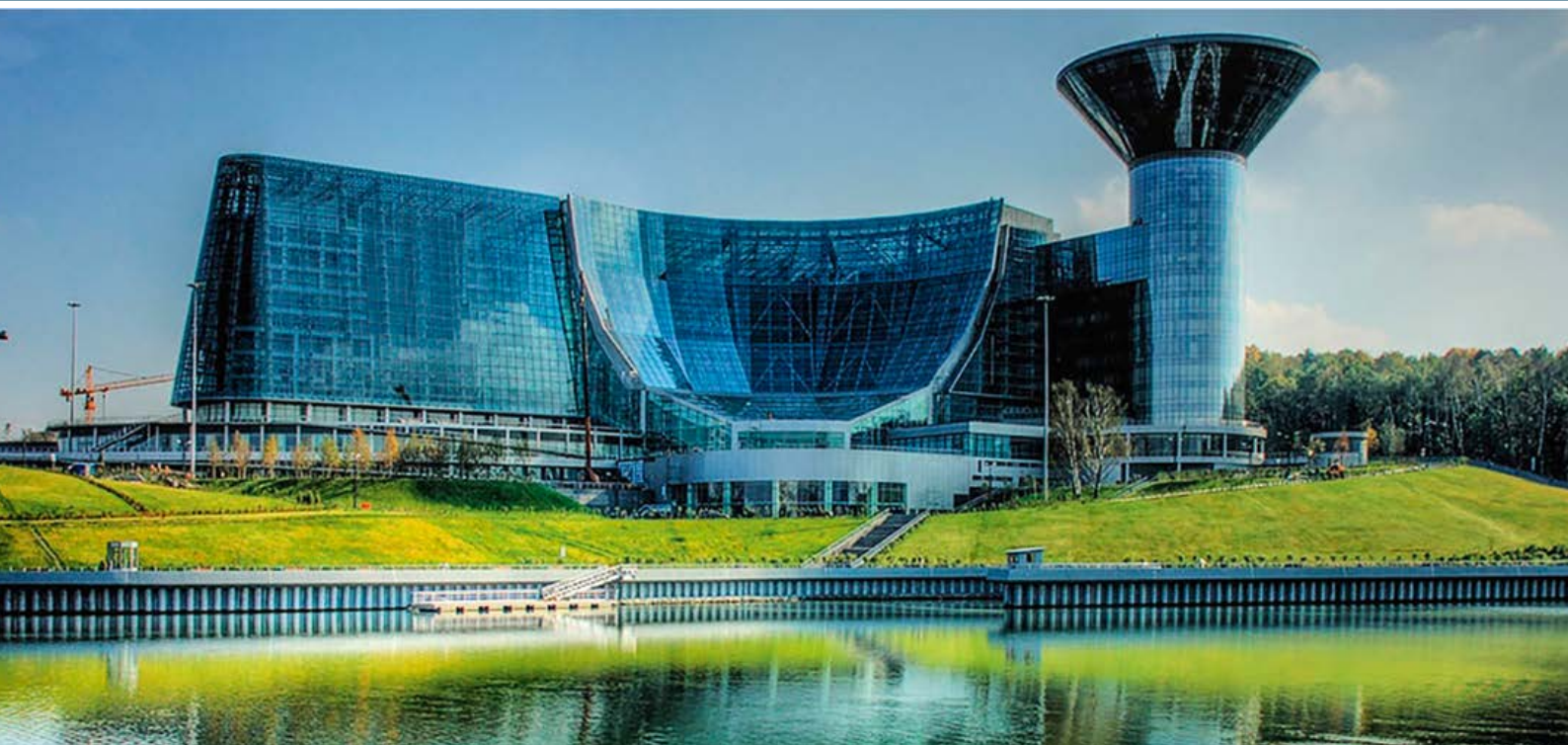
Список литературы

1. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999; 99: 44–52.
2. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 suppl): 326–50.
3. Hodgson J.M., Stone G.W., Michael L.A., et al. Late stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions drug-eluting stent task force. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2007; 69: 327–333.
4. Fu H, Alabdullah M, Großmann J, et al. The differential statin effect on cytokine production of monocytes or macrophages is mediated by differential geranylgeranylation-dependent Rac1 activation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (12): 880.
5. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018: 76 с.
6. Milà L, Barrabés JA, Lidón RM, et al. Prior adherence to recommended lipid control targets in patients admitted for acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 19: 30293–2.
7. Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал* 2017, 11 (151): 8–14.
8. Sulimov V.A., Moroz E.V. Antiplatelet drug resistance in patients with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (6): 71–77.

Для цитирования. Орлова Н.В., Лапершвили М.А., Сабиров Т.А., Чуварян Г.А., Пога А.Р. Клинический случай тромбоза стентов через четыре месяца после чрескожного коронарного вмешательства. *Медицинский алфавит*. 2020; (21): 86–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-86-88>.

For citation: Orlova N.V., Laperishvili M.A., Sabirov T.A., Chuvaryan G.A., Poga A.R. Clinical case of stent thrombosis four months after percutaneous coronary intervention. *Medical alphabet*. 2020; (21): 86–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-86-88>.

IV Съезд терапевтов Московской области



23–24 ОКТЯБРЯ 2020 / с 09:00

**Приглашаем Вас принять участие
в IV-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Медицинский алфавит

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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

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

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
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 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

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

ВИТАМИН D - ЗАЛОГ ЖИЗНИ

НО ПОЛУЧАЕТЕ ЛИ ВЫ ДОСТАТОЧНО СОЛНЕЧНОГО ВИТАМИНА?

СРЕДСТВА
ЗАЩИТЫ
ОТ СОЛНЦА

НЕДОСТАТОК
СОЛНЕЧНОГО
СВЕТА

ВИТАМИН
D3

ЭТО САМАЯ ПОЛЕЗНАЯ
ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА
ФОРМА ВИТАМИНА D

Он синтезируется кожей под воздействием ультрафиолетовых лучей солнца. Однако существуют факторы, ограничивающие выработку витамина D в организме

ВРЕМЯ
СУТОК

СЕЗОН

ВОЗРАСТ

ТЕМНАЯ
ПИГМЕНТАЦИЯ
КОЖИ



88%²

населения мира получает недостаточное количество витамина D (< 75 нмоль/л)^{3,4}



КОГДА ДЛИНА ВАШЕЙ ТЕНИ ПРЕВЫШАЕТ ВАШ РОСТ, ВАШ ОРГАНИЗМ УЖЕ НЕ ВЫРАБАТЫВАЕТ ДОСТАТОЧНО ВИТАМИНА D¹

187
МИЛЛИАРДОВ
ЕВРО



Финляндия полностью устранила дефицит витамина D, применяя БАД к пище в обязательном порядке⁶



Сумма годовых затрат на здравоохранение в ЕС, которую можно сэкономить, если ликвидировать дефицит витамина D⁵

ДОСТАТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ВИТАМИНА D СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ⁷

-20%
Переломы

-25%
Диабет

-20%
Сердечно-сосудистые заболевания

-25%
Онкология и другие заболевания

-50%
Рассеянный склероз

-34%
Риск падения у пожилых



КАК ПОВСЕДНЕВНО ОБЕСПЕЧИТЬ СЕБЯ МИНИМАЛЬНО НЕОБХОДИМЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ВИТАМИНА D до 75 нмоль/л?

01.

ПРИНИМАЙТЕ БАД К ПИЩЕ – ЭФФЕКТИВНЫЙ, НЕДОРОГОЙ И БЕЗОПАСНЫЙ СПОСОБ ВОСПОЛНИТЬ НЕДОСТАТКИ В ПИТАНИИ.



02.

ДОБАВЬТЕ В РАЦИОН ОБОГАЩЕННЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ



03.

ПОТРЕБЛЯЙТЕ ПРОДУКТЫ БОГАТЫЕ ВИТАМИНОМ D



04.



ЗАИНТЕРЕСОВАНЫ, Да? СВЯЖИТЕСЬ С НАМИ

Quali-D

www.dsm.com/human-nutrition



Для компании «ДСМ» (DSM) качество - это образ жизни. Качество для жизни™ символизирует качество, надежность, согласованность и стабильность. Это означает, что наши клиенты получают лучшие ингредиенты, зная источник, из которого они поставляются. Товарный знак Quali-D® доступен вам как ориентированная на потребителя торговая марка. Лицензия на товарный знак успешно распространяется среди клиентов по всему миру, способствуя наглядному подтверждению заботы о качестве ингредиентов в нашей потребительской продукции.

Здоровье • Питание • Материалы



¹ Консилиум по витамину D

² Карта дефицита витамина D, созданная Международным Фондом Остеопороза и компаний «ДСМ»

³ Бишофф-Феррари Х.А. и др. Оценка оптимальных концентраций 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови для ряда клинических результатов. Американский журнал клинической диетологии. 2006 Июль; 84(1):18-28

⁴ Циттерман А. и др. Дефицит витамина D и риск смертности среди населения: мета-анализ проспективных когортных исследований. Американский журнал клинической диетологии. 2012 Январь; 95(1):91-100. Номер DOI: 10.3945/ajcn.111.014779. Электронная публикация 14 декабря 2011 г.

⁵ Грант и др. Оценка положительного влияния повышения уровня витамина D на снижение финансовых затрат на лечение в Западной Европе. Прогресс в биофизике и молекулярной биологии. 2009 Февраль-Апрель; 99(2-3):104-13. Номер DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2009.02.003. Электронная публикация 04 марта 2009 г.

⁶ Юонала М. и др. Уровень 25-ОН витамина D в детстве и толщина комплекса интима-медия сонной артерии в зрелости: исследование риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых финнов. Журнал клинической эндокринологии и обмена веществ. 2015 Апрель; 100(4):1469-76. Номер DOI: 10.1210/je.2014-3944. Электронная публикация 10 февраля 2015 г.

⁷ Грант и др. Оценка положительного влияния повышения уровня витамина D на снижение финансовых затрат на лечение в Западной Европе. Прогресс в биофизике и молекулярной биологии. 2009 Февраль-Апрель; 99(2-3):104-13. Номер DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2009.02.003. Электронная публикация 04 марта 2009 г.

БУДЬ ЗДОРОВ!

**ОТ ГРИППА
И ПРОСТУДЫ**



СОСТАВ:*

Парацетамол	360 мг
Аскорбиновая кислота	300 мг
Кальция глюконат	100 мг
Римантадин	50 мг
Рутозид	20 мг
Лоратадин	3 мг

* Действующие вещества

РУ № ЛП-001747, РУ № ЛП-001965



СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



жаропонижающее,
противовоспалительное



обезболивающее



сосудосуживающее,
антигистаминное



противовирусное,
иммуномодулирующее,
антитоксическое
и ангиопротекторное

