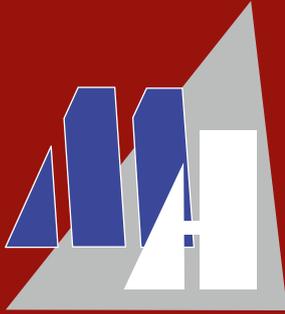


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский Алфавит

№ 1 / 2021



Коморбидные состояния (1)



COMORBID
States

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal



Нооцил®

Нейроны мозга под надежной защитой!

Цитиколин

**Раствор для приема внутрь
100 мг/мл, 10 мл**

**Преимущества
индивидуальной упаковки:**

Удобство приема –
1 флакон на 1 применение

Точность дозирования

Возможность всегда
иметь препарат при себе



Научный сайт журнала
www.med-alpha.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Коморбидные состояния»
Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами
редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 12.03.2021.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

8 Современный взгляд на терапию хронической сердечной недостаточности: позиции рекомендаций 2020 года и адьювантная терапия

А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова, А. В. Араблинский, Г. П. Ковалева

17 Возможности фозиноприла при лечении больных с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом

Е. Ю. Эбзеева, О. Д. Остроумова, С. В. Батюкина, Н. А. Шаталова, Н. М. Долдо, Р. Р. Романовский

26 Инсульт и COVID-19

Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова, Н. А. Араблинский, О. В. Головина

31 Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19

О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев, Е. Е. Павлеева, Р. Р. Романовский

44 Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с артериальной гипертензией

О. А. Полякова, А. А. Кириченко, И. А. Бородин

49 Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия

О. Д. Остроумова, С. А. Близнюк, А. И. Кочетков, А. Г. Комарова

57 Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара

С. В. Батюкина, О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Е. Ю. Эбзеева, Р. Р. Романовский, Н. А. Шаталова, М. С. Черняева, Д. А. Сычев

66 Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С

Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, В. В. Басина, А. А. Дземова, Р. А. Ганченко

72 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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 Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020 (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>.



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences., Prof.

'Comorbid States' Project Manager

Irina Klimova

klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 12 March 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

8 Modern view on chronic heart failure therapy: guidelines-2020 key messages and adjuvant therapy

A. I. Kochetkov, O. D. Ostroumova, A. V. Arablinskiy, G. P. Kovaleva

17 Possibilities of using fosinopril in treatment of patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus

E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova, S. V. Batyukina, N.A.Shatalova, N. M. Doldo, R. R. Romanovsky

26 Stroke and COVID-19

T. M. Ostroumova, O. D. Ostroumova, N. A. Arablinsky, O. V. Golovina

31 Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era

O. D. Ostroumova, A. P. Pereverzev, E. E. Pavleeva, R. R. Romanovsky

44 Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged individuals and their association with hypertension

O. A. Polyakova, A. A. Kirichenko, I. A. Borodin

49 Drug-induced hemolytic anemia

O. D. Ostroumova, S. A. Bliznyuk, A. I. Kochetkov, A. G. Komarova

57 Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multi-speciality hospital

S. V. Batyukina, O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, E. Yu. Ebzeeva, R. R. Romanovsky, N. A. Shatalova, M. S. Chernyaeva, D. A. Sychev

66 Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection

E. V. Esaulenko, K. E. Novak, V. V. Basina, A. A. Dzemova, R. A. Ganchenko

72 Subscription

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alphabet. 2020* (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., acad. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., acad. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., acad. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

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

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, acad. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. acad. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Коморбидные состояния»

Главный редактор серии «Коморбидные состояния»

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

Барбараш Ольга Леонидовна (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Гендлин Геннадий Ефимович (Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Каретникова Виктория Николаевна (г. Кемерово), д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» Минздрава России

Кочетков Алексей Иванович (Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Литвин Александр Юрьевич (Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический НПК» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации сомнологов

Мартынюк Тамара Витальевна (Москва), д.м.н., рук. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический НПК» Минздрава России

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

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

Остроумова Татьяна Максимовна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Петрова Марина Михайловна (г. Красноярск), д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Путилина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Сизова Жанна Михайловна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послеузовского профессионального образования врачей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

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

Эбзеева Елизавета Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board

Editor-in-Chief of the Comorbid States series

Ostroumova O.D., DM Sci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Barbarash O.L., DM Sci, prof., corr. Member of RAS, director of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Gendlin G.E., DM Sci, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Karetnikova V.N., DM Sci, prof. at Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Kochetkov A.I., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Litvin A. Yu., DM Sci, leading researcher at Research Institute for Clinical Cardiology n.a. A.L. Myasnikov of the Russian Cardiological Research and Production Complex, vice president of the Russian Association of Somnologists, Moscow, Russia

Martynyuk T.V., DMSci, chief of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases Dept. at Research Institute for Clinical Cardiology n.a. A.L. Myasnikov of the Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow, Russia

Orlova N.V., DMSci, MD of highest category, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, chief therapist of the South-East Administrative District of Moscow, Moscow, Russia

Ostroumova O.D., DM Sci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Ostroumova T.M., PhD Med, assistant at Nervous Diseases and Neurosurgery Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Petrova M.M., DM Sci, Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Putilina M.V., DM Sci, prof. at Neurology Dept. of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Sizova Zh.M., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Stryuk R.I., DMSci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Chesnikova A.I., DMSci, prof. at Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Ebzeeva E. Yu., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным мета-анализа [1]
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [2]
- Входит в клинические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов с ИБС» [3]



Информация о препарате НЕОТОН*

Регистрационный номер: П N014030/01. **Международное непатентованное название (МНН):** фосфокреатин. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика.** После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1-3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению.** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5 – 10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие.** Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка.** В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30° С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель:** Альфасигма С.п.А., Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия Alfasigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. *Более подробно информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО Альфасигма Рус. Россия, 125009, г. Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

1. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantshev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 2. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy, 2012; 29: 99. 3. Заболотский И.В., Потиевская В.И., Баутин А.Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020;3:5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

Современный взгляд на терапию хронической сердечной недостаточности: позиции рекомендаций 2020 года и адъювантная терапия

А. И. Кочетков¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, А. В. Араблинский^{1,3}, Г. П. Ковалева⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³БУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

⁴ФГБУ «Санаторий „Загорские дали“», Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Анализ данных о современных принципах терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и возможностях адъювантной терапии фосфокреатином.

Материалы и методы. Анализ и систематизирование позиций клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации 2020 года по ХСН и современных отечественных и зарубежных литературных данных.

Результаты. В настоящее время для терапии ХСН применяется широкий спектр препаратов, способных улучшить прогноз и снизить смертность пациентов с рассматриваемым синдромом, в их числе β-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики, антагонисты альдостерона и ингибиторы непрямого действия. Вместе с тем, исходя из особенностей патогенеза ХСН и особенностей энергетического обмена миокарда в условиях сердечной недостаточности, перспективным направлением является использованием дополнительных (адъювантных) препаратов у такой категории пациентов. Здесь особое место занимает фосфокреатин, который имеет важнейшее значение в поддержании энергетического баланса кардиомиоцитов и широко изучен в большом количестве исследований, подтвердивших его способность не только повышать толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН, но и улучшать показатели систолической функции сердца и благоприятно влиять на прогноз, улучшая выживаемость пациентов.

Выводы. Исходя из рассмотренной доказательной базы, рациональным подходом в ведении пациентов с ХСН является добавление к стандартной схеме лечения согласно действующим клиническим рекомендациям адъювантной терапии фосфокреатином, что обеспечивает дополнительное улучшение прогноза и снижение показателей смертности больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, адъювантная терапия, фосфокреатин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on chronic heart failure therapy: guidelines-2020 key messages and adjuvant therapy

A. I. Kochetkov¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, A. V. Arablinskiy^{1,3}, G. P. Kovaleva⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

⁴Zagorskiye Dali' Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

SUMMARY

Objective. Data analysis on modern therapy strategies of chronic heart failure (CHF) and the possibilities of adjuvant therapy with phosphocreatine.

Methods. Analysis and systematization of the positions of the year 2020 Russian Ministry of Health clinical guidelines on CHF and modern local and international literature data.

Results. Currently, for the treatment of CHF, a wide range of drugs are used that can improve the prognosis and reduce mortality in patients, including β-blockers, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, diuretics, aldosterone antagonists and neprilisin inhibitors. At the same time, based on the peculiarities of the pathogenesis of CHF and the characteristics of the myocardial energy metabolism in heart failure conditions, a promising direction is the use of additional (adjuvant) drugs in this category of patients. Here, a special place is occupied by phosphocreatine, which is essential in maintaining the energy balance of cardiomyocytes and has been widely studied in a large number of studies that have confirmed its ability not only to increase exercise tolerance in patients with CHF, but also to improve heart systolic function and prognosis, improving patient survival.

Conclusion. Based on the reviewed body of evidence, a rational approach in the management of patients with CHF is to add adjuvant phosphocreatine therapy to the standard treatment strategy according to the current clinical guidelines, which provides an additional improvement in prognosis and a decrease in mortality rates in patients.

KEY WORDS: chronic heart failure, clinical guidelines, adjuvant therapy, phosphocreatine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Хроническая сердечная недостаточность – неинфекционная эпидемия XXI века

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) впервые начала рассматриваться как синдром, приобретающий масштабы глобально развивающейся неинфекционной эпидемии, около 25 лет назад [1]. В настоящее время в связи с успехами в терапии острых коронарных событий, внедрением в клиническую практику инновационных методик лечения пациентов

с инфарктом миокарда и другими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и улучшением выживаемости на фоне этого больных, а также ввиду общемировой тенденции к увеличению продолжительности жизни и постарению населения и, как результат, росту бремени коморбидности, общее количество пациентов с сердечной недостаточностью продолжает неуклонно увеличиваться. На сегодняшний день общее число людей в мире с диагностированной ХСН

составляет около 64,3 млн, причем 51 % из них – с тяжелой сердечной недостаточностью с наличием симптомов заболевания в покое [2]. Показатели распространенности сердечной недостаточности существенно варьируют в зависимости от используемых диагностических критериев, составляя примерно 1–2 % взрослого населения развитых стран, увеличиваясь до 10 % и более в когорте лиц старше 70 лет [3]. Глобальная распространенность ХСН ассоциируется с 9,91 млн лет жизни с потерей трудоспособности [2]. Кроме того, наблюдается тренд увеличения распространенности ХСН: с 1990 по 2017 год она возросла на 36 %. Согласно прогнозам, эта тенденция сохранится в будущем: так, к 2030 году распространенность ХСН может возрасти приблизительно на 15 % (с 8,52 до 9,81 случая на тысячу человек) [2]. Хотя бремя ХСН в мире остается в целом высоким, есть некоторые различия между регионами в зависимости от их социально-экономического статуса. Так, в странах с высоким уровнем развития отмечается снижение распространенности ХСН на 11,2 % с 1990 по 2017 год, в то время как в государствах с низким социально-экономическим уровнем этот показатель демонстрирует увеличение на 10,3 % [2].

Несмотря на успехи в совершенствовании стратегий терапии пациентов ХСН, смертность среди данной категории больных остается высокой. Так, смертность пациентов с сердечной недостаточностью, у которых в анамнезе имелась госпитализация в связи с симптомами ХСН, составляет 10,4 % через 30 дней после выписки из стационара, 22 % – через год и 42,3 % – через 5 лет, несмотря на заметное улучшение медицинской и аппаратной терапии [4, 5]. У контингента пациентов с IV функциональным классом (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) показатели смертности превышают 50 % [6]. Также на уровне 50 % в течение 5 лет находится смертность больных с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

В РФ сердечная недостаточность обнаруживается у 7–10 % больных, причем ее распространенность существенно зависит от принятых критериев диагностики [7]. Кроме того, в нашей стране также наблюдается тренд существенного увеличения распространенности ХСН: с 1998 по 2014 год этот показатель возрос с 4,9 до 8,5 %, а абсолютное количество пациентов с ХСН увеличилось более чем в два раза (с 7,18 до 13,25 млн в том числе и больных с тяжелой ХСН III–IV ФК – с 1,76 до 4,5 млн) [7].

В РФ на довольно высоком уровне остаются и показатели смертности от всех причин пациентов с ХСН, достигая 6 %, и они выше таковых в общей популяции в 10 раз [7]. Средняя продолжительность жизни больных ХСН I–II ФК после постановки диагноза составляет 7,8 года, а среди пациентов с ХСН III–IV ФК – всего 4,8 года [7]. В дополнение к этому, при постоянном наблюдении и терапии в условиях специализированного стационара частота смертей среди пациентов с клинически выраженной ХСН достигает 12 % в год [8].

Таким образом, исходя из представленных выше данных, не вызывает сомнения актуальность проблемы ХСН как с точки зрения широкой распространенности данного состояния, так и неблагоприятной прогностической значимости, характеризующейся высокими показателями смертности пациентов. В связи с этим далее нам хотелось бы

рассмотреть современные принципы терапии больных с ХСН и представить новые возможности в патогенетически обоснованном подходе к данной категории пациентов.

Основные положения рекомендаций Минздрава России по хронической сердечной недостаточности (2020 год)

В 2020 году были опубликованы обновленные клинические рекомендации Минздрава РФ по ведению пациентов с ХСН [9]. Эксперты обращают внимание, что в задачи терапии пациентов с ХСН входит устранение симптомов данного синдрома, улучшение качества жизни, снижение госпитализаций, а также, безусловно, улучшение прогноза [9]. При этом снижение смертности и числа госпитализаций (последние, в свою очередь, можно трактовать как показатель декомпенсации ХСН) следует рассматривать как критерии эффективности проводимого лечения. Необходимо подчеркнуть, что современные эффективные стратегии фармакотерапии ХСН должны обеспечивать достижение всех упомянутых выше задач.

Согласно клиническим рекомендациям [9] всем пациентам с ХСН с наличием клинических симптомов последней (ФК II–IV по NYHA) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40 % для снижения риска госпитализаций и смерти в комбинированной терапии необходимо применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), или валсартана + сакубитрила, β -адреноблокаторов и антагонистов альдостерона. иАПФ рекомендуются всем пациентам как симптомной ХСН, так и больным с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка, особенно перенесшим инфаркт миокарда в анамнезе. В число иАПФ, которые могут применяться при ХСН, входит широкий спектр препаратов, прежде всего каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл и эналаприл [9].

При назначении иАПФ следует придерживаться определенного алгоритма, а именно: начинать терапию при уровне систолического артериального давления (АД) не менее 85 мм рт. ст.; инициировать прием с низких доз (при склонности пациента к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в два раза); проводить медленную титрацию дозы (удваивать дозу не чаще одного раза в 2 недели); стремиться к достижению целевой дозы, а при невозможности этого – достигать максимальную переносимую [9]. Важно понимать, что применение даже минимальных доз иАПФ всегда лучше, чем их отсутствие. В ходе применения иАПФ контроль АД и биохимического анализа крови необходимо выполнять через 1–2 недели после старта лечения и через 1–2 недели после окончательного титрования дозы. При исходно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/ч и у пожилых пациентов доза иАПФ может быть снижена относительно максимальной рекомендованной [9].

Применение БРА рекомендуется пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40 % только в случае непереносимости иАПФ с целью снижения количества госпитализаций и смертности [9]. Здесь под непереносимостью иАПФ понимается наличие индивидуальной непереносимости

(аллергии) и (или) развитие ангионевротического отека и (или) сухого кашля. Нарушение функции почек, развитие гиперкалиемии и гипотонии при терапии иАПФ в понятие «непереносимость» не входит и может наблюдаться у пациентов с ХСН с одинаковой частотой как при применении иАПФ, так и БРА [9]. У больных, имеющих симптомы сердечной недостаточности (II–IV ФК по NYHA), добавление к терапии БРА не рекомендуется, если они уже получают иАПФ. В этой ситуации дополнительно к иАПФ и β -блокаторам следует добавить препарат из группы антагонистов альдостерона [9]. В классе БРА только три представителя доказали способность улучшать прогноз у пациентов с ХСН и в связи с эти могут быть им рекомендованы – это кандесартан, валсартан и лозартан [9]. При этом больные также должны принимать β -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона. Следует особо подчеркнуть, что тройная блокада РААС (сочетание иАПФ, антагониста альдостерона и БРА) противопоказана ввиду высокого риска развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и гипотонии. Основные принципы алгоритма назначения БРА у пациентов с ХСН сходны с таковыми при использовании иАПФ.

Относительно новым подходом в лечении пациентов с ХСН является использование комбинации валсартана и сакубитрила [9]. Данную комбинацию рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, β -блокаторами и антагонистами альдостерона. Инициация терапии комбинацией валсартана и сакубитрила вместо иАПФ/БРА может также рассматриваться у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций и смерти. Вместе с тем необходимо учитывать, что перевод на комбинацию «валсартан + сакубитрил» осуществляется не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы иАПФ [9].

Другим классом препаратов, которые рекомендуются всем пациентам с ХСН с наличием симптомов и сниженной ФВ ЛЖ, а также после перенесенного инфаркта миокарда, являются β -адреноблокаторы, поскольку они улучшают прогноз и снижают смертность [9]. У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β -адреноблокаторы уже были назначены до дебюта декомпенсации, при необходимости рекомендуется продолжение терапии для улучшения прогноза. Терапия β -адреноблокаторами и иАПФ должна начинаться как можно раньше у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Дополнительными преимуществами β -адреноблокаторов служит их антиишемический эффект, большая эффективность в снижении риска внезапной смерти и лучшая выживаемость пациентов на фоне их приема. Следует отметить, что при возникновении симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена β -адреноблокаторов с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния. В число β -адреноблокаторов, рекомендованных к применению у пациентов с ХСН, входят биспролол, карведилол, метопролол пролонгированного действия или замедленного высвобождения и небиволол [9]. При применении препаратов данной фармакологиче-

ской группы у пациентов с ХСН необходимо придерживаться определенного алгоритма: перед стартом терапии β -адреноблокатором пациент должен находиться на терапии иАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и диуретиками; дозы иАПФ не должны быть максимальными, поскольку это облегчит последующую титрацию β -адреноблокатора; лечение всегда необходимо начинать с низких доз и титровать медленно, удваивая ее не чаще, чем раз в 2 недели. Следует всегда стремиться к достижению целевой дозы или, если это невозможно, максимально переносимой дозы препаратов. Назначение β -адреноблокаторов не рекомендуется у нестабильных пациентов с декомпенсированной ХСН [9].

Еще одной группой препаратов, которые рекомендуются всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ для улучшения прогноза и снижения риска декомпенсации и смерти, являются антагонисты альдостерона [9]. Необходимо иметь в виду, что при применении данных лекарственных средств в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС] (иАПФ/БРА) наиболее опасным осложнением терапии служит развитие выраженной гиперкалиемии $\geq 6,0$ ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике весьма часто. Вследствие этого необходим регулярный контроль калия и креатинина сыворотки крови (через 1, 4, 8 и 12 недель; 6, 9 и 12 месяцев; далее каждые 6 месяцев лечения) [9]. Если в начале терапии антагонистами альдостерона наблюдается повышение концентрации калия более 5,5 ммоль/л или креатинина более 221 мкмоль/л или снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² необходимо снижение дозы препарата (спиронолактона или эплеренона) до 25 мг через день с регулярным контролем калия и креатинина сыворотки крови [9]. В случае развития гинекомастии или дискомфорта в области грудных желез у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин на фоне приема спиронолактона следует заменить данный препарат на эплеренон. Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее [9].

Другим новым направлением в терапии пациентов с ХСН является использование дапаглифлозина, изначально относившего к группе сахароснижающих препаратов и являющегося ингибитором натрий-глюкозного котранспортера типа 2 [9]. Непосредственный эффект данного препарата заключается в увеличении диуреза и интенсификации глюкозурии, благодаря чему, с одной стороны, он может применяться у пациентов с сахарным диабетом, а с другой – при ХСН, поскольку обеспечивает уменьшение выраженности задержки жидкости в организме. Это было продемонстрировано в исследовании the Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure (DAPA-HF) [10], где назначение дапаглифлозина у пациентов с ХСН с низкой ФВ и без сахарного диабета сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. В связи с этим данный препарат рекомендуется к применению пациентам с ХСН с низкой ФВ с сохраняющимися симптомами недостаточности кровообращения, несмотря на терапию иАПФ/БРА, валсартаном + сакубитрилом, β -блокаторами и антагонистами альдостерона.

В число препаратов, которые должны использоваться у пациентов с ХСН, входят также диуретики [9]. Диуретики позволяют добиться быстрого регресса симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН. В качестве оптимальной дозы данных препаратов, согласно мнению экспертов [9], рассматривается та их низшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии, то есть когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает баланс диуреза и постоянной массы тела. При отсутствии противопоказаний у пациентов ХСН диуретики следует применять в комбинации с β -адреноблокаторами, иАПФ/БРА и антагонистами альдостерона. На фоне терапии диуретиками могут возникать дисэлектролитемии (главным образом потеря калия и магния), которые приводят к избыточной доставке ионов натрия в дистальные отделы почечных канальцев и активируют РААС, что крайне нежелательно [9]. Вследствие этого при развитии электролитных нарушений рекомендована быстрая агрессивная их коррекция с восполнением дефицита ионов для безопасного дальнейшего продолжения эффективной диуретической терапии. Следует отметить, что одновременное применение с диуретиками иАПФ и особенно антагонистов альдостерона позволяет избежать развития электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев [9].

Ранее в терапии пациентов с ХСН широко применялись сердечные гликозиды, в первую очередь дигоксин. В настоящее время использование данной группы препаратов у пациентов с ХСН ограничено [9]. Из существующих препаратов в отдельных случаях может назначаться дигоксин, в то время как эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно. Необходимо иметь в виду, что применение дигоксина у больных с ХСН не улучшает прогноз, тем не менее снижает количество госпитализаций из-за ХСН, уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни [9]. Применение дигоксина в ряде случаев может рассматриваться исключительно в качестве дополнения к β -адреноблокаторам, иАПФ/БРА, валсартану и сакубитрилу, а также к антагонистам альдостерона и диуретикам, преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ (менее 25%) в сочетании с склонностью к гипотонии [9].

Адьювантная терапия сердечной недостаточности

Причиной сердечной недостаточности крайне редко являются первичные изменения обмена веществ в миокарде; в большинстве случаев ХСН возникает в результате сопутствующих заболеваний, чаще всего ИБС, артериальной гипертензии, стойких нарушений ритма [11]. Однако какой бы ни была причина сердечной недостаточности, конечным результатом будет истощение уровней энергетических субстратов – аденозинтрифосфата (АТФ), фосфокреатина и креатинкиназы в миокарде с уменьшением эффективности его механической работы. По мере того как возникают признаки миокардиального стресса и снижается насосная функция сердца с дебютом сердечной недостаточности, происходит компенсаторная активация нейрогормональной оси с целью поддержания должной уровня гемодинамики [11]. В свою очередь активация симпатoadреналовой системы

и РААС, пусть даже на начальных этапах, компенсирует недостаточность кровообращения, ведет к усугублению нарушений метаболизма в поврежденном миокарде, что в конечном счете приводит к декомпенсации и прогрессированию ХСН [11]. Рассмотренные выше препараты блокируют нейрогормональную активацию при ХСН и воздействуют на отдельные аспекты периферических звеньев патогенеза сердечной недостаточности (как то снижение пост- и преднагрузки на миокард соответственно благодаря вазодилатации и снижению объема жидкости в организме), однако они не оказывают влияния на метаболизм кардиомиоцитов, в первую очередь на процессы энергопродукции. Вместе с тем именно последние изначально нарушаются на доклинических стадиях развития ХСН, и именно на них оказывают негативное влияние нейрогормоны, продукция которых интенсифицируется в условиях сердечной недостаточности, что косвенно определяют состояние низкой метаболической эффективности как в кардиомиоцитах, так и в скелетных мышцах [11].

Все клеточные процессы управляются АТФ-зависимыми путями. Сердце постоянно находится в состоянии высокого энергетического потребления ввиду необходимости поддержания работы саркомеров, реализующих сократительную функцию, и обеспечения внутриклеточного кальциевого гомеостаза [12]. Нагрузка на миокард (потребность в энергии) и доступность энергетического субстрата находятся в постоянном динамическом взаимодействии, поскольку миокард имеет крайне ограниченную способность депонировать макроэрги. В силу этого механизмы продукции АТФ должны своевременно интенсифицироваться пропорционально динамическим колебаниям потребностей миокарда в энергетических субстратах. Развитие сердечной недостаточности, вне зависимости от причины, связано с постепенным и прогрессирующим снижением активности митохондриальных дыхательных путей, что ведет к снижению способности продуцировать АТФ [12]. Концепция сердца в условиях ХСН как двигателя, который испытывает дефицит энергии в условиях отсутствия топлива, существует уже много десятилетий [13]. Впервые это предположение высказали G. Herrmann и G. M. Decherd [14] в далеком 1939 году в публикации «Химическая природа сердечной недостаточности» (the Chemical Nature of Heart Failure), где описывалось существенно снижение содержания креатина в миокарде при ХСН. В последующие 20 лет гипотеза о недостатке макроэргов при ХСН активно изучалась различными группами исследователей [15–17], и на сегодняшний день энергетический обмен миокарда остается в фокусе особого внимания в большом количестве работ [18–20].

Энергетический метаболизм миокарда имеет многокомпонентную структуру [13]. На первом этапе происходит утилизация субстратов, поступающих из пищевых нутриентов. Этот процесс включает в себя преимущественный захват кардиомиоцитами свободных жирных кислот и глюкозы с последующим β -окислением и гликолизом соответственно, после чего образующиеся метаболиты поступают в митохондриях в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) [13]. В миокарде взрослых людей преимущественным субстратом для получения энергии являются свободные жирные кислоты, именно они являются источ-

ником 70% образующихся в сердце молекул АТФ [12, 13]. Из глюкозы и лактата в кардиомиоцитах образуется пируват, который под действием пируватдегидрогеназного комплекса, локализованного на внутренней мембране митохондрий, превращается в ацетил-КоА. Последний также образуется в ходе β -окисления жирных кислот. Ацетил-КоА, поступая в цикл Кребса, обеспечивает продукцию восстановленных флавин-аденин-динуклеотида (ФАДН₂) и никотинамид-аденин-динуклеотида (НАДН) [12, 13].

Второй этап заключается в окислительном фосфорилировании при участии молекулярного кислорода в дыхательной цепи митохондрий при участии ФАДН₂ и НАДН, необходимых для создания электрохимического градиента и переноса электронов, результатом этого процесса является образование субстрата с макроэргическими связями – АТФ. Последний представляет собой прямой источник энергии для всех энергозависимых реакций в миокарде [13].

Наконец, третий этап – это транспорт АТФ из митохондрий непосредственно к структурам клетки – конечным потребителям энергетического субстрата, в первую очередь к миофибриллам, обеспечивающим сократительную функцию кардиомиоцитов [13]. Для этого процесса необходим механизм переноса макроэргов, который часто именуется креатинкиназной-фосфокреатиновой системой переноса АТФ [13]. Его суть заключается в переносе при участии митохондриальной креатинкиназы фосфатного остатка, включающего в себя макроэргические связи, с АТФ на креатин с образованием соответственно аденозиндифосфата (АДФ) и фосфокреатина. Этот процесс необходим для обеспечения высокоскоростного снабжения сократительного аппарата сердца энергией, поскольку молекула фосфокреатина имеет существенно меньшие размеры в сравнении с АТФ и очень быстро перемещается из митохондрий к миофибриллам. Кроме того, молекулы АДФ нередко фиксированы в активном цитоскелете, в связи с чем их мобильность затруднена [12, 13]. В миофибриллах в присутствии их собственной (миофибриллярной) креатинкиназы происходит ресинтез АТФ в виде обратного переноса макроэргического фосфатного остатка с фосфокреатина на АДФ, после чего образующийся свободный креатин диффундирует обратно в митохондрии [13].

Креатин представляет собой азотсодержащую карбоновую кислоту, которая синтезируется в печени и почках и транспортируется в сердце, где захватывается специфическими мембранными транспортерами, переносящими его из внеклеточной среды внутрь клетки против почти 50-кратного градиента концентрации [13]. Креатинкиназа катализирует превращение в фосфокреатин почти 2/3 общей массы креатина в сердце, а оставшаяся треть остается в форме свободного креатина. Небольшое количество креатина также постоянно теряется кардиомиоцитами в силу его пассивной диффузии через сарколемму [21]. Еще одной важной функцией креатинкиназной системы является ее способность выступать в качестве энергетического буфера. В случае, когда потребность миокарда в энергии начинает превышать уровень ее продукции, уровень фосфокреатина падает, от него отщепляется макроэргический фосфатный остаток, обеспечивая быстрый ресинтез АТФ и тем самым поддерживая энергетический обмен на необходимом уровне. В результате возросшей потребности клеток к энергии

происходит накопление АДФ и снижение концентрации фосфокреатина, на фоне чего возникает ингибирование многих внутриклеточных ферментов, что предрасполагает к нарушению сократительной способности сердца, или, иными словами, происходит метаболически обусловленное нарушение контрактильной функции сердца, потенциально ведущее с сердечной недостаточности [13].

В условиях сердечной недостаточности нарушаются все три этапа энергетического метаболизма в миокарде [13, 22–24]: переработка субстратов для синтеза макроэргов, окислительное фосфорилирование в митохондриях и обмен высокоэнергетических фосфатов. Нарушение утилизации субстратов при ХСН может возникать в силу дефектов их захвата кардиомиоцитами и угнетения окислительной трансформации. В вопросе структуры нарушений потребления миокардом субстратов для энергетического обмена при ХСН в имеющихся на сегодняшний день исследованиях получены довольно противоречивые результаты [25–27]. Вместе с тем можно говорить, что на ранних стадиях сердечной недостаточности отмечается неизменное или незначительно интенсифицированное потребление свободных жирных кислот, которое критически угнетается по мере прогрессирования ХСН [27]. Сходная ситуация наблюдается и в потреблении кардиомиоцитами глюкозы [28]. Кроме того, предполагается, что при тяжелой недостаточности кровообращения ситуацию может усугублять развивающаяся инсулинорезистентность [13].

Разобщение процессов окислительного фосфорилирования при ХСН связывают с прогрессирующим образованием структурных дефектов в митохондриях миокарда [29]. Они заключаются в снижении активности электрон-транспортной дыхательной цепи, угнетении АТФ-синтазы, нарушении регуляции окислительного фосфорилирования акцепторами фосфатов (АДФ, аденозинмонофосфатом, креатином) и увеличении количества несопряженных белков (что ведет в большей степени к продукции тепла, а не АТФ).

При ХСН способствовать нарушению сократительной функции миокарда могут и нарушения в транспорте высокоэнергетических фосфатов при участии креатинкиназной системы, истощение последней, образование несостоятельных связей между фосфатами и креатином, что в свою очередь ведет к снижению концентрации АТФ в кардиомиоцитах [13]. Содержание АТФ в миокарде при сердечной недостаточности остается в пределах нормальных значений (около 10 ммоль/л) довольно длительное время, практически до поздних ее стадий [24]. Вместе с тем уже на ранних стадиях происходит снижение содержания как фосфокреатина, так и свободного креатина (на 30–70% от нормы) [24, 30]. При ХСН в кардиомиоцитах наблюдается угнетение мембранного транспортера креатина, что ведет к снижению уровня последнего и соответственно фосфокреатина [13].

У пациентов с ХСН отмечаются выраженные нарушения в функционировании креатинкиназной системы [30]. Так, активность митохондриальной креатинкиназы снижается на 20%, в активность ее миофибриллярного аналога – на 50% [13]. Это, в свою очередь, находит отражение в виде снижения переноса макроэргических фосфатов между АТФ и креатином, подавления внутриклеточного транспор-

га энергетических субстратов и снижения их доставки к миофибриллам на 71% [31]. В масштабах всего сердца это ведет к снижению насосной функции и потере инотропного резерва, которая весьма характерна для ХСН [13].

Когда в условиях сердечной недостаточности происходит активация симпатoadренальной системы и на пораженный миокард воздействуют катехоламины, стимулируя его работу, в нем происходит накопление АДФ – концентрация последнего повышается примерно в два раза в сравнении со здоровым сердцем [32]. Нарастание уровня свободного АДФ в определенных компартментах кардиомиоцитов (перимиофибрилярная зона; области, прилегающие к саркоплазматическому ретикулуму и ионным каналам в сарколемме) при интенсивной нагрузке лимитирует сократительный резерв миокарда в условиях его функциональной слабости, и такой ограниченный инотропный потенциал клинически манифестирует в виде одышки – одного из классических симптомов ХСН [13].

В большинстве своем данные, подтверждающие дезорганизацию энергетического метаболизма у пациентов с ХСН, были получены в исследованиях с применением методики магнитно-резонансной спектроскопии с использованием изотопа фосфора ^{31}P [13]. Этот метод позволяет рассчитать соотношение уровня фосфокреатина к АТФ в миокарде, которое является индексом, с высокой степенью достоверности характеризующим энергетический баланс в сердечной мышце. Константа химического равновесия реакции переноса фосфатного остатка с АТФ на креатин с образованием фосфокреатина и АДФ характеризует в 100 раз более интенсивное образование АТФ из фосфокреатина [13]. Иными словами, в условиях, когда потребность в АТФ начинает превышать его синтез, в первую очередь начинает расходоваться фосфокреатин на ресинтез макроэргов, а включение фонда АТФ в этот процесс происходит только при истощении запасов фосфокреатина. При ХСН следует также учитывать и дополнительный механизм – общее содержание креатина снижено, и это еще больше снижает соотношение «фосфокреатин/АТФ». Кроме того, последнее соотношение коррелирует с ФК ХСН по NYHA и функциональными показателями систолической и диастолической функций сердца [33, 34]. В небольшом исследовании [35] с участием 39 пациентов с дилатационной кардиомиопатией продемонстрировано, что соотношение «фосфокреатин/АТФ» может служить более сильным предиктором смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с прочими функциональными показателями и клиническими шкалами. Но, безусловно, требуются более масштабные исследования для подтверждения таких выводов.

Следовательно, исходя из представленных данных, можно заключить, что фосфокреатин является важным субстратом в поддержании энергетического гомеостаза миокарда и при ХСН наблюдается снижение его содержания. С другой стороны, с патогенетической точки зрения, будет абсолютно обоснованно рассматривать фосфокреатин как дополнительный инструмент в комплексной терапии пациентов с ХСН, позволяющий повысить ее эффективность и улучшить отдаленные исходы. В подтверждение этого далее нам бы хотелось представить результаты ис-

следований, доказывающие мощный терапевтический потенциал рассматриваемой транспортной формы макроэргов при сердечной недостаточности.

В исследовании I. Grazioli и соавт. [36] изучалась эффективность фосфокреатина у пациентов ($n = 1174$), госпитализированных в стационар в связи с ХСН. Больные были разделены на две группы – участники первой ($n = 739$) в дополнение к стандартной терапии ХСН получали фосфокреатин в виде медленной внутривенной инфузии по 1 г каждые 12 часов, участники второй ($n = 435$) – только стандартную терапию. В обеих группах преобладали больные со II–III функциональным классом ХСН по NYHA (75 и 77% пациентов соответственно), кроме того, довольно широко была представлена и хроническая ишемическая кардиопатия (34 и 36% пациентов соответственно). Группы являлись сопоставимыми по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии. Период наблюдения в среднем составил 21 день. В каждом отдельном случае периодически в течение стационарного этапа лечения оценивали изменение субъективной симптоматики и объективных признаков с помощью полуколичественных шкал по следующим показателям: одышка в покое и при физической нагрузке, стенокардия, признаки застоя в легких и выраженность хрипов над проекцией легочных полей. Анализировались также данные ЭКГ, прежде всего ритм, частота сердечных сокращений, тип и количество экстрасистол, сегмент ST и зубец T. Также оценивалась потребность в приеме нитратов. В конце периода наблюдения в группе фосфокреатина в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную терапию, у статистически значимо большего количества больных отмечалось исчезновение инвертированного зубца T на электрокардиограмме (26 и 10% соответственно; $p < 0,05$), исчезновение депрессии сегмента ST (соответственно у 37 и 30% пациентов; $p < 0,05$) и желудочковых экстрасистол (72 и 65% соответственно; $p < 0,05$). В группе фосфокреатина у статистически значимо ($p < 0,001$) большего количества (60%) пациентов в сравнении со второй группой (41%) отмечено снижение потребности в нитратах. Наоборот, при приеме фосфокреатина, в сравнении со стандартной терапией, в конце периода наблюдения обнаружено снижение числа приступов стенокардии ($p < 0,05$) и выраженности одышки ($p < 0,01$). Следовательно, результаты данного исследования подтверждают значимость креатинфосфата как кардиопротектора и оправдывают его использование в клинической практике совместно с традиционной терапией при ХСН и хронической ишемии миокарда.

В другом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [37] изучалась эффективность фосфокреатина в комплексной терапии пациентов с ХСН ($n = 1007$). Оценивались выраженность клинических симптомов ХСН, функциональные классы по NYHA, электрокардиографические признаки ишемии миокарда и потребность в сублингвальном приеме нитратов. Группу фосфокреатина составили 508 пациентов, препарат назначался в дополнение к стандартной терапии ХСН в течение первых 2 недель дважды в сутки в дозе 1 г, затем на протяжении еще 1 месяца – внутримышечно по 500 мг в сутки. В группе сравнения больные ($n = 499$) получали только стандартную терапию. Средняя продолжительность периода наблюде-

ния составила 45 дней. В результате было обнаружено, что в группе фосфокреатина в сравнении с контрольной число пациентов с ХСН III–IV функционального класса по NYHA сократилось в статистически значимо большей степени (соответственно до 9 и 24%; $p < 0,001$). В конце периода наблюдения в группе фосфокреатина количество пациентов с умеренной и выраженной одышкой составляло 7%, тогда как в контрольной группе достигало 24%; застой в легких и периферические отеки отсутствовали у 79 и 84% больных первой группы и, соответственно, лишь у 61 и 64% участников второй. Исходно симптомы стенокардии наблюдались у 46% больных в обеих группах. На фоне лечения фосфокреатином стенокардия не регистрировалась у статистически значимо ($p < 0,001$) большего количества пациентов в сравнении с контрольной группой – 93 и 81% соответственно. Применение фосфокреатина способствовало снижению потребности больных в нитратах: в группе данного препарата в конце исследования нитраты использовали лишь 2% пациента, в группе же стандартной терапии – 9% ($p < 0,001$). В дополнение к этому на фоне приема фосфокреатина отмечалось статистически значимо более выраженное уменьшение количества инвертированных зубцов T на электрокардиограмме и числа желудочковых экстрасистол в сравнении с контрольной группой.

Кардиопротективные свойства фосфокреатина были подтверждены в метаанализе G. Landoni и соавт. [38], объединившем 41 контролируемое исследование (в том числе 32 рандомизированных) и 5069 пациентов с ХСН и (или) ИБС, а также перенесших кардиохирургические вмешательства с наложением кардиопульмонального шунта в ходе операции. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смертность от всех причин, в качестве вторичных – необходимость в применении инотропных препаратов, уровень креатинкиназы (фракция МВ) в крови как маркер повреждения миокарда, частота нарушений ритма сердца и восстановление систолической функции сердца среди пациентов с оперативными вмешательствами на сердце. Было обнаружено, что в группе больных, принимавших фосфокреатин, в сравнении с контрольной группой наблюдались статистически значимо меньшие показатели смертности от всех причин, соответственно 3,5 против 10,6% (отношение шансов [ОШ] = 0,71; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,51–0,99; $p = 0,04$). Применение фосфокреатина ассоциировалось с большими значениями ФВ ЛЖ (разность средних = 3,82; 95% ДИ: 1,18–6,46; $p = 0,005$), меньшим пиковым уровнем креатинкиназы (разность средних = –6,08; 95% ДИ: –8,02 ... –4,15; $p < 0,001$), меньшей частотой тяжелых нарушений ритма сердца (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,27–0,66; $p < 0,001$), меньшей частотой необходимости в инотропной поддержке (ОШ = 0,39; 95% ДИ: 0,25–0,61; $p < 0,001$). Таким образом, применение фосфокреатина в смешанной популяции кардиологических пациентов, включая больных ХСН, позволяет снизить смертность от всех причин и улучшить их прогноз.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [39] с перекрестным дизайном изучались гемодинамические эффекты фосфокреатина, возникающие непосредственно после инъекции препарата в дозе 6 г, а также сопутствующие краткосрочной

4-дневной терапии им в той же дозе у пациентов ($n = 13$; средний возраст 52 ± 8 лет) с ХСН II–III ФК по NYHA, ассоциированной с ИБС или дилатационной кардиомиопатией, получавших в то же время сопутствующую терапию по поводу ХСН согласно клиническим рекомендациям. Исследование включало в себя два периода – фосфокреатин или плацебо и соответственно плацебо или фосфокреатин по 4 дня каждый, разделенные между двухдневными «отмывочными» периодами. Гемодинамические параметры оценивались посредством эхокардиографии, которая выполнялась исходно, непосредственно после инфузии фосфокреатина и через 12 часов после окончания краткосрочного периода терапии данным препаратом. В результате было установлено, что на фоне использования креатинфосфата (как непосредственно после инъекции, так и в целом в конце периода наблюдения) происходит статистически значимое уменьшение конечно-систолического размера ЛЖ ($p < 0,001$ и $p < 0,005$) и системного сосудистого сопротивления ($p < 0,050$) и увеличение ФВ ЛЖ с $48 \pm 12\%$ до $52 \pm 11\%$ ($p < 0,010$) и фракции укорочения с $25 \pm 7\%$ до $28 \pm 7\%$ ($p < 0,050$). На фоне применения плацебо статистически значимых изменений в изучаемых показателях не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что использование фосфокреатина у пациентов с ХСН даже на фоне сопутствующей терапии ведет к улучшению функционального состояния сердца.

В России фосфокреатин доступен в виде препарата Неотон (производитель «Альфасигма», Италия), который изучался в нашей стране в ряде исследований, в том числе у пациентов с ХСН, в которых подтвердил свою эффективность.

В исследовании А. А. Симакова и соавт. [40] изучалась эффективность назначения фосфокреатина пациентам с ХСН II ФК на фоне ИБС, получавших сопутствующую терапию статинами, дезагрегантами, диуретиками, иАПФ, антагонистами альдостерона, сердечными гликозидами и β -адреноблокаторами. В работу вошли 105 пациентов в возрасте 48–62 лет, которые были рандомизированы на две группы – первая ($n = 50$) в течение 5 дней получала фосфокреатин в суточной дозе 4–8 г, вторая ($n = 55$) – плацебо. Исходно и через месяц после старта терапии проводились физикальное обследование, тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография и определение в крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Было обнаружено, что использование фосфокреатина приводило к статистически значимому снижению конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, а также повышению ФВ (с $32,0 \pm 2,3\%$ до $39,2 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$) и фракции укорочения ЛЖ (с $17,6 \pm 0,9\%$ до $20,0 \pm 1,7\%$; $p < 0,05$), свидетельствующие об улучшении сократительной способности миокарда. При выполнении тредмил-теста на фоне терапии фосфокреатином статистически значимо увеличивалась максимальная нагрузка (на $11,2\%$; $p < 0,05$), что говорит о повышении толерантности к физической нагрузке. Кроме того, на фоне применения фосфокреатина отмечались тенденция к уменьшению содержания NT-proBNP в плазме крови (на $20,2\%$) и увеличение преодолеваемой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

В другом исследовании [41] изучалась эффективность фосфокреатина в составе комплексной терапии у больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в позднем постгоспитальном периоде. В работу вошли 70 больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST за 3 месяца до момента включения в исследование (средний возраст $55,2 \pm 3,6$ года). Согласно дизайну все участники были рандомизированы на две группы по 35 человек в каждой. Все пациенты получали сопутствующую терапию, рекомендованную их лечащим врачом, а в первой группе также назначался фосфокреатин, который вводился внутривенно капельно по 5 г два раза в сутки в течение 3 дней, затем по 2 г два раза в сутки на протяжении еще 3 недель. Анализировались толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка. Было обнаружено, что на фоне применения фосфокреатина в тесте 6-минутной ходьбы пройденная дистанция увеличилась на 24,3% ($p = 0,021$) к концу 1-го месяца наблюдения и на 40,0% – к концу 2-го ($p = 0,023$), в то время как в контрольной группе аналогичные показатели были менее выраженными – 12,2 и 30,7% соответственно ($p = 0,042$ и $p = 0,039$). Среди пациентов, принимавших фосфокреатин, отмечалась положительная динамика в показателях диастолической функции ЛЖ – скорость пика E возросла на 10,7% через месяц наблюдения ($p = 0,036$) и на 12,6% – через 2 месяца ($p = 0,032$), в то время как в контрольной группе статистически значимого прироста величины пика E не отмечалось. Соотношение E/A в группе приема фосфокреатина возросло на 20,5% ($p = 0,023$) и сохранялось на достигнутом уровне до 2 месяцев (+27,6%; $p = 0,021$). В контрольной группе к концу 2 месяца значение E/A возросло лишь на 10,2% ($p = 0,024$). Среди пациентов, принимавших фосфокреатин, также произошло увеличение ФВ ЛЖ исходно с $53,8 \pm 2,3\%$ до $60,3 \pm 1,6\%$ к концу 2-го месяца периода наблюдения ($p < 0,050$). Статистически значимых изменений в этом показателе в контрольной группе не отмечалось.

Еще в одной работе [42] изучался потенциал фосфокреатина у 32 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, которая манифестировала у них в среднем через 8 ± 2 года после проведенного коронарного шунтирования. Пациентам в дополнение к стандартной терапии назначался фосфокреатин внутривенно капельно в суточной дозе $3 \pm 0,5$ г на 12 ± 2 дня. В результате исследования было обнаружено, что добавление фосфокреатина к стандартной терапии способствовало снижению ФК ХСН у 53% пациентов. У 30% пациентов, ответивших на терапию фосфокреатином, увеличение толерантности к физической нагрузке наблюдалось уже после первого курса терапии, у 70% больных – после второго курса лечения. На фоне лечения фосфокреатином в целом по группе наблюдалось статистически значимое снижение ФК ХСН с $3,4 \pm 0,3$ до $2,7 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день, несмотря на совершенствование подходов к ведению пациентов с ХСН, распространенность данного синдрома глобально продолжает увеличиваться. Действующие клинические рекомендации предоставляют широкий выбор препаратов, которые способны влиять на механизмы ста-

новления ХСН и замедлять прогрессирование заболевания. Вместе с тем, исходя из особенностей патогенеза данного состояния и энергетического метаболизма миокарда в условиях сердечной недостаточности, перспективным направлением является использованием дополнительных (адьювантных) препаратов у такой категории больных. И здесь особое место занимает фосфокреатин (препарат Неотон, «Альфасигма», Италия), который играет центральную роль в поддержании энергетического гомеостаза миокарда и широко изучен в большом количестве исследований, доказывающих его способность не только увеличивать переносимость физической нагрузки пациентами с ХСН и улучшать показатели насосной функции сердца, но благоприятно влиять на прогноз, снижая показатели смертности. В связи с этим Неотон может быть рекомендован широкому кругу пациентов в комплексной терапии ХСН для улучшения прогноза и повышения качества жизни.

Список литературы / References

1. Groenewegen A, Ruffen FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (8): 1342–1356. DOI: 10.1002/ejhf.1858.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020; 5: 15. DOI: 10.21037/amj.2020.03.03.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128/
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (10): e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
5. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347 (18): 1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265.
6. Henes J, Rosenberger P. Systolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (1): 55–60. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000270.
7. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козилова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Перепеч Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галывич А. С., Гиларевский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58 (65): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
8. Мареев В. Ю., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012; 13 (5): 255–66. DOI: 10.18087/cardio.2475.
9. Мареев В. Ю., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. *Russian Heart Failure Journal.* 2012; 13 (5): 255–66. (In Russ.)
9. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. МКБ-10: I50.0, I50.1, I50.9 Год утверждения: 2020 ID: KP156/1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Clinical guidelines. Chronic heart failure. ICD-10: I50.0, I50.1, I50.9 Year of approval: 2020 ID: KP156/1. Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)*
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Böhm J, Drukár J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh

- PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Fragasso G. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2016; 2 (1): 8–13. DOI: 10.15420/cfr.2016.5.2.
 12. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest*. 2005; 115 (3): 547–55. DOI: 10.1172/JCI24405.
 13. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356 (11): 1140–51. DOI: 10.1056/NEJMra063052.
 14. Herrmann G, Decherd GM. The chemical nature of heart failure. *Ann Intern Med*. 1939; 12: 1233–44. DOI: 10.7326/0003-4819-12-8-1233.
 15. Wallenberger A. On the energy-rich phosphate supply of the failing heart. *Am J Physiol*. 1947; 150 (4): 733–6. DOI: 10.1152/ajplegacy.1947.150.4.733.
 16. Olson RE, Schwartz WB. Myocardial metabolism in congestive heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 1951; 30 (1): 21–41. DOI: 10.1097/00005792-195102000-00002.
 17. Olson RE. Myocardial metabolism in congestive heart failure. *J Chronic Dis*. 1959; 9 (5): 442–64. DOI: 10.1016/0021-9681(59)90172-9.
 18. Morrow DA, Givertz MM. Modulation of myocardial energetics: emerging evidence for a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation*. 2005; 112 (21): 3218–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581819.
 19. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J*. 2004; 25 (20): 1765–8. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.08.019.
 20. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (2): 218–26. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.014.
 21. Wyss M, Wallimann T. Creatine metabolism and the consequences of creatine depletion in muscle. *Mol Cell Biochem*. 1994; 133–134: 51–66. DOI: 10.1007/BF01267947.
 22. Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH, Taegtmeier H. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2923–31. DOI: 10.1161/hc4901.100526.
 23. Taylor M, Wallhaus TR, Degradó TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, Stone CK. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F] fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure. *J Nucl Med*. 2001; 42 (1): 55–62.
 24. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H, von Kienlin M, Harre K, Hahn D, Neubauer S. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31) P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1267–74. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02160-5.
 25. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005; 85 (3): 1093–129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
 26. Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ, Hoppel CL, Imai M, Rastogi S, Sabbah HN, Stanley WC. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287 (4): H1538–43. DOI: 10.1152/ajpheart.00281.2004.
 27. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, Hintze TH, Lopaschuk GD, Recchia FA. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation*. 2002; 106 (5): 606–12. DOI: 10.1161/01.cir.0000023531.22727.c1.
 28. Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, Pinz I, Schultz V, Tornheim K, Tian R. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension*. 2004; 44 (5): 662–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000144292.69599.0c.
 29. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001; 88 (5): 529–35. DOI: 10.1161/01.res.88.5.529.
 30. Nascimben L, Ingwall JS, Pauleto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation*. 1996; 94 (8): 1894–901. DOI: 10.1161/01.cir.94.8.1894.
 31. Liao R, Nascimben L, Friedrich J, Gwathmey JK, Ingwall JS. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy. Relationship to contractile performance. *Circ Res*. 1996; 78 (5): 893–902. DOI: 10.1161/01.res.78.5.893.
 32. Liu J, Wang C, Murakami Y, Gong G, Ishibashi Y, Prody C, Ochiai K, Bache RJ, Godinot C, Zhang J. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281 (3): H1319–26. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1319.
 33. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Göttsche M, Lübke D, Jilling B, Hahn D, Ertl G. Contributions of 31P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1995; 16 Suppl O: 115–8. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_o.115.
 34. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation*. 1999; 99 (17): 2261–7. DOI: 10.1161/01.cir.99.17.2261.
 35. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96 (7): 2190–6. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2190.
 36. Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiaca in fase discompensa. *G Ital Ric Clin Ter* 1989; 10: 39–45.
 37. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr. Ther. Res*. 1992; 52 (2): 271–280. DOI: 10.1016/S0011-393X(05)80478-3
 38. Landoni G, Zangrillo A, Lamivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 23 (4): 637–46. DOI: 10.1093/icvts/ivw171.
 39. Ferraro S, Codella C, Palumbo F, Desiderio A, Trimigliozzi P, Maddalena G, Chiarillo M. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: a double-blind comparison trial versus placebo. *Clin Cardiol*. 1996; 19 (9): 699–703. DOI: 10.1002/clc.4960190905.
 40. Симakov А. А., Поляева Л. В., Рязанова Е. И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 5: 20–23. [Simakov A. A., Polyayeva L. V., Ryzanova E. I. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 5: 20–23. (In Russ.)]
 41. Микхин В. П., Николенко Т. А., Громнацкий Н. И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело*. 2020; 1: 28–33. Mikhin V. P., Nikolenko T. A., Gromnatskiy N. I. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Lechebnoye delo*. 2020; 1: 28–33 (In Russ.)]
 42. Ковалев С. А., Белов В. Н., Осипова О. А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2015; 8: 4: 314–317. Kovalev S. A., Belov V. N., Osipova O. A. The Effectiveness of Phosphocreatine in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure after Surgical Revascularization. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2015; 8: 4: 314–317 (In Russ.)

Статья поступила / Received 03.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.03.2021
Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Араблинский Александр Владимирович, д.м.н., проф., проф. кафедры терапии и полиморбидной патологии¹, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения³. E-mail: alexar-card@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Ковалева Галина Петровна, к.м.н., врач-терапевт⁴. E-mail: galinakovaleva678@gmail.com

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»
⁴ФГБУ «Санаторий „Загорские дали“», Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Араблинский А.В., Ковалева Г.П. Современный взгляд на терапию хронической сердечной недостаточности: позиция рекомендаций 2020 года и адывантная терапия. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 8–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-8-16>

About authors

Kochetkov Alexey I. E-mail: ak_info@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Olga Ostroumova D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Arablinsky Alexander V.^{1,3} E-mail: alexar-card@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Kovaleva Galina P.⁴ E-mail: galinakovaleva678@gmail.com

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁴‘Zagorskiye Dali’ Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Arablinsky A.V., Kovaleva G.P. Modern view on chronic heart failure therapy: guidelines 2020 key messages and adjuvant therapy. *Medical alphabet*. 2021; (1): 8–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-8-16>



Возможности фозиноприла при лечении больных с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом

Е. Ю. Эбзеева¹, О. Д. Остроумова¹, С. В. Батюкина¹, Н. А. Шаталова², Н. М. Долдо³, Р. Р. Романовский⁴

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

²ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», г. Звенигород, Московская область

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек – одна из часто встречающихся патологий в общемедицинской практике, в том числе из-за вторичного повреждения почек при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает вероятность развития хронической почечной недостаточности в десятки раз. В свою очередь, хроническая болезнь почек является важным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, что обусловлено прямой взаимосвязью патогенетических механизмов кардиоренальных взаимоотношений. Подходы к терапии хронической болезни почек должны быть направлены как на предупреждение рисков развития почечной дисфункции, так и на лечение существующей патологии. Мультифакторность заболевания, сложные этиопатогенетические взаимоотношения определяют необходимость оптимизации существующих подходов к терапии хронической болезни почек у полиморбидных пациентов с сочетанными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом. Это обусловлено еще и тем, что, в отличие от других органов-мишеней, компенсация фонового заболевания не всегда предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. Согласно рекомендациям основных научных сообществ в таких случаях целесообразно начинать терапию с наиболее эффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сочетающих нефро- и кардиопротективные эффекты и имеющих двойной путь выведения из организма, что особенно актуально при полиморбидных состояниях, для предупреждения полипрагматии, снижения рисков развития нежелательных межлекарственных взаимодействий и, следовательно, побочных эффектов. В статье рассмотрены литературные данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла у полиморбидных пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет, полиморбидность, фозиноприл.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using fosinopril in treatment of patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus

E. Yu. Ebzeeva¹, O. D. Ostroumova¹, S. V. Batyukina¹, N. A. Shatalova², N. M. Doldo³, R. R. Romanovsky⁴

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Moscow region, Russia

³Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

⁴Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Chronic kidney disease is one of the most common diseases in general medical practice, due to their secondary damage to the kidneys in arterial hypertension, chronic heart failure, and diabetes mellitus. The coexistence of hypertension and diabetes increases the likelihood of developing chronic kidney failure tenfold. In turn, chronic kidney disease is an important independent risk factor for the development of cardiovascular complications, including fatal ones, due to the direct relationship of the pathogenetic mechanisms of cardiorenal relationships. Approaches to the treatment of chronic kidney disease should be aimed both at preventing the risks of developing renal dysfunction, and at treating existing pathology. The multifactorial nature of the disease and the complex etiopathogenetic relationships determine the need to optimize existing approaches to the treatment of chronic kidney disease in multimorbidity patients with concomitance cardiovascular diseases and diabetes mellitus. This is also due to the fact that, unlike other target organs, compensation for background disease does not always prevent further deterioration of kidney function. According to the recommendations of the main scientific communities, in such cases, it is advisable to start therapy with the most effective angiotensin-converting enzyme inhibitors that combine nephro- and cardioprotective effects and have a dual route of elimination from the body, which is especially important in multimorbidity, the aim to prevent polypharmacy, reduce the risk of drug interactions and, consequently, side effects. This article reviews the literature data indicating the high efficacy and safety of the angiotensin converting enzyme inhibitor fosinopril in patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus.

KEY WORDS: chronic kidney disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, multimorbidity, fosinopril.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Определение. Хроническая болезнь почек (ХБП) – патологическое состояние с персистированием в течение трех и более месяцев признаков повреждения почек, с замещением нормальных анатомических структур фиброзом, нарушением их функционального состояния со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² вследствие воздействия гетерогенных повреждающих факторов. В норме скорость клубочковой фильтрации составляет 80–120 мл/мин [1]. Именно прогрессирование заместительного фиброза и его выраженность определяют степень нарушения функций почек.

Классификация. В настоящее время принято классифицировать ХБП по стадиям с учетом степени снижения скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СКД-ЕРІ) [2]. Стадия ХБП определяет степень сердечно-сосудистого и почечного рисков, выраженность метаболических нарушений и тактику ведения.

Согласно классификации ХБП выделяют пять стадий, в которой первая соответствует начальным нарушениям функции, а пятая – хронической почечной недостаточности. Кроме того, III стадия ХБП по уровню СКФ разделена на подгруппы «а» и «б» с учетом прогностической разницы. В подгруппе IIIа (СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м²) при умеренных темпах прогрессирования ХБП весьма высоки сердечно-сосудистые риски, а в подгруппе IIIб (СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м²) выше риск развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3–7] СКФ 29–15 и менее 15 мл/мин/1,73 м² соответствуют IV и V стадиям ХБП соответственно [2].

Важным маркером поражения почек, наряду со снижением рСКФ и увеличением уровня креатинина в крови, является повышение мочевого экскреции альбумина или белка, указывающее на вовлечение в патологический процесс фильтрационного барьера клубочков. В ряде исследований описана корреляционная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи более 3,9 мг/г у мужчин и выше 7,5 мг/г у женщин – с другой [8, 9]. По уровню альбуминурии классификация ХБП представлена четырьмя градациями: А1 (оптимальная или повышенная), если суточная экскреция альбумина 10–29 мг/сут; А2 (высокая), если величина альбуминурии варьирует от 30 до 299 мг/сут; А3 (очень высокая), если экскреция альбумина превышает 300–1999 мг/сут, А4 (нефротического уровня) – более 2000 мг/сут (соответствует суточной протеинурии выше 3,5 г/сут) [1].

Введение понятия ХБП не отменяет использования нозологической классификации болезней почек, и в диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), а также стадию ХБП как по уровню СКФ, так и альбуминурии [1].

Эпидемиология. Согласно данным World Health Report 2000 [10] и Global Burden Disease (GBD) Project, заболевания почек и мочевых путей ежегодно приводят к смерти примерно 850 тысяч человек [11, 12]. Они занимают

12-е место как причина смерти и 17-е – как причина стойкой утраты трудоспособности [12]. По данным крупного регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [13], распространенность стойкого снижения СКФ (15–59 мл/мин) в общей популяции составляет не менее 13,4%. По данным эпидемиологических исследований в России, снижение почечной функции отмечается у лиц старше 60 лет в 36% случаев, у лиц трудоспособного возраста – в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний ее частота возрастает до 26% [14–16]. При этом лишь около четверти лиц со сниженной СКФ знают о наличии у них хронической почечной недостаточности [16].

Этиология и факторы риска прогрессирования ХБП

Среди факторов риска развития и прогрессирования ХБП выделяют немодифицируемые и потенциально модифицируемые [4]. К немодифицируемым относятся возраст, пол, расовая, этническая принадлежность. Модифицируемые факторы включают собственно заболевание, приведшее к развитию ХБП, курение, ожирение, гипергликемию, прием нефротоксических препаратов, изменение ряда лабораторных параметров (уровень гемоглобина, альбумина, электролитов) [1].

Выделяют факторы, способствующие развитию острого почечного повреждения (ОПП) – патологического состояния, продолжающегося до семи суток и характеризующегося быстрым (часы–дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

Причины ОПП подразделяются на три группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния: прerenальные (связанные с гипоперфузией почек); ренальные (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа – внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция); постренальные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи) [1, 17, 18].

О прогрессировании ХБП, согласно Клиническим практическим рекомендациям по диагностике и лечению хронической болезни почек [19], свидетельствует снижение расчетной СКФ на 25% и более от исходного уровня. Снижение расчетной СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год является показателем быстрого прогрессирования поражения почек, что ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [19].

При наличии протеинурии отмечается более быстрое снижение функции почек. В крупных проспективных исследованиях обнаружено почти двухкратное увеличение темпа снижения СКФ при наличии протеинурии. При этом повышается и риск развития терминальной ХПН [20–22].

Этиология ХБП включает целую группу известных нозологий, таких как первичные заболевания почек (иммунно-воспалительные, инфекционно-воспалительные и др.), а также вторичные нефропатии – поражение почек в рамках системных проявлений других заболеваний, в том числе при сахарном диабете (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и др. [4, 23–30].

Ключевые патофизиологические механизмы развития ХБП и сердечно-сосудистой патологии

АГ является одним из основных факторов риска развития ХБП. Гипертензивный нефроангиосклероз среди причин диализной стадии хронической болезни почек занимает в США второе место, в Японии – третье. У европейцев с морфологически подтвержденным диагнозом гипертензивного нефроангиосклероза частота ХБП IV–V стадий увеличилась за последние 10 лет почти в два раза [31].

В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [32] и INSIGHT (Intervention Optimal Treatment Study) [33] было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² – III стадия ХБП) у пациентов с адекватно контролируемой эссенциальной АГ отмечается в 13–30% случаев. При этом даже наличие высоко нормального артериального давления (АД) сопряжено с высоким риском развития ХБП [4]. При неконтролируемой АГ функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [34].

Эндотелиальная дисфункция, обусловленная при АГ гемодинамическими факторами, приводит к поражению микро- и макрососудистого русла. Дополнительный вклад в развитие дисфункции эндотелия вносит дисбаланс в системе нейрогуморальных медиаторов (прежде всего симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также обладающие эндотелиотоксическим потенциалом метаболические агенты) [35]. Функциональное истощение эндотелия сопровождается дезадаптивным ремоделированием микрососудистого русла с запустеванием и облитерацией капиллярной сети [5], ухудшением перфузии и поражением органов-мишеней, в том числе почек, выполняющих важную роль в поддержании гомеостаза.

Среди нейрогормональных нарушений следует отметить и увеличение в крови эндотелина – вазоконстрикторного фактора, секретируемого эндотелием сосудов [36]. Возникающий в результате данных процессов вторичный нефрогенный фактор, в свою очередь, оказывает доказанное негативное влияние на течение АГ. Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек и накоплением эндотелий-повреждающих факторов [37–40].

При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² проявляются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии [40]. Изучается также роль таких факторов риска, как уровень в сыворотке крови паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [40].

Морфологически в рамках ХБП развиваются два варианта сосудистой патологии – атеросклероз и артериосклероз [41]. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости [34, 38, 42].

Уже на начальных стадиях ХБП повышение жесткости аорты приводит к повышению жесткости левого желудочка [5], а ХБП II и III стадии сопровождается нарушением релаксации желудочков, повышением конечной диастолической жесткости, конечного диастолического давления левого желудочка и объема левого предсердия [43–46]. Поэтому частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХБП в 3–4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [5].

С другой стороны, распространенность нарушения функции почек при ХСН, по данным различных исследований, колеблется от 25 до 60% [47], и уровень смертности при сердечной недостаточности (СН) обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс СН [37, 48].

При ХСН снижение сократительной способности миокарда и падение сердечного выброса приводят к дальнейшему ухудшению кровоснабжения органов и тканей и включению компенсаторных механизмов, одним из которых является гиперактивация симпатoadrenalовой системы (САС), что сопровождается спазмом почечных артериол, активацией плазменного и тканевого звена ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и, следовательно, гиперпродукцией ангиотензина II, в том числе и в миокарде, способствуя формированию ремоделирования сердца.

Ангиотензин II также способствует стимулированию продукции гладкомышечных клеток сосудов, увеличению синтеза коллагена и производству металлопротеиназ – эндопептидаз, участвующих в регуляции внеклеточного матрикса и производстве сосудистых и воспалительных клеток, влияя на ремоделирование сосудов [40].

Ангиотензин II стимулирует образование альдостерона, повышающего реабсорбцию натрия, увеличивающего осмолярность мочи и способствующего активации антидиуретического гормона (АДГ) вазопрессина. Повышение содержания АДГ и альдостерона приводит к прогрессирующей задержке в организме натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, повышению венозного давления. Это, в свою очередь, усугубляет степень дилатации левого желудочка.

Кроме того, ангиотензин II и альдостерон способствуют гибели кардиомиоцитов и формированию фиброза, что еще больше снижает насосную функцию сердца и ведет к росту конечного диастолического давления в полости левого желудочка. При прогрессировании дилатации полостей сердца возрастает давление в сосудах малого круга кровообращения.

Результаты многочисленных популяционных исследований демонстрируют тесную связь кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений. Метаболический синдром увеличивает вероятность развития ХБП почти в 2,6 раза [24, 49]. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме является нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью с относительной инсулиновой недостаточностью или нарушением секреции инсулина, приводящее к развитию сахарного диабета [21].

Распространенность сахарного диабета растет во всем мире и, по данным Международной диабетической федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на 1 января 2018 года превысила 425 млн [50]. В Российской Федерации, по данным регистра больных СД, на 1 января 2019 года состояли на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1 % населения), из них 92,0% (4,2 млн) – с СД 2 типа, 6,0% (256 тыс.) – с СД 1 типа и 2,0% (90 тыс.) – с другими типами СД [51, 52].

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания, одним из которых является диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности. ДН развивается у 20–40% пациентов с СД 2 типа [53], и ее диагностика основывается на наличии повышенной альбуминурии и (или) снижении СКФ при отсутствии симптомов первичной почечной патологии [54].

Неуклонный рост популяции больных СД 2 типа во всем мире делает диабетическую нефропатию в настоящее время первой по частоте причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) [55, 56].

Учитывая вышеуказанное, клиническая диагностика ХБП связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков, осложнений, исходов, терапевтического воздействия как на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза, так и на этиологические факторы в терапии конкретного заболевания.

ХБП и полиморбидность

Под полиморбидностью зачастую понимают состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связанными патогенетически, так и отдельными [57]. Роль полиморбидности в медицинской практике непрерывно растет. Так, например, большое количество сопутствующих заболеваний увеличивает частоту встречаемости нежелательных реакций из-за полипрагмазии, значительно снижает качество жизни и увеличивает смертность [58, 59].

ХБП редко протекает без сопутствующих заболеваний [60, 61]. Распространенность ХБП, по критериям KDIGO, составила 65,8% ($n = 584$) среди 861 пациента. Большинство (26,8%) людей имели два сопутствующих заболевания, 20,7% пациентов жили с тремя, и только 20,2% пациентов жили с одним заболеванием [62].

По результатам исследования первичной медицинской помощи в Великобритании (OxREN), у пациентов старше 60 лет, страдающих ХБП, первое место по распространенности (после ХБП) занимает артериальная гипертензия (59,5%), затем идут ожирение (30,7%), ишемическая болезнь сердца (17,6%), сахарный диабет (15,5%), фибрилляция предсердий (12,8%) и анемия (10,5%).

Таким образом, распространенность мультиморбидности у пациентов с ХБП составила 87,3% с поправкой на возраст и пол [62].

При исследовании коморбидности у 1741 больного с ХБП III стадии только 78 (4%) пациентов не имели сопутствующих заболеваний, 453 (26%) пациента имели одно заболевание, 508 (29%) пациентов – два заболевания, 702 (40%) пациента – больше двух сопутствующих заболеваний. При этом артериальной гипертензией страдали большая часть (88%) пациентов, у 24% пациентов выявлялась анемия, у 23% – ишемическая болезнь сердца, 17% пациентов страдали сахарным диабетом и 12% – заболеваниями щитовидной железы.

Среднее количество принимаемых лекарственных препаратов составило 5 (межквартильный диапазон 3–8) и увеличивалось со степенью сопутствующей патологии.

Через 3,6 года наблюдения из 1741 пациента умерли 175 (10%). Полиморбидность была сопряжена с высокой смертностью (отношение рисков = 2,81 (95% доверительный интервал: 1,72–4,58); $p < 0,001$) для трех и более сопутствующих заболеваний по сравнению с отсутствием заболевания или одним заболеванием [63].

По результатам многоцентрового перспективного когортного исследования the Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE), проводимого в семи европейских странах, с участием 2252 пациентов старше 75 лет, у 66% пациентов было выявлена ХБП. Наиболее значимые сопутствующие пары при ХБП включали гипертензию, анемию, ХСН, фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, перелом шейки бедра и в меньшей степени нарушение слуха, диабет и рак.

При оценке физической работоспособности с помощью теста SPPB (Short Physical Performance Battery – комплексный тест для оценки тяжести саркопении; оценка ниже 8 баллов свидетельствует о плохой работоспособности) у 1391 (61,8%) пациента отмечалось 9–12 баллов, у 614 (27,3%) пациентов SPPB = 5–8 баллам, а у 247 (11,0%) пациентов SPPB = 0–4 [61].

Данные исследования демонстрируют существенную роль ХБП в структуре полиморбидности, что определяет необходимость индивидуального подхода к назначению медикаментозной терапии.

Лечение

Лечение ХБП – это лечение полиморбидного пациента, одновременно направленное на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция) и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения прогноза [24, 64]. Общность причин и механизмов поражения почек и сердечно-сосудистой системы (гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) дает основание для лечения рекомендовать препараты с рено- и кардиопротективными эффектами – блокаторы РААС: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА)

Кроме того, данные препараты обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

В качестве целевых цифр АД при ХБП для всех взрослых пациентов независимо от возраста, согласно современным рекомендациям по АД (рекомендации Минздрава

России 2020 года) [65–67] рассматривается уровень 130–139 / 70–79 мм рт. ст., поскольку избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек [65].

Самостоятельной важнейшей задачей является уменьшение выраженности микроальбуминурии и протеинурии как предикторов неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий. В отличие от других классов антигипертензивных препаратов, только блокаторы РААС обладают способностью уменьшать экскрецию белка с мочой. Использование иАПФ или БРА при ХБП С3–С5 приводит к снижению протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [68] у больных с диабетической и недиабетической нефропатией [68–71].

Важно отметить, что блокаторы РААС также способны предотвращать появление микроальбуминурии [72, 73].

Следует отметить, что для снижения темпов прогрессирования дисфункции почек и риска ТПН у пациентов с ХБП С1–С5 и АГ при градациях альбуминурии А3 и выше (альбуминурия ≥ 300 мг/сут или ≥ 300 мг/г) или наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи ≥ 500 мг/сут или ≥ 500 мг/г) рекомендуется добиваться снижения САД до уровня 130–139 мм рт. ст. и ДАД 70–79 мм рт. ст. при отсутствии противопоказаний [1, 74–76].

ИАПФ представлены группой лекарственных средств (ЛС), которые имеют особенности химической структуры, что влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику [77, 78].

Одним из представителей последней (третьей) генерации иАПФ является фозиноприл, в составе которого присутствует фосфорсодержащая (фосфинильная) группа. Фозиноприл является пролекарством, то есть действует после всасывания и образования активного метаболита фозиноприлата, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (более 95%) состоянии с периодом полувыведения около 12–15 ч. Фозиноприл обладает высоким сродством к липидам [79].

Высокая липофильность, свойственная для фозиноприла (в 20 раз превосходит, например, липофильность эналаприлата) [80, 81], облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны во все «заинтересованные» органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. Этот эффект лежит в основе как выраженного антигипертензивного действия препарата, так и его органопротективных свойств [82].

Так, в исследовании Study of the Efficacy and Safety of Fosinopril in General Practice in 19,435 Hypertensive Patients (FLIGHT) [83], в котором приняли участие 19432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), было показано, что через 12 недель лечения фозиноприлом контроля АД достигли 79,8% пациентов, при этом наблюдали улучшение всех анализированных показателей качества жизни.

В исследовании Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) [84, 85] 757 больных старше 60 лет с АГ получали лечение фозиноприлом в дозе 20–40 мг/сут, длительность наблюдения составила 12 недель. Монотерапия фозиноприлом в дозе 20 мг/сут позволила достигнуть нормализации

АД у 70%. При этом эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Увеличение дозировки фозиноприла до 40 мг/сут (или) добавление гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг/сут способствовало нормализации АД более чем у 80% больных. Частота побочных эффектов составила 6,4%. Исследование FOPS продемонстрировало высокую эффективность и безопасность фозиноприла у пациентов пожилого возраста, в том числе с сопутствующей почечной недостаточностью.

Прием фозиноприла ассоциируется с лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска, например у больных СД [82]. Наиболее показательны в этом плане результаты исследования Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [86], продолжавшегося в течение 3,5 года, в котором сопоставлялась эффективность и безопасность фозиноприла и антагониста кальция амлодипина у больных с инсулиннезависимым СД и АГ. В двух группах больных, получавших фозиноприл в дозировке 20 мг и амлодипин 10 мг, было отмечено достоверное и сравнимое снижение уровня АД, однако в группе фозиноприла отмечена статистически значимо меньшая частота комбинированной конечной точки (смерть – инфаркт миокарда – инсульт), чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27% соответственно; $p = 0,027$). Кроме этого, фозиноприл продемонстрировал более выраженный нефропротективный эффект. Так, через 6 месяцев терапии снижение уровня МАУ наблюдалось у всех пациентов, принимавших фозиноприл, и только у 1/2 больных – на фоне применения амлодипина.

R. Fogari и соавт. [87] показали достоверное снижение уровня альбуминурии при назначении фозиноприла у больных СД, а также уменьшение экскреции с мочой одного из маркеров эндотелиальной дисфункции – сосудистой молекулы адгезии VCAM-1.

Фозиноприл доказал высокую эффективность и при ХСН. Прием фозиноприла не только повышает толерантность к нагрузкам и снижает функциональный класс (ФК) ХСН, но и существенно замедляет темпы прогрессирования ХСН. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Fosinopril Efficacy / Safety Trial (FEST) [88, 89], в котором приняли участие 308 больных с ХСН II–III ФК, 155 получали фозиноприл (10–40 мг/сут), 153 – плацебо. К концу исследования максимальную дозу фозиноприла получали 87% больных. Через 12 недель в группе фозиноприла статистически значимо снизился ФК ХСН, уменьшилась одышка, снизилась потребность в дополнительном назначении диуретиков, сократилась частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [88, 89].

Одним из факторов, обеспечивающих преимущество фозиноприла перед другими иАПФ у больных с ХСН, является уникальная способность снижать уровень эндотелина – вазоконстрикторного нейропептида, являющегося чувствительным предиктором неблагоприятного прогноза декомпенсированных больных [90]. Возможно, что этот механизм наряду с известными «классическими» путями воздействия иАПФ (блокадой синтеза ангиотензина II, замедлением разрушения брадикинина) обеспечивает фо-

зиноприлу высокую эффективность в профилактике развития сердечной недостаточности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) [91] было показано, что раннее начало терапии фозиноприлом (менее 24 часов) у больных с передним острым инфарктом миокарда приводит к статистически значимому снижению риска смертельных исходов и случаев развития тяжелой сердечной недостаточности (относительный риск = 36,2%; $p < 0,05$).

Уникальным качеством фозиноприла, отличающим его от других иАПФ, является хорошая переносимость.

На фоне приема фозиноприла наблюдается меньшее число клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска – у пожилых пациентов с АГ или больных СД, что обусловлено наличием двух взаимозаменяемых путей выведения препарата – почечного и печеночного, что имеет важное значение при нарушении экскреторной функции почек. При этом участие обоих путей в выведении фозиноприлата примерно одинаково и они компенсируют друг друга. Вследствие вышеуказанного индекс кумулятивности активного метаболита фозиноприлата соответствует $-1,21$ у больных с ХПН, аналогичный показатель при той же патологии для эналаприлата составляет $-1,96$, для лизиноприла $-2,76$ [92]. Поэтому фозиноприл представляется иАПФ первого выбора в лечении полиморбидных состояний с сочетанием АГ, ХСН, СД с ХБП.

В открытом многоцентровом испанском исследовании Effect of Antihypertensive Treatment on Progression of Renal Insufficiency (ESPIRAL) [93], включившем 241 человека с АГ и заболеваниями почек с повышенным уровнем креатинина крови на 25%, сравнивали влияние фозиноприла (10–30 мг/сут) и нифедипина в форме GITS (30–60 мг/сут) на уровень АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Средний возраст группы составил 54 ± 14 года. Фозиноприл эффективнее, чем нифедипин GITS, снижал систолическое АД, через 3 года от начала терапии степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и возросла на 7% в группе нифедипина GITS. Повышение уровня креатинина и потребность в проведении гемодиализа в группе нифедипина GITS также оказались достоверно выше в сравнении с группой фозиноприла, в которой было отмечено их снижение / уменьшение на 53% [93].

Имеются данные о снижении под влиянием фозиноприла экспрессии Toll-рецепторов у больных АГ с нарушением функции почек, что может свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, что сопровождается уменьшением эндотелиальной дисфункции и дополнительным нефропротективным действием.

Toll-подобные рецепторы – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Играют ключевую роль во врожденном иммунитете [94]. В исследовании T. Tang и соавт. [95] по влиянию фозиноприла и лозартана на экспрессию Toll-подобного рецептора-4 в клетках почечного канальцевого эпителия при нарушенной функции почек у больных АГ было выявлено, что фозиноприл уменьшал

экспрессию Toll-подобного рецептора-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли – α , что может свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, способствующего уменьшению эндотелиальной дисфункции и органопротекции [83, 84, 86, 88, 89, 91, 93, 96–100].

Фозинап (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) – единственный аналог фозиноприла, созданный на основе высококачественной субстанции ведущих мировых производителей. Фозинап является пролекарством и действует после трансформации не только в печени, но и при всасывании в слизистой желудочно-кишечного тракта с превращением в активный метаболит фозиноприлат. Такая ускоренная трансформация Фозинапа обеспечивает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с другими пролекарствами иАПФ (эналаприл, рамиприл) [101].

В открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении АГ), в котором принимали участие 2829 пациентов с гипертонической болезнью I–III стадии из 17 городов РФ, в результате 3-месячной монотерапии фозиноприлом в дозе 10–20 мг/сут или в сочетании его с гидрохлоротиазидом (12,5–25,0 мг/сут) было достигнуто целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 62,1% больных. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью, побочные реакции были отмечены у 8,3% пациентов, и они не были дозозависимыми – практически с одинаковой частотой встречались у больных, принимавших как 10, так и 20 мг препарата в сутки [98].

При приеме фозиноприла не развивается гипотония «первой дозы», что делает его препаратом выбора при лечении больных с ХСН, получающих диуретики. Препарат существенно не влияет на уровень альдостерона, а следовательно, на фоне его приема реже возникает гиперкалиемия. Кашель при приеме фозиноприла встречается значительно реже, чем при лечении другими иАПФ [102]. Препарат Фозинап удобен в применении (единая стартовая доза для всех составляет 10 мг раз в день с возможным последующим увеличением до 40 мг), хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль за АД (соотношение остаточного к пиковому эффекту в среднем составляет 64%). Наличие сопутствующей почечной недостаточности любой степени (!) не требует коррекции дозы Фозинапа [103].

Заключение

Таким образом, благодаря оригинальному строению и уникальным фармакокинетическим параметрам фозиноприл (Фозинап) превосходит ряд других иАПФ по переносимости и безопасности, в том числе у пожилых пациентов и больных с сопутствующими нарушениями функции почек и печени. Фозиноприл является высокоэффективным препаратом для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Фозиноприл оказывает нефропротективное влияние, снижая уровень микроальбуминурии и замедляя прогрессирование ХБП.

Широкое внедрение фозиноприла (Фозинапа) в клиническую практику откроет новые перспективы для лечения полиморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП.

Список литературы / References

1. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек (ХБП) 2020. [Association of Nephrologists. Clinical practice guidelines Chronic kidney disease (CKD). 2020 (In Russ.)] http://nopr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24_11_final3-3.pdf. Date accessed: 08.02.2021.
2. Matsushita K, Mahmoodi B.K., Woodward M., Emberson J.R., Jafar T.H., Jee S.H., Polkinghorne K.R., Shankar A., Smith D.H., Tonelli M., Warnock D.G., Wen C.P., Coresh J., Gansevoort R.T., Hemmelgarn B.R., Levey A.S.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012; 307 (18): 1941–1951. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3954>.
3. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цылин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu., Tsylin A.N., Shutov A.M. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012; 16 (1): 89–115. [In Russ.] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.
4. Adeera L, Paul E, Stevens, Rudy W, Bilous, Coresh J., Angel L.M. De F., Paul E. De J., Kathryn E. Griffith, Brenda R. Hemmelgarn, Kunitoshi I., Edmund J. Lamb, Andrew S. Levey, Miguel C. Riella, Michael G. Shlipak, Haiyan Wang, Colin T. White, Christopher G. Winears. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.48>.
5. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004; (6): 39–46. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Therapeutic archive*. 2004; (6): 39–46. [In Russ.]
6. Davison R., Sheerin NS. Prognosis and management of chronic kidney disease (CKD) at the end of life. *BMJ*; 2014; 90 (1060): 98–105. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132195>.
7. Мухин Н.А. Национальное руководство по нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 720. Mukhina N.A. National guidelines for nephrology. M.: GEOTAR-Media. 2009; 720 (In Russ.)
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May; 43 (5 Suppl 1): S1–290.
9. Hillege H.L., Fidler V., Dierckx G.F., van Gilst W.H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J., Gans R.O., Janssen W.M., Grobbee D.E., de Jong P.E.; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106 (14): 1777–82. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031732.78052.81>.
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 217–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
11. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395 (10225): 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
12. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9064): 1498–504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2). PMID: 9167458.
13. Füzéki E., Engeroff T., Banzer W. Health Benefits of Light-Intensity Physical Activity: A Systematic Review of Accelerometer Data of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Sports Med*. 2017; 47 (9): 1769–1793. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0724-0>.
14. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6; 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
15. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есяян А.М., Добронравов В.А., Кучер А.Г., Тугушева Ф.А. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004; 8 (3): 7–14. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Yesayan A.M., Dobronravov V.A., Kucher A.G., Tugusheva F.A. Preventive approach in modern nephrology. *Nephrology*. 2004; 8 (3): 7–14. [In Russ.] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>.
16. Томиллина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (3): 144–233. Tomilina N.A. The state of substitution therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2007 (Analytical report based on the data of the Russian Register of Renal Replacement Therapy). *Nephrology and Dialysis*. 2009; 11 (3): 144–233 (In Russ.)
17. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Лекарственная острая почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 130–137. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Yu. Medicinal acute renal failure. *Acute renal failure: a guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2010; 130–137 c. [In Russ.]
18. Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Джамиков К.К., Де В.А., Литвинова С.Н. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз Сибирское медицинское обозрение. 2020; (5): 49–62. Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Dzhamikov K.K., Dyov V.A., Litvinova S.N. Drug-induced acute tubular necrosis *Siberian Medical Review*. 2020; (5): 49–62. [In Russ.] <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-5-49-62>.
19. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International supplements*. 2012; 2 (2). <http://www.kidney-international.org> Перевод Л.С. Бирюковой, Е.В. Захаровой и Е.В. Кальвиной под общей редакцией Е.В. Захаровой. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International supplements* 2012; 2 (2) Translated by L.S. Biryukova, E.V. Zakharova and E.V. Kalynova, edited by E.V. Zakharova [In Russ.] <http://www.kidney-international.org>. Дата обращения 09.02.2021. https://nefro.kz/images/download/kdigo7.KDIGO_CN_Russian_Full_Text.pdf
20. Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T., van der Velde M., Woodward M., Levey A.S., Jong P.E., Coresh J.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T., van der Velde M., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., El-Nahas M., Eckardt K.U., Kasiske B.L., Wright J., Appel L., Greene T., Levin A., Djurdjev O., Wheeler D.C., Landray M.J., Townsend J.N., Emberson J., Clark L.E., Macleod A., Marks A., Ali T., Fluck N., Prescott G., Smith D.H., Weinstein J.R., Johnson E.S., Thorp M.L., Wetzel J.F., Blankeship P.J., van Zuijlen A.D., Menon V., Samak B., Beck G., Kronenberg F., Kollerits B., Froissart M., Stengel B., Metzger M., Remuzzi G., Ruggenenti P., Perna A., Heerspink H.J., Brenner B., de Zeeuw D., Rossing P., Parving H.H., Augustine P., Veldhuis H.K., Wang Y., Camarata L., Thomas B., Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79 (12): 1331–40. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.550>.
21. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., Bilo H.J., Chalmers J., Heerspink H.J., Lee B.J., Perkins R.M., Rossing P., Sairenchi T., Tonelli M., Vassalotti J.A., Yamagishi K., Coresh J., de Jong P.E., Wen C.P., Nelson R.G.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380 (9854): 1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6). Epub 2012 Sep 24.
22. Gansevoort R.T., Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 80 (1): 93–104. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.531>.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): 1–266.
24. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., Shantikumar S., Xu G., Oozerally I., Brunskill N.J., Gray L.J. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0192895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895>.
25. Xie X., Atkins E., Lv J., Bennett A., Neal B., Ninomiya T., Woodward M., MacMahon S., Turnbull F., Hillis G.S., Chalmers J., Mant J., Salam A., Rahimi K., Perkovic V., Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387 (10017): 435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).
26. Zoungas S., Arita H., Gerstein H.C., Holman R.R., Woodward M., Reaven P., Hayward R.A., Craven T., Coleman R.L., Chalmers J.; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 (6): 431–437 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3).
27. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C., Johnson D.W., Perkovic V., Hegbrant J., Stripoli G.F. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD007784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007784.pub2>.
28. Upadhyay A., Earley A., Lamont J.L., Haynes S., Wanner C., Balk E.M. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157 (4): 251–262. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-20120810-00005>.
29. Coca S.G., Ismail-Beigi F., Haq N., Krumholz H.M., Parikh C.R. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (10): 761–769. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2230>. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2012; 172 (14): 1095.
30. Alizadeh S., Esmaeili H., Alizadeh M., Daneshzad E., Sharifi L., Radfar H., Radzai M.K. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63 (4): 427–437. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000149>. PMID: 31365625.
31. Lok C.E., Huber T.S., Lee T., Shenoy S., Yevzlin A.S., Abreo K., Allon M., Arif A., Brad C.A., Marc H.G., Janet G., Louise M.M., Cynthia R., Tushar J.V., Rudolph P.V., National K.F. (2020). KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020; 75 (4): 1–164. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>.
32. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998; 351 (9118): 1755–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04311-6).
33. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Rosenthal T., Ruilope L.M. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356 (9227): 366–372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02527-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02527-7).
34. Woodward M., Zhang X., Barzi F., Pan W., Ueshima H., Rodgers A., MacMahon S.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care*. 2003; 26 (2): 360–366. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.360>.
35. Есяян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции. *Нефрология*. 2002; 6 (3): 10–14. Essaian A.M. The tissue renin-angiotensin system of the kidney. A new strategy of renoprotection. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2002; 6 (3): 10–14. [In Russ.] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-3-10-14>.
36. Нанчикеева М.А., Козловская Л.В., Фомин В.В., Рамеев В.В., Буланов М.Н. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрипочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; (5): 84–94. Nanchikееva M.A., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V., Rameev V.V., Bulanov M.N. Endothelial dysfunction and intrarenal vascular remodeling as the basis for the formation of hypertensive nephropathy. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2009; (5): 84–94 [In Russ.]
37. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Вилевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галвич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамахова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхова Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (8): 7–37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V., Yefremovtseva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V., Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Greenstein Y.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovskaya J.V., Kukharchuk V.V., Martynov A.I.,

- Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaya L.Y., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Khirmanov V.N., Chazova I.E., Shamkhalova M.S., Shilov E.M., Shlyakhto E.V., Shuflov A.M. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephro-protection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (8): 7–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>.
38. Campese V.M., Milra N., Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int*. 2006; 69 (6): 967–73. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000177>.
 39. Мухин А.Н., Фомин В.В. Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек (ренопаренхиматозные артериальные гипертензии). В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; 117–35. Mukhin A.N., Fomin V.V. Arterial'naia gipertoniia pri khronicheskikh zabolevaniiax почек (renoparenkhimatoznye arterial'nye gipertoniij). В кн.: Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. Pod red. E.I. Chazova, I.E. Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; 117–35. (In Russ.)
 40. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Ишина Т.И., Брагина Г.И., Васильева Л.В. Непфропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (12): 107–118. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ishina T.I., Bragina L.V., Vasilyeva L.V. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (12): 107–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12->
 41. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Амирбегшвили И.М. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (1): 83–91. Kobalava J.D., Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Soloveva A.E., Amirbegishvili I.M. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (1): 83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.202996/1819-6446-2014-10-1-83-91>.
 42. Textor S.C., Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (11): 1159–69. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.174>.
 43. Panoulas V.F., Suleman S., Konstantinou K., Bratsas A., Elliott S.J., Dawson D., Frankel A.H., Nihoyannopoulos P. Early detection of subclinical left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16 (5): 539–48. <https://doi.org/10.1093/ehjci/eu229>.
 44. Krishnasamy R., Isbel N.M., Hawley C.M., Pascoe E.M., Burrage M., Leano R., Haluska B.A., Marwick T.H., Stanton T. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127044>.
 45. Рабочая группа ВНОК. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): Прил 3. Working group VNOK. Kidney function and cardiovascular risk prediction. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2008; 7 (6): App 3 (In Russ.)
 46. Culeton B.F., Larson M.G., Wilson P.W., Evans J.C., Parfrey P.S., Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999; 56 (6): 2214–2219. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00773.x>.
 47. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., Daliento L., Davenport A., Haapio M., Hillege H., House A.A., Katz N., Maisel A., Mankad S., Zanco P., Mebazaa A., Palazzuoli A., Ronco F., Shaw A., Sheinfeld G., Soni S., Vescovo G., Zamperetti N., Ponikowski P. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31 (6): 703–11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>.
 48. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T., Stevens L.A., Wang C., Collins A.J., Chen S.C., Norris K.C., McFarlane S.I., Johnson B., Shlipak M.G., Obialo C.I., Brown W.W., Vasalotti J.A., Whaley-Connell A.T., Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk 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 (4 Suppl 2): 38–45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.017>.
 49. Thomas G., Sehgal A.R., Kashyap S.R., Srinivas T.R., Kirwan J.P., Navaneethan S.D. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (10): 2364–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.02180311>.
 50. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017; 148 pp.
 51. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у взрослых» (утв. Минздравом России). 2019. Clinical guidelines 'Type 1 diabetes mellitus in adults' (approved by the Ministry of Health of Russia). 2019 (In Russ.) https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh.pdf Date accessed: 08.03.2021.
 52. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–112. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016; 19 (2): 104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
 53. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W., Chiang J.L., de Boer I.H., Goldstein-Fuchs J., Hirsch I.B., Kalantar-Zadeh K., Narva A.S., Navaneethan S.D., Neumiller J.J., Patel U.D., Ratner R.E., Whaley-Connell A.T., Mollitt M.E. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014; 37 (10): 2864–83. <https://doi.org/10.2337/dcl4-1296>.
 54. Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G., Hsu C.Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003; 289 (24): 3273–7. <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3273>.
 55. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352 (9131): 854–865.
 56. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompont S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (24): 2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
 57. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (4): 4–9. Oganov R.G., Drapkina O.M. Polymorbidity: specifics of co-development and concom-
- itance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15 (4): 4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>.
 58. Stevens P.E., Lamb E.J., Levin A. Integrating guidelines. CKD, multimorbidity, and older adults. *Am J Kidney Dis*. 2015 Mar; 65 (3): 494–501. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.024>.
 59. Calderín-Larrañaga A., Poblador-Plou B., González-Rubio F., Gimeno-Felipe L.A., Abad-Díez J.M., Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012; 62 (605): 821–826. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X659295>. PMID: 23211262. PMCID: PMC3505415.
 60. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
 61. Corsonello A., Fabbietti P., Formiga F., Moreno-Gonzalez R., Tap L., Mattace-Raso F., Roller-Wimberger S., Wimsberger G., Årlöv J., Carlsson A.C., Weingart C., Freiberger E., Kostka T., Guligowska A., Gil P., Martinez S.L., Melder L., Yehoshua I., Lattanzio F.; SCOPE investigators. Chronic kidney disease in the context of multimorbidity patterns: the role of physical performance. The screening for CKD among older people across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (Suppl 1): 350. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01696-4>.
 62. Hirst J.A., Orddóñez Mena J.M., O'Callaghan C.A., Ogburn E., Taylor C.J., Yang Y., Hobbs F.D.R. Prevalence and factors associated with multimorbidity among primary care patients with decreased renal function. *PLoS One*. 2021; 16 (1): e0245131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245131>.
 63. Fraser S.D., Roderick P.J., May C.R., McIntyre N., McIntyre C., Fluck R.J., Shalloway A., Taal M.W. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 193. DOI: 10.1186/s12882-015-0189-z.
 64. Nitsch D., Grams M., Sang Y., Black C., Cirillo M., Djurdjev O., Iseki K., Jassal S.K., Kimm H., Kronenberg F., Oien C.M., Levey A.S., Levin A., Woodward M., Hemmelgarn B.R.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 29; 346: 324. <https://doi.org/10.1136/bmj.f324>.
 65. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякото Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галстян А.С., Газер М.Г., Гринев А.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернова Ю.В., Звартау Н.Е., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ошечкова Е.В., Ратова Л.Г., Сатицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galystyan A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Kozilova N.A., Kosmacheva E.D., Kolovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebridze D.V., Nedoshvin A.O., Ostroumova O.D., Oshepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 66. Клинические рекомендации. 2018 EOK/EOAG. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией Clinical guidelines. 2018 EOK/EOAG. Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension (In Russ.) <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hypertesc.pdf> Date accessed: 08.02.2021.
 67. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azzi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
 68. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A.S.; 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 (4): 244–252. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006>.
 69. Sim J.J., Shi J., Kovcsy C.P., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J. 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 (6): 588–597. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.065>.
 70. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007; 369 (9568): 1208–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60242-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60242-6).
 71. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148 (1): 30–48. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190>.
 72. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr, Januszewicz A., Katayama S., Menne J., Mirman A., Rabelinck T.J., Ritz E., Ruilope L.M., Rump L.C., Viberti G.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364 (10): 907–917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007994>.
 73. Ruggenenti P., Fassio A., Ilieva A., Iliev I.P., Chiruchiu C., Rubis N., Gherardi G., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Cravedi P., Bossi A., Trevisan R., Mollerlini N., Remuzzi G.; BENELECT-B Study Investigators. Effects of verapamil added-on to ramipril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENELECT-B randomized trial. *J Hypertens*. 2011; 29 (2): 207–216. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e31823ca069bd>.
 74. Lv J., Ehteshami P., Sarnak M.J., Tighiouart H., Jun M., Ninomiya T., Foote C., Rodgers A., Zhang H., Wang H., Strippoli G.F., Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013; 185 (11): 949–957. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121468>.
 75. Tsai W.C., Wu H.Y., Peng Y.S., Yang J.Y., Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P., Ko M.J., Pai M.F., Tu Y.K., Hung K.Y., Chien K.L. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (6): 792–799. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0197>. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017 Nov 1; 177 (11): 1703. PMID: 28288249; PMCID: PMC5818822.
 76. Ku E., Sarnak M.J., Toto R., McCulloch C.E., Lin F., Smogorzewski M., Hsu C.Y. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (16): e012749. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012749>.
 77. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Bellin L.J., Brown M.A., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Marley J.E., Morgan T.O., West M.J.; Second Australian National

- Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting – enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348 (7): 583–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021716>.
78. Терешченко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. *Справочник поликлинического врача.* 2008; (2): 43–47.
Tereshchenko SN, Zhiron IV The place of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiorenal syndrome. *Outpatient Doctor's Handbook.* 2008; (2): 43–47. (In Russ.)
79. Guthrie R. Fosinopril: an overview. *Am J Cardiol.* 1993; 72 (20): 22H–24H. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)91051-i](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91051-i).
80. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122 (3): 290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>. PMID: 19272490.
81. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. В кн.: Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М, ЗАО Информатик, 1999; 80 с.
Sidorenko B.A., Preobrazhensky D.V. In the book: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. M, JSC Informatik, 1999; 80 pp. (In Russ.)
82. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancía G., Palmer C.R., Rosenthal T., Ruilope L.M. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2000; 35 (5): 1038–1042. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.5.1038>.
83. Berdah J., Guest M., Salvador M. Etude de l'efficacité et de la tolérance du fosinopril en médecine pratique chez 19 435 hypertendus (étude flight) [Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study)]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 199; 47 (3): 169–175.
84. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens.* 1997; 10 (10 Pt 2): 255–261 [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00332-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00332-4).
85. Koch J., Greminger P., Simeon-Dubach D. Therapie der Altershypertonie: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) [Therapy of hypertension in the elderly: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS)]. *Praxis (Bern 1994).* 1997; 86 (45): 1779–1784.
86. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strallo G., Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21 (4): 597–603. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.597>.
87. Fogari R., Prefi P., Zoppi A., Rinaldi A., Corradi L., Pasotti C., Poletti L., Marasi G., Derosa G., Mugellini A., Vogliani C., Lazzari P. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2002; 15 (12): 1042–1049. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03017-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03017-0).
88. Erhardt L., MacLean A., Ilgenfritz J., Gelpelner K., Blumenthal M. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group.* *Eur Heart J.* 1995; 16 (12): 1892–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060844>.
89. Остроумова О.Д., Аляудинова И.А., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (1): 38–43.
Ostroumova O.D., Alyaudinova I.A., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (1): 38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.1.200046>.
90. Смирнов А.А., Надеева О.И., Уваров А.В., Ужegov К.С. Применение фозиноприла при лечении рефрактерной стенокардии у лиц пожилого возраста. *Клиническая медицина.* 1999; (10): 35–38.
Smirnov A.A., Nadeeva O.I., Uvarov A.V., Uzhegov K.S. The use of fosinopril in the treatment of refractory angina pectoris in the elderly. *Clinical medicine.* 1999; (10): 35–38. (In Russ.)
91. Borghi C., Marino P., Zardini P., Magnani B., Collatina S., Ambrosioni E. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens.* 1997; 10 (10 Pt 2): 247S–254S. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00331-2](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00331-2).
92. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A., Nouriel H., Paz R., Sclarovsky S., O'Grady P., Yee K.F., Liao W.C., Mangold B. Comparison of the pharmacokinetics of fosinopril with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49 (1): 23–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00103.x>. PMID: 10606834; PMCID: PMC2014892.
93. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P., Aranda P., Segura J., Diez J.; Investigators of the ESPERAL Study. Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en pacientes no diabéticos. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001; 19 (10): 1871–1876. <https://doi.org/10.1097/00004872-200110000-00023>.
94. Alexopoulou L., Half A.C., Medzhitov R., Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature.* 2001; 413 (6857): 732–738. <https://doi.org/10.1038/35099560>. PMID: 11607032.
95. Tang T.F., Zhou Q.L., Zhu L.L., Tang R., Ao X. [Effects of fosinopril and losartan on the expression of Toll-like receptor 4 in renal tubular epithelia cells.] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008; 33 (10): 958–65. Chinese.
96. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L., van Boven A.J., Janssen W.M., Voors A.A., de Zeeuw D., de Jong P.E., van Velthuisen D.J., van Gilst W.H.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004; 110 (18): 2809–2816. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A>.
97. Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS): a protocol for non-invasive evaluation of carotid atherosclerosis in hypercholesterolaemic hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11 (5): 314–315.
98. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *Рус. мед. журн.* 2001; (10): 396–401.
Karpov Yu. A. Fosinopril pri lechenii arterial'noi gipertonii (FLAG): Rossiiskaia programma otsenki prakticheskoi dostizhivosti tselyevykh urovnev arterial'nogo davleniia. *Rus. med. zhurn.* 2001; (10): 396–401 (In Russ.)
99. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium medicum.* 2002; (11): 596–598.
Chazova I.E. The first results of the FAGOT study (pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of patients with complicated arterial hypertension). *Consilium medicum.* 2002; (11): 596–598 (In Russ.)
100. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность.* 2002; (1): 38–9.
Mareev V. Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of patients with heart failure (FASON). *Heart failure.* 2002; (1): 38–9 (In Russ.)
101. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата. *Русский медицинский журнал.* 2001; (10): 396–400.
Karpov Yu. A. Treatment of arterial hypertension: the choice of the first drug. *Russian medical journal.* 2001; (10): 396–400. (In Russ.)
102. Martín L.C., Velasco-Cornejo I.F., Franco R.J. Tratamiento da hipertensão arterial leve e moderada com fosinopril. Comparação de efeitos adversos com outros anti-hipertensivos. [Treatment of mild and moderate hypertension with fosinopril. Comparison of adverse effects with other antihypertensive agents] *Arq Bras Cardiol.* 1994; 62 (5): 369–74.
103. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Практическая медицина.* 2004; (6): 4–7.
Karpov Yu.A., Mareev V. Yu., Chazova I.E. Russian programs for evaluating the effectiveness of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure Project TRI F (FLAG, FASON, FAGOT). *Practical medicine.* 2004; (6): 4–7. (In Russ.)

Статья поступила / Received 25.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 04.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Сведения об авторах

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н, доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н, проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Батюкина Светлана Владимировна, аспирант 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Шаталова Наталья Андреевна, врач-терапевт, 3 инфекционное отделение². E-mail: natalia.sh2018@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Долдо Николай Михайлович, к.м.н., зав. терапевтическим отделением, врач-кардиолог³. E-mail: kolj.spb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>

Романовский Ростислав Русланович, ординатор 2-го года по специальности «терапия»⁴. E-mail: rostislavxd45@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

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

²ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», г. Звенигород, Московская область

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“), Москва

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Эбзеева Елизавета Юрьевна. E-mail: veta-veta67@mail.ru

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Шаталова Н.А., Долдо Н.М., Романовский Р.Р. Возможности фозиноприла при лечении больных с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. *Медицинский алфавит.* 2021; (1): 17–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-17-25>

About authors

Ebzeeva Elizaveta Yu.¹ E-mail: veta-veta67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Ostroumova Olga D.¹ E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Batyukina Svetlana V.¹ E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Shatalova Natalia A.² E-mail: natalia.sh2018@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Doldo Nikolay M.³ E-mail: kolj.spb@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>

Romanovsky Rostislav R.⁴ E-mail: rostislavxd45@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Moscow region, Russia

³Central Clinical Hospital "Russian Railways – Medicine", Moscow, Russia

⁴Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ebzeeva Elizaveta Yu. E-mail: veta-veta67@mail.ru

For citation: Ebzeeva E. Yu., Ostroumova O. D., Batyukina S. V., Shatalova N. A., Doldo N. M., Romanovsky R. R. Possibilities of using fosinopril in treatment of patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2021; (1): 17–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-17-25>

Инсульт и COVID-19

Т. М. Остроумова¹, О. Д. Остроумова², Н. А. Араблинский³, О. В. Головина²

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Частота развития всех острых нарушений мозгового кровообращения при COVID-19 варьирует в пределах 0,2–1,3%, при этом чаще встречается ишемический инсульт (ИИ) – 1,1%, доля геморрагического инсульта составляет около 0,2%. Наличие COVID-19 ассоциировано с увеличением риска ИИ в 3,58 и внутрибольничной смертности – в 5,60 раза. Инфекция COVID-19 увеличивает риск развития разных подтипов инсульта, особенно криптогенного, для которого характерно наиболее тяжелое течение. Патогенез инсульта при COVID-19 сложен и включает ряд патофизиологических механизмов: коагулопатию, тромбоэмболии, васкулиты, прямое нейрональное повреждение. Многие патофизиологические механизмы инсульта COVID-19 еще предстоит идентифицировать, что диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований. Для инсультов у пациентов с COVID-19 часто характерны более тяжелое течение, высокая летальность. Возникновение инсульта при COVID-19 сравнительно нередко встречается в более молодых возрастных группах, у лиц без каких-либо традиционных факторов риска инсульта. Из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19, потенциально снижается эффективность реперфузионной терапии (тромболизис и тромбоэкстракция). Все это диктует необходимость раннего начала мероприятий по вторичной профилактике и ранней активной реабилитации, одним из звеньев которой является назначение препаратов, обладающих цитопротективными и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах; не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом для воздействия на максимально возможное количество многообразных патофизиологических механизмов развития инсульта у пациентов с COVID-19. Цитиколин представляется перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, поскольку его эффективность в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия, кроме того, препарат имеет большую доказательную базу именно при лечении инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, инсульт, цитиколин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stroke and COVID-19

T. M. Ostroumova¹, O. D. Ostroumova², N. A. Arablinsky³, O. V. Golovina²

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The incidence of all acute cerebrovascular events in COVID-19 patients ranges between 0.2 and 1.3%, while ischemic stroke (IS) is more common – 1.1%, the proportion of hemorrhagic stroke is about 0.2%. The presence of COVID-19 is associated with 3.58 times increased risk of IS and 5.60 times risk of in-hospital mortality. COVID-19 infection increases the risk of different subtypes of IS, especially cryptogenic stroke, which is characterized by the most severe course. The pathogenesis of stroke in COVID-19 is complex and includes a number of pathophysiological mechanisms: coagulopathy, thromboembolism, vasculitis, direct neuronal damage. The main pathophysiological mechanisms in COVID-19 stroke are yet to be established and need further investigation. Strokes in patients with COVID-19 are often characterized by a more severe course and high mortality. The stroke onset in COVID-19 patients is relatively common in younger age groups and in people without any traditional stroke risk factors. Due to the coagulopathy in COVID-19, the effectiveness of reperfusion therapy (thrombolysis and thromboextraction) is potentially reduced. Thus, early initiation of secondary prevention and active rehabilitation, which includes the drugs with cytoprotective and neuroprotective properties, are needed. When choosing a specific neuroprotective drug, special attention should be paid to the drug's evidence base confirming its efficacy and safety, especially in stroke, it is equally important that the drug has a multimodal mechanism of action to affect the maximum possible diverse pathophysiological mechanisms of stroke development in patients with COVID-19. Citicoline appears to be a promising drug for stroke patients with COVID-19, since its effectiveness in acute ischemia is due to several mechanisms of action, in addition, the drug has a large evidence base in the treatment of stroke.

KEY WORDS: COVID-19, stroke, citicoline.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

К моменту написания данного обзора пандемия нового вируса SARS-CoV-2 2019 года (COVID-19), по данным Всемирной организации здравоохранения, затронула более 103 млн человек в мире [1]. В нашей стране насчитывается более 3,8 млн подтвержденных случаев, из которых более 74 тыс. закончились летальным исходом [1]. Около 36% пациентов с COVID-19 имеют неврологические осложнения, включающие гипо- и аносию, синдром Гийена-Барре, острую некротизирующую энцефалопатию и инсульт [2, 3].

В метаанализе 18 когортных исследований [4] (67845 участников с COVID-19) частота развития всех острых нарушений мозгового кровообращения варьировала в пределах 0,2–1,3%. При этом чаще всего встречался ишемический инсульт (ИИ) – 1,1%, а доля геморрагического инсульта и тромбоза венозного синуса составляла 0,200 и 0,003% соответственно. Наличие COVID-19 было ассоциировано с увеличением риска ИИ в 3,58 раза (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,43–8,92), а также внутрибольничной смертности (отношение шансов [ОШ] = 5,60; 95% ДИ: 3,19–9,80).

Факторы риска и особенности инсульта у пациентов с COVID-19

К факторам риска как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния, при COVID-19 можно отнести возраст, тяжелое течение COVID-19, также потенциально увеличивают риск всех типов инсульта сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [4–6].

Связь риска инсульта при COVID-19 с отдельными сопутствующими заболеваниями у полиморбидных больных еще только предстоит установить, поскольку имеющихся данных недостаточно и они противоречивы. Так, в одном из метаанализов [5] (61 статья – 33 когортных исследования, четыре исследования по типу «случай – контроль», 24 серии клинических случаев) у пациентов с COVID-19 и инсультом ($n = 113$) по сравнению с пациентами с COVID-19 без инсульта ($n = 11\,683$) чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ) (ОШ = 7,35; 95% ДИ: 1,94–27,87), сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 5,56; 95% ДИ: 3,34–9,24) и ишемическая болезнь сердца (ОШ = 3,12; 95% ДИ: 1,61–6,02). Однако при сравнении подгрупп пациентов с инсультом и COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19 было выявлено, что пациенты с инсультом и COVID-19, напротив, реже страдали АГ (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,96), были моложе (средняя разница в возрасте – 6,0 года; 95% ДИ: 12,3–1,4), а также реже имели инсульт в анамнезе (ОШ = 0,34; 95% ДИ: 0,18–0,63). При этом статистически значимых различий по частоте сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и статусу курения выявлено не было.

С другой стороны, в вышецитируемом метаанализе [4] у пациентов с инсультом и COVID-19, по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19, чаще встречался лишь сахарный диабет 2-го типа, в то время как частота АГ и ишемической болезни сердца статистически значимо не различалась.

Также имеются данные о развитии инсульта у пациентов с COVID-19 младше 50 лет. Так, при анализе электронной базы данных TriNetX [7] (9358 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте до 50 лет, тяжелое течение COVID-19 – у 33,2%) ИИ развился у 64 участников (0,7%). По сравнению с лицами, у которых не было выявлено ИИ, эти пациенты были статистически значимо старше ($39,3 \pm 9,0$ и $36,7 \pm 8,5$ года соответственно; $p < 0,001$), у них статистически значимо чаще имелись в наличии сердечно-сосудистые заболевания и другие факторы риска ИИ: АГ (61,0 vs 11,7% соответственно); сахарный диабет (32,8 vs 6,5%); хроническая сердечная недостаточность (15,6 vs 1,5%); хроническая обструктивная болезнь легких (15,6 vs 1,0%); инсульт в анамнезе (28,1 vs 0,5%); почечная недостаточность (15,6 vs 2,0%), ожирение (46,9 vs 17,4%); $p < 0,001$ во всех случаях. Также среди пациентов с COVID-19 и ИИ было больше курильщиков (34,4 vs 5,9%; $p < 0,001$).

Данные о сроках развития инсульта при COVID-19 сильно варьируют в зависимости от исследования. Однако очевидно, что инсульт может развиваться как до появления респираторных симптомов COVID-19, так и в течение 1–3 недель после их дебюта [4, 5, 8, 9].

Среди всех типов инсульта чаще всего у пациентов с COVID-19 развивается ИИ (около 80% случаев) [4, 5, 9]. Среди подтипов ИИ чаще всего встречается криптогенный

ИИ (около 45,0%) [4, 10], реже встречаются кардиоэмболический (21,9%) и атеротромботический подтипы (10,6%), а наиболее редким является лакунарный инсульт (3,3%) [5]. При этом, по данным анализа регистра Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN) [10], у пациентов с криптогенным инсультом и COVID-19 были выше уровни С-реактивного белка и Д-димера по сравнению с пациентами с другими подтипами ИИ и COVID-19 ($p < 0,05$). Среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием чаще выявляются лобарные гематомы (около 44%) [5].

Наконец, как ИИ, так и внутричерепные кровоизлияния у пациентов с COVID-19, как правило, протекают тяжелее по сравнению с инсультами у пациентов без COVID-19 [5].

Смертность

Профилактика и своевременное лечение пациентов с COVID-19 и инсультом крайне важны в связи с высокой смертностью, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, однако смертность у больных с COVID-19 и инсультом высока и среди более молодых пациентов [7, 8, 10]. В исследовании S. Fridman и соавт. [8] ($n = 160$) было выявлено, что внутрибольничная смертность у пациентов с инсультом и COVID-19 младше 50 лет на 67% ниже по сравнению с пациентами старше 70 лет (ОШ = 0,33; 95% ДИ: 0,12–0,94; $p = 0,039$). При этом внутрибольничная смертность у пациентов старше 70 лет, имеющих большее число коморбидных заболеваний и тяжелое течение COVID-19, достигала 58,6%. В другой работе [7] пациенты младше 50 лет с инсультом и COVID-19 имели меньшую выживаемость по сравнению с пациентами без инсульта той же возрастной группы ($p < 0,001$). Также имеются данные, что криптогенный подтип ИИ был ассоциирован с пятикратным увеличением риска внутрибольничной смертности (ОШ = 5,16; 95% ДИ: 1,41–18,87; $p = 0,01$) [10].

Патофизиологические механизмы развития инсульта при COVID-19

Патогенез инсульта при COVID-19, наиболее вероятно, является мультифакторным и включает в себя как наличие хорошо известных факторов риска инсульта (например, АГ), так и изменения, вызванные самим вирусом.

Одним из основных механизмов развития инсульта при COVID-19 является коронавирус-индуцированная коагулопатия. У 20–50% пациентов в первые недели заболевания отмечаются повышенные уровни D-димера примерно в два раза, увеличение протромбинового времени (на 1–3 с) и, на поздних стадиях, снижение уровня фибриногена [11], в том числе и у пациентов с ИИ [12, 13]. Так, в ретроспективном когортном исследовании S. Yaghi и соавт. [13] (3556 госпитализированных пациентов с COVID-19, ИИ у 32 [0,9%] человек) у пациентов с ИИ и COVID-19 уровень D-димера был выше по сравнению с пациентами с COVID-19, но без инсульта. Авторы предположили, что именно гиперкоагуляция является причиной столь большой частоты ИИ у пациентов с COVID-19. Кроме того, имеются публикации серий клинических случаев тромбоза общей сонной артерии, которые привели к развитию ИИ [14–16], причем как у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15], так и у пациентов с легким течением данного заболевания [16].

Также при COVID-19 была выявлена ассоциация между уровнем антифосфолипидных антител и тромботическими осложнениями [17], однако их связь с развитием инсульта на настоящий момент не до конца ясна. Так, в ранней публикации серии клинических случаев из Уханя (КНР) [18] у трех пациентов, находившихся в отделении реанимации в крайне тяжелом состоянии, развились множественные билатеральные ИИ, а также были выявлены антитела к β_2 -гликопротеину-1 и антикардиолипидные антитела, при этом волчаночный антикоагулянт не был обнаружен ни у одного пациента. В другой серии клинических случаев [19] у 6 из 8 пациентов с ИИ и COVID-19 были выявлены антикардиолипидные антитела, в то время как антитела к β_2 -гликопротеину-1 и волчаночный антикоагулянт были отрицательны.

Внутричерепные кровоизлияния при COVID-19 могут развиваться как вследствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который часто развивается на поздних стадиях заболевания [17], так и как нежелательная реакция на проводимую антикоагулянтную терапию [20]. Так, в ретроспективном когортном исследовании [20] было обнаружено, что у 89,5% пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и COVID-19 ($n = 19$) была начата эмпирическая антикоагулянтная терапия по сравнению с 4,2% в группе пациентов с внутричерепным кровоизлиянием без COVID-19 ($n = 24$; $p \leq 0,001$) и 10,0% в группе пациентов с внутричерепным кровоизлиянием, которым не проводился анализ на COVID-19, поскольку они были госпитализированы до начала массового тестирования ($n = 20$; $p \leq 0,001$).

Причиной кардиоэмболических ИИ при COVID-19 могут быть имевшиеся ранее заболевания сердца (например, фибрилляция предсердий), лимфоцитарный миокардит, вызванный SARS-CoV-2 [21], или ухудшение насосной функции сердца при критических состояниях.

Кроме того, за счет способности связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа SARS-CoV-2 может вызывать развитие эндотелиальной дисфункции и эндотелиита [22], приводя, таким образом, к нарушениям микроциркуляции в разных сосудистых бассейнах и развитию инсульта. Помимо непосредственного влияния вируса на эндотелий сосудистой стенки, васкулит при COVID-19 может быть ассоциирован с развитием воспаления вследствие цитокинового шторма [23].

Тактика ведения

Данных о тактике ведения пациентов с COVID-19 и инсультом весьма мало, и они требуют дальнейшего изучения. Наиболее целесообразным представляется следование стандартным протоколам по лечению как ИИ, так и внутричерепного кровоизлияния, с соблюдением всех необходимых противоэпидемических мероприятий. Обязательной также является оценка состояния печени и почек из-за потенциально повышенного риска контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с инсультом и COVID-19 [9]. Основой терапии ИИ является реперфузионная терапия – тромболизис и тромбэкстракция, однако, согласно рекомендациям Всемирной организации по борьбе с инсультом, следует ожидать снижения их эффективности из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19.

Дезагрегантная терапия у пациентов с ИИ после тромболизиса или тромбэкстракции потенциально может не назначаться в течение 24 часов, пока не удастся более точно оценить риски, а у пациентов, которым тромболизис или тромбэкстракция не выполнялись, может быть назначена в соответствии с текущими рекомендациями [9]. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, схемы дозирования антикоагулянтов, в том числе их дозы, при кардиоэмболическом ИИ и COVID-19, а также тактика ведения пациентов с геморрагическим инсультом на фоне COVID-19 находятся на стадии изучения.

Из-за высокой смертности для пациентов, перенесших COVID-19 и инсульт, крайне важно проведение комплексной вторичной профилактики. Кроме того, поскольку течение как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния у пациентов с COVID-19 обычно более тяжелое, им необходима ранняя активная реабилитация для улучшения качества жизни. Одним из способов реабилитации пациентов после перенесенного инсульта являются препараты, которые обладают цитопротективными и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах; не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом действия, поскольку, как уже было сказано выше, патогенез инсульта у пациентов с COVID-19 состоит из множества патофизиологических механизмов, взаимно усугубляющих друг друга.

Наиболее перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, представляется цитиколин. Эффективность цитиколина в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия. Так, цитиколин обладает мембраностабилизирующим эффектом за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, что в свою очередь приводит к уменьшению высвобождения жирных кислот и свободных радикалов [24]. Подобное действие цитиколина способно улучшить нейрональную пластичность и потенциально ускорить двигательную реабилитацию после перенесенного инсульта [24]. Кроме того, цитиколин оказывает влияние и на другие звенья ишемического каскада. Так, в экспериментальных исследованиях цитиколин влиял на холинергическую систему, увеличивал содержание норадреналина и дофамина, а также был способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз нейронов [25].

За прошедшие годы было проведено множество рандомизированных клинических исследований, которые показали эффективность цитиколина в остром и подостром периодах ИИ [26]. Так, в анализе четырех рандомизированных клинических исследований [26] (1372 пациента с ИИ: 789 получали цитиколин, 583 – плацебо) через 12 недель 25,2% пациентов в группе цитиколина полностью восстановились по сравнению только с 20,2% в группе плацебо (ОШ = 1,33; 95% ДИ: 1,10–1,62; $p = 0,0034$). При этом наилучший прогноз был в группе пациентов, получавших цитиколин в дозе 2000 мг в сутки (ОШ = 1,38; 95% ДИ: 1,10–1,72; $p = 0,0043$). В исследовании А. Mehta и соавт. [27] в группе цитиколина отмечалось статистически значимое уменьшение среднего

балла по шкале инсульта Национального института здоровья NIHSS (National Institute's of Health Stroke Scale): на базовом визите средний балл составлял $14,00 \pm 4,34$, через 11 дней – $8,90$, а через 90 дней – $3,53$ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Похожие результаты были получены в крупном корейском исследовании [28] (4191 пациент с ИИ: 3736 участников получали цитиколин в течение первых суток после инсульта, 455 – позднее первых 24 часов после инсульта). В постмаркетинговом анализе [29] также было показано, что на фоне применения цитиколина снижается риск смертности через 30 и 90 дней после перенесенного инсульта ($p < 0,050$ и $p = 0,047$ соответственно), а также снижался риск развития инфекционных осложнений и сепсиса ($p = 0,001$). Наконец, в работе J. Alvarez-Sabín и соавт. [30] у пациентов, перенесших ИИ, отмечалось статистически значимо лучшее качество жизни в группе цитиколина по сравнению с группой контроля ($p = 0,041$). При этом независимым предиктором ухудшения качества жизни являлось отсутствие лечения цитиколином (ОШ = 2,321; 95% ДИ: 1,057–5,100; $p = 0,036$).

Отечественным препаратом цитиколина является Нооцил® (ООО «Озон», Россия). Нооцил выпускается в виде раствора для приема внутрь во флаконах по 10 мл (1000 мг цитиколина в одном флаконе). Препарат принимают во время еды или между приемами пищи. При ИИ рекомендованным режимом дозирования является 1000 мг (один флакон) каждые 12 часов в течение не менее 6 недель. В восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсультов дозировка Нооцила составляет 500–2000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести симптомов.

Заключение

В настоящее время установлено, что инфекция COVID-19 увеличивает риск развития разных подтипов инсульта, особенно криптогенного, для которого характерно наиболее тяжелое течение. Это подчеркивает важность профилактики и своевременного лечения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19, а также своевременного обследования больных COVID-19 для выявления факторов риска инсульта и (или) ранней диагностики любых неврологических расстройств.

Патогенез инсульта при COVID-19 сложен, он включает множество патофизиологических механизмов: коагулопатию, тромбоэмболии, васкулиты, прямое нейрональное повреждение. В настоящее время исследования продолжают, они в том числе направлены на выявление других патогенетических механизмов инсульта при инфекции SARS-CoV-2, которые еще предстоит идентифицировать.

Для инсультов у пациентов с COVID-19 часто характерны более тяжелое течение, высокая летальность. Кроме того, к сожалению, возникновение инсульта при COVID-19 сравнительно нередко встречается в более молодых возрастных группах, у лиц без каких-либо традиционных факторов риска инсульта. К сожалению, из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19, потенциально снижается эффективность реперфузионной терапии (тромболизис и тромбоэкстракция). Все это диктует необходимость раннего начала мероприятий по вторичной профилактике и ранней активной реабилитации.

Одним из способов реабилитации пациентов после перенесенного инсульта является назначение препаратов, обладающих цито- и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах, не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом действия для воздействия на максимально возможное количество многообразных патофизиологических механизмов развития инсульта у пациентов с COVID-19.

Наиболее перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, представляется цитиколин. Во-первых, его эффективность в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия, а во-вторых, препарат имеет огромную доказательную базу, что позволяет говорить о его высокой эффективности и безопасности именно при лечении инсульта.

Список литературы / References

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed February 5, 2021. <https://covid19.who.int>
2. Гусев Е.И., Мартьянов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6): 7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>.
Gusev E.I., Martynov M. Yu., Boyko A.N., et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120 (6): 7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617> (In Russ.)
3. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77 (6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
4. Katsanos A.H., Palaioodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. Ann Neurol. 2021; 89 (2): 380–388. <https://doi.org/10.1002/ana.25967>.
5. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021; 16 (2): 137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>.
6. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Annie F., Bates M.C., Nanjundappa A. et al. Prevalence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Among Patients ≤ 50 Years of Age with Laboratory Confirmed COVID-19 Infection. Am J Cardiol. 2020; 130: 169–170. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.010>.
8. Friedman S., Bres Bullrich M., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Neurology. 2020; 95 (24): e3373–e3385. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010851>.
9. Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. International Journal of Stroke. 2020; 15 (5): 540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
10. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. BMC Neurol. 2021; 21 (1): 43. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>.
11. Lee S.G., Fralick M., Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. CMAJ. 2020; 192 (21): E583. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200685>.
12. Beyroufi R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91 (8): 889–891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
13. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020; 51 (7): 2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
14. Mohamad A.Y., Griffith B., Rehman M. et al. Intraluminal Carotid Artery Thrombus in COVID-19: Another Danger of Cytokine Storm? AJNR Am J Neuroradiol. 2020; 41 (9): 1677–1682. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6674>.
15. Viguier A., Delamarre L., Duplantier J. et al. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. J Neuroradiol. 2020; 47 (5): 393–394. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.04.003>.
16. Fara M.G., Stein L.K., Skliut M. et al. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. J Thromb Haemost. 2020; 18 (8): 2031–2033. <https://doi.org/10.1111/jth.14938>.
17. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>. [Galstyan G. M. Coagulopathy in COVID-19. PULMONOLOGIYA. 2020; 30 (5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>. (In Russ.)]
18. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382 (17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
19. Rothstein A., Oldridge O., Schwennesen H. et al. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. Stroke. 2020; 51 (9): e219–e222. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030995>.
20. Kvermland A., Kumar A., Yaghi S. et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. Neurocrit Care. 2020; 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0>.

21. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и соавт. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020; 60 (7): 4–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>.
Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Blagova O.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologia*. 2020; 60 (7): 4–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>. (In Russ.)
22. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
23. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020; 49 (4): 451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
24. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-chole improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007; 26 (1): 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.12.005>.
25. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem*. 2012; 123 (2): 217–25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>.
26. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002; 33 (12): 2850–2857. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000038691.03334.71>.
27. Mehta A., Mahale R., Buddaraju K. et al. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 10 (4): 576–581. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700790>.
28. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009; 31 (3): 171–176. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.3.1364241>.
29. Leon-Jimenez C., Chiquete E., Cantu C. et al. Citicoline for acute ischemic stroke in Mexican hospitals: a retrospective postmarketing analysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010; 32 (5): 325–330. <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.5.1465004>.
30. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O. et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>.

Статья поступила / Received 25.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.02.2021
Принята в печать / Accepted 02.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Татьяна Максимова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹. E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса лечебного факультета³. E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Головина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии². E-mail: olenka_golovina@list.ru

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Ostroumova Tatiana M.¹ E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Ostroumova Olga D.² E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Arablinsky Nikita A.³ E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Golovina Olga V.² E-mail: olenka_golovina@list.ru

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga D. Ostroumova. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Араблинский Н.А., Головина О.В. Инсулт и COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-26-30>

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Arablinsky N.A., Golovina O.V. Stroke and COVID-19. *Medical alphabet*. 2021; (1): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-26-30>



Мероприятия ассоциации «Качественные медицинские технологии»

Уважаемые коллеги!

Ассоциация «Качественные медицинские технологии» приглашает вас принять участие в цикле интерактивных онлайн-школ «Кардиоонкология» и «Кардиопульмонология» для кардиологов, пульмонологов, онкологов, терапевтов, клинических фармакологов, врачей общей практики и лечебного дела.

Научный руководитель мероприятий – О.Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва).

Школа «**Кардиоонкология**» осветит вопросы противоопухолевой терапии и токсичности, а также подбора адекватной кардиопротективной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и сердечно-сосудистой патологией. С докладами выступят: д.м.н., проф. Ю.А. Васюк; д.м.н., проф. О.Д. Остроумова; д.м.н., проф. Е.А. Никитин и др. Мероприятие пройдет 29 апреля 2021 года на интернет-портале ассоциации aqmt.ru.

Школа «**Кардиопульмонология**» затронет вопросы диагностики и лечения заболеваний бронхолегочной системы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, подбора рациональной фармакотерапии у коморбидных пациентов. Отдельно будут рассмотрены особенности

терапии инфекции COVID-19. С докладами выступят: д.м.н., проф., член-корр. РАН С.Н. Авдеев; д.м.н., проф. О.Д. Остроумова; д.м.н., проф. А.И. Синопальников и др. Мероприятие пройдет на интернет-портале ассоциации aqmt.ru. Дата уточняется.

Интерактивный формат школы подразумевает возможность проведения опросов аудитории в режиме реального времени с обсуждением ответов в прямом эфире, а также общения участников в чате между собой и отдельный чат для вопросов к лекторам. Записи мероприятий будут выложены на сайте ассоциации.

Планируется участие не менее 500 врачей из России и зарубежья.



Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19

О. Д. Остроумова¹, А. П. Переверзев¹, Е. Е. Павлеева², Р. Р. Романовский³

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) – достаточно частое осложнение фармакотерапии на которое приходится около половины (40–50%) случаев острого повреждения печени. Холестатический вариант ЛИПП характеризуется повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношением аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 при хроническом течении. Частой причиной его развития являются лекарственные средства (ЛС) для лечения инфекционных заболеваний, такие как бета-лактамы, аминогликозиды, амфениколы, линкозамиды, макролиды, фторхинолоны, препараты для лечения туберкулеза и др. Особенную актуальность данная проблема приобрела в период пандемии COVID-19. Широкое применение азитромицина, гидроксихлорохина, интерферонов, лопинавира, а также других ЛС для лечения COVID-19 также способствовало увеличению случаев ЛИПП в том числе с холестазом. В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями в случае подозрения на лекарственный генез поражения печени необходимо в первую очередь прекратить прием подозреваемого препарата и, при необходимости, назначить гепатопротекторы, например, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛИПП с холестазом, в том числе вызванных приемом антибактериальных ЛС, подтверждены результатами ряда рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Среди всех препаратов УДХК выделяется Урсосан[®], поскольку его эффективность подтверждена в ряде исследований, в том числе в исследованиях в условиях реальной клинической практикой. Данный препарат возможно применять длительно (в том числе несколько месяцев), что актуально для пациентов, вынужденных получать долгосрочную или пожизненную терапию ЛС с потенциальным гепатотоксическим действием (например, препараты для лечения туберкулеза, противоревматические средства и т.д.) При холестатических заболеваниях печени средняя суточная доза Урсосана[®] составляет 12–15 мг/кг, при необходимости – 20 мг/кг (при массе тела пациента 75–100 кг дозировка будет равна двум таблеткам Урсосана Форте[®] по 500 мг).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные поражения печени, лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом, фармакотерапия, антибактериальные лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции, COVID-19, урсодезоксихолевая кислота.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era

O. D. Ostroumova¹, A. P. Pereverzev¹, E. E. Pavleeva², R. R. Romanovsky³

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Drug-induced liver injury (DILI) is a fairly frequent adverse drug reaction, which accounts for about half (40–50%) of cases of acute liver damage. The cholestatic variant of DILI is characterized by an increase in the activity of alkaline phosphatase (ALP) above the two upper limits of the norm (ULN) or the ratio of alanine aminotransferase (ALT) / ALP ≤ 2 in chronic course. A common cause of the cholestatic variant of DILI is a use of drugs for the treatment of infectious diseases, such as beta-lactam antibiotics, Aminoglycosides, Amphenicol, Lincosamides, macrolides, fluoroquinolones, antituberculosis drugs, etc. This problem has acquired particular urgency during the COVID-19 pandemic. The widespread use of azithromycin, hydroxychloroquine, interferons, lopinavir, and other drugs for the treatment of COVID-19 also contributed to an increase in the incidence of DILI. In accordance with clinical guidelines in case of suspicion of a drug-induced liver damage, one should stop use of suspected drug and, if necessary, prescribe hepatoprotectors, for example, ursodeoxycholic acid (UDCA). The effectiveness of the use of UDCA in patients with DILI, including those caused by the intake of antibacterial drugs, has been confirmed by randomized placebo-controlled clinical trials. The effectiveness of UDCA -drug Ursosan[®] has been confirmed in real life clinical practice. This drug can be used for long-term (up to several months), or lifelong treatment with hepatotoxic drugs like antituberculosis and antirheumatic drugs. The daily dose of Ursosan[®] is 12–15 mg/kg, if necessary – 20 mg / kg (with a weight of a patient about 75–100 kg, daily dose will be equal to two tablets of Ursosan Forte[®], 500 mg).

KEY WORDS: drug-induced liver damage, drug-induced liver damage with cholestasis, pharmacotherapy, antibacterial drugs, adverse drug reactions, COVID-19, ursodeoxycholic acid.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Общая распространенность лекарственного поражения печени (ЛИПП) составляет более одного случая на 10 тысяч лекарственных назначений [1], при этом на долю осложнений фармакотерапии приходится около половины (40–50%) случаев острого повреждения печени [2, 3].

Выделяют гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный варианты ЛИПП [6, 7]. Холестатический вариант характеризуется повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношением аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 при хроническом течении.

Кроме того, различают несколько фенотипов ЛИПП [8–10]:

- холестатический, в том числе острый внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией, хронический внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией, холестаза с развитием билиарного склероза, холестаза с исчезновением желчных протоков (20–40% всех случаев ЛИПП);
- смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический (12–20% всех случаев ЛИПП) [8–10, 4, 11, 12].

Как правило, лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) редко приводит к смерти, но характеризуется длительным, иногда хроническим течением [4].

По мнению ряда авторов [4–5], большое количество случаев ЛИПП остаются недиагностированными из-за нередко бессимптомного, латентного течения, неправильной интерпретации симптоматики и (или) данных лабораторных методов исследования, недостаточной настороженности практикующих специалистов здравоохранения в отношении риска развития осложнений лекарственной терапии [4, 5].

С повышенным риском развития ЛИППХ ассоциирован прием многих ЛС, таких как, например, ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований, сахароснижающие препараты, ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и др. [13–17].

Распространенность ЛИПП на фоне приема антибактериальных препаратов варьирует от единичных случаев, ассоциированных с использованием фторхинолонов, таких как цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (риск гепатотоксичности $\leq 0,00007$ назначения) до $\leq 0,02$ для ко-тримоксазола и амоксициллин + клавулановая кислота [18].

Важно, что риски развития антибиотик-ассоциированных ЛИППХ могут увеличиваться при одновременном применении нескольких противомикробных средств одновременно. Например, зарегистрированы лишь отдельные случаи холестатического гепатита на фоне приема этамбутола, однако риски значительно повышаются при комбинированной терапии с изониазидом (6%), рифампицином (30%) и пипразинамидом (50%) [18].

Степень тяжести поражения печени варьирует от бессимптомного повышения «печеночных» трансаминаз до случаев острой печеночной недостаточности в том

числе с летальным исходом. Так, из-за большого числа сообщений о случаях развития серьезных нежелательных реакций (НР) были отозваны с рынка trovafлоксацин, гатифлоксацин, темафлоксацин, телитромицин [18–21].

Антибактериальные средства, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ, патофизиологические механизмы развития ЛИППХ, а также уровень доказанности причинно-следственной связи «лекарственное средство (ЛС)-ЛИППХ» представлены в *таблице*.

Отдельные антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с риском развития лекарственного поражения печени

Амоксициллин + клавулановая кислота. Описано большое количество случаев развития клинически выраженного острого ЛИПП на фоне приема амоксициллина-клавуланата [19, 23, 24]. Считается, что данная комбинация в настоящее время является одной из наиболее частых причин ЛИПП в США и Европе [19,25]. Симптомы (кожный зуд и желтуха) манифестируют обычно в период от нескольких дней до 8 недель (в среднем около 3 недель) после начала терапии и часто возникают после завершения курса антибиотикотерапии [19, 25]. В биохимическом анализе крови определяются характерные для холестатического типа ЛИПП повышение ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы [26, 27]. У детей гепатотоксичность амоксициллина-клавуланата обычно протекает без желтухи, но на фоне выраженной тошноты, рвоты и болей в животе [27, 28]. Поскольку ЛИППХ может проявляться через несколько дней или недель после прекращения терапии амоксициллином + клавулановой кислотой, специалисты практического здравоохранения могут не связать повреждение печени с приемом данного препарата. Образование аутоантител встречается нечасто.

Точный механизм гепатотоксичности амоксициллина-клавуланата неизвестен, но, вероятно, он имеет иммуноаллергическое происхождение [19]. При ЛИППХ на фоне лечения данным препаратом могут возникать аллергические проявления: сыпь, лихорадка, артралгии и эозинофилия. Предполагают также, что повреждение печени ассоциировано с клавуланатом, а не с амоксициллином, поскольку повторное назначение амоксициллина в монотерапии не приводило к рецидиву симптоматики, в то время как повторное назначение его в комбинации с клавуланатом обычно сопровождается более тяжелым повреждением печени, возникающим вскоре после возобновления терапии [19, 29, 30]. Имеются сведения, что и другие ингибиторы бета-лактамазы (тазобактам и сульбактам) могут вызывать подобное поражение печени [19, 31].

ЛИППХ, ассоциированное с приемом амоксициллина-клавуланата, протекает длительно (желтуха может сохраняться от 4 до 24 недель), но редко приводит к тяжелой печеночной недостаточности или смерти, хотя имеется описание случаев летальных исходов на фоне применения данной комбинации у пациентов с имеющимися заболеваниями печени (например, цирроз печени), или в случае многократного повторного введения препарата [19, 32]. Кроме того, сообщалось о редких случаях длительного

Таблица
Антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИППХ [1, 13, 14, 18, 19, 22]

Группа ЛС / препарат	Тип ЛИПП	Предполагаемый (-ые) механизм (-ы) гепатотоксичности	Уровень доказанности
Бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины			
Амоксициллин + клавулановая кислота	Различные клинико-морфологические типы, в том числе холестатический и смешанный	Предположительно, иммуноопосредованные реакции	A
Флуоксациллин	Холестатический тип	Точный механизм не установлен, предположительно, прямое гепатотоксическое действие	B
Оксациллин	Холестатический тип	Точный механизм не установлен, предположительно, прямое гепатотоксическое действие	B
Бета-лактамы антибактериальные препараты: цефалоспорины			
Цефтриаксон	Чаще гепатоцеллюлярный тип, но встречается и холестатический тип	Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	B
Бета-лактамы антибактериальные препараты: карбапенемы			
Меропенем	Редко ассоциируется с ЛИПП; холестатический тип (описание отдельных случаев)	Вероятно, иммуноаллергические реакции	D
Аминогликозиды			
Амикацин	Очень редко вызывает холестатический гепатит (описание клинических случаев)	Предположительно, одно из проявлений генерализованной аллергической реакции по типу гиперчувствительности	E
Гентамицин	Тип ЛИПП обычно смешанный, описано развитие холестатического гепатита	Наиболее вероятно, иммуноаллергические реакции	E
Амфениколы			
Хлорамфеникол	Обычно гепатоцеллюлярный, но редко бывает холестатический	Идиосинкразическая реакция, предположительно, иммуноопосредованная	B
Линкозамиды			
Клиндамицин	Характер повышения печеночных ферментов соответствует обычно гепатоцеллюлярному или смешанному типу ЛИПП, но может быть и холестатический тип	Неизвестен	B
Макролиды			
Азитромицин	Типичный клинико-морфологический вариант – холестатический гепатит	Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	A
Кларитромицин	Различные типы ЛПП, чаще холестатический		B
Эритромицин	Обычно холестатический гепатит		B
Тетрациклины			
Доксициклин	Различные типы ЛИПП, в том числе холестатический, в большинстве случаев – смешанный тип	Предположительно, иммуноаллергические реакции	B
Тигециклин	Холестатический тип ЛИПП (описание отдельных клинических случаев)	Неизвестен	E
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Единичные случаи печеночно-клеточного и холестатического гепатита	Предположительно, иммуноаллергические реакции	B
Левифлоксацин	Печеночно-клеточный и холестатический гепатит		A
Моксифлоксацин	Печеночно-клеточный и холестатический гепатит		B
Антибактериальные препараты для лечения туберкулеза			
Этамбутол	Холестатический гепатит	Предположительно, иммуноаллергические реакции	C
Пиразинамид	Центролобулярный и холестатический типы поражения печени	Точно не установлен, но, предположительно, образованием токсичных метаболитов в печени	A
Рифампицин	Холестатический гепатит	Точно не установлен, но, предположительно, образование токсичных метаболитов в печени или реакции гиперчувствительности	A
Сульфонамиды			
Сульфасалазин	Холестатический или смешанный	Точно не установлен, предположительно, реакции гиперчувствительности	D
Сульфаметоксазол / триметоприм (ко-тримоксазол)	Холестатический или смешанный	Точно не установлен, но, предположительно, обусловлен реакциями гиперчувствительности	D

Примечание: ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени, ЩФ – щелочная фосфатаза. Оценка вероятности [19]: А – хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; В – весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; С – вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D – возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E – маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* – недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

холестаза и развития синдрома исчезающих желчных протоков [33]. Поскольку повторное введение амоксициллина-клавуланата приводит к рецидиву ЛИПП, его следует избегать. С другой стороны, сам по себе амоксициллин безопасен и не вызывает рецидивов ЛИПП, поэтому его повторное назначение возможно, однако следует более тщательно мониторировать биохимические параметры, отражающие функцию печени [19].

Флуклоксациллин. В литературе описано более 600 случаев холестатического гепатита, ассоциированного с приемом флуклоксациллина. Характерная для данного заболевания симптоматика манифестирует с появлением выраженных желтухи и кожного зуда, которые могут впервые появиться даже через несколько недель после прекращения приема препарата и сохраняться длительное время, в том числе в течение нескольких месяцев после выздоровления [19, 22, 34]. Летальные исходы случаются редко. Гистологическая картина характеризуется явлениями застоя желчи с воспалением воротного тракта и различной потерей желчных протоков. Как правило, данная реакция развивается при приеме препарата свыше 14 дней [19, 34]. Механизм развития данного осложнения точно не установлен, предположительно, это прямое гепатотоксическое действие флуклоксациллина [19, 22, 34].

Оксациллин. Прием оксациллина ассоциирован с двумя формами гепатотоксичности [19, 22, 34]:

- 1) выраженное, но проходящее повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, как правило, на фоне внутривенной терапии высокими дозами;
- 2) длительно текущее идиосинкразическое повреждение печени, как правило, холестатического типа.

Высокие дозы оксациллина при внутривенном введении могут вызывать повышение уровня АЛТ в сыворотке крови в диапазоне 2–20 ВГН, как правило, после 1–3 недель терапии [19, 22, 34]. Уровни щелочной фосфатазы повышаются, как правило, незначительно. Возможно также возникновение гипертермии, болей в животе, тошноты. У некоторых пациентов выявляется эозинофилия, однако сыпь и артралгии встречаются редко. Желтуха, как правило, не развивается. Нормализация биохимических показателей происходит через 1–2 недели после прекращения приема оксациллина или снижения дозы [19, 22, 34]. Редко, через 1–6 недель от начала приема оксациллина, развивается холестатический гепатит, для которого характерно затяжное течение вплоть до нескольких недель или месяцев, который у некоторых пациентов может сопровождаться синдромом исчезновения желчного протока [19, 22, 34]. Иммуноаллергические проявления, сыпь, лихорадка, эозинофилия у таких пациентов могут иметь место, но не характерны. Аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Механизм гепатотоксичности связан с прямым повреждением печени, а также реакциями идиосинкразии. Пациентам с гепатотоксическими реакциями на оксациллин следует избегать повторного назначения пенициллинов [19, 34].

Хлорамфеникол. Гепатотоксическое действие хлорамфеникола обычно протекает с желтухой, но также может сопровождаться развитием апластической анемии или тяжелой тромбоцитопении. Отмечено, что желтуха возникает

у 10–25% пациентов с апластической анемией, которая развивается обычно в течение 1–2 месяцев после начала приема хлорамфеникола [19, 22]. Наиболее высокий риск развития апластической анемии и повреждения печени – у пациентов, перенесших несколько курсов терапии хлорамфениколом, или в случае его длительного применения. Наиболее распространенный паттерн поражения печени – гепатоцеллюлярный, но в редких случаях наблюдается холестатический тип, сопровождающийся развитием желтухи, кожного зуда и выраженным повышением ЩФ. Иммуноаллергические и аутоиммунные особенности проявляются редко. В большинстве случаев течение благоприятное, но описаны случаи развития острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов без поражения костного мозга и апластической анемии. Механизм развития нежелательной реакции точно не установлен, но, вероятно, является иммуноопосредованной. Таким образом, очевидной, что поражение печени, обусловленное приемом хлорамфеникола, часто носит тяжелый характер, но в большинстве случаев заканчивается благоприятным исходом. Важно, что в случае развития острой печеночной недостаточности у пациентов, принимающих хлорамфеникол, возможно затруднение ее проведения из-за сопутствующей аплазии костного мозга [19, 22].

Клиндамицин. Поражение печени на фоне лечения клиндамицином может протекать как в форме временного повышения «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно возникающим после нескольких дней внутривенного введения высоких доз препарата, так и в форме острого идиосинкразического повреждения ткани печени. Повышение уровней АЛТ в сыворотке крови на фоне парентерального введения клиндамицина, как правило, варьирует в диапазоне 2–10 ВГН и развивается в течение 5–15 дней от начала терапии [19, 22]. Характерно также развитие таких симптомов, как желтуха, незначительное повышение активности щелочной фосфатазы, которые быстро снижаются после прекращения приема клиндамицина или снижения дозы.

Идиосинкразическое поражение печени может развиваться в период 1–3 недель после начала приема препарат независимо от пути введения [19, 22]. Паттерн нарушения функции печени, как правило, печеночно-клеточный или смешанный, но может быть холестатическим. Аллергические проявления, такие как сыпь, лихорадка и эозинофилия типичны, но часто слабо выражены и могут полностью отсутствовать. Аутоантитела обычно не образуются. Имеется описание случаев развития повреждения печени в совокупности с тяжелыми реакциями гиперчувствительности, такими как синдром Стивенса–Джонсона или другие серьезные кожные реакции [19, 22]. Нарушение функции печени обычно бывает легкой или средней степени тяжести и быстро проходит при прекращении лечения, сведения о летальных исходах отсутствуют, точный механизм повышения печеночных трансаминаз во время терапии высокими дозами клиндамицина неизвестен. Идиосинкразические реакции на клиндамицин напоминают иммуноаллергические типы гепатита, которые возникают после приема многих типов антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины [19, 22].

Азитромицин. Как и в случаях терапии другими макролидными антибиотиками, прием азитромицина ассоциирован с преходящим и бессимптомным повышением aminотрансфераз в сыворотке крови, которое наблюдается у 1–2 % пациентов, даже на фоне короткого курса приема препарата (2–3 дня), но частота увеличивается пропорционально увеличению длительности терапии [19, 23]. Азитромицин также может вызывать клинически выраженное повреждение печени, хотя и относительно редко, в том числе с развитием острой печеночной недостаточности и летального исхода. Риск развития тяжелых ЛПП на фоне терапии азитромицином повышен у пациентов с уже существующим хроническим заболеванием печени [19, 28].

Типичное повреждение печени, вызванное азитромицином, проявляется явлениями самоограничивающегося холестатического гепатита, возникающего в течение 1–3 недель после начала приема [19, 28]. Типичные симптомы – утомляемость, желтуха, боль в животе и кожный зуд, также могут присутствовать лихорадка и эозинофилия, но иммуноаллергические проявления обычно нехарактерны. Желтуха может сохраняться в течение полугода или даже более [19, 28, 35]. Возможно развитие синдрома исчезающих желчных протоков и хронической печеночной недостаточности, что в конечном итоге диктует необходимость проведения трансплантации печени [19, 28, 35]. Азитромицин также может вызывать и гепатоцеллюлярное повреждение печени. В этих случаях возможна задержка манифестации симптомов в течении 1–3 дней. Уровни aminотрансфераз в сыворотке крови увеличены, а активность ЩФ редко превышает 2 ВГН, хотя без надлежащего лечения может повышаться до более высоких уровней [19, 22, 36–37]. Гепатоцеллюлярные формы поражения печени азитромицином могут быть тяжелыми и приводить к острой печеночной недостаточности и смерти или необходимости проведения экстренной трансплантации печени [36–37].

В большинстве случаев выздоровление наступает в течение 4–8 недель [19, 22, 35–38]. Оценка вероятности причинно-следственной связи – А (хорошо известная причина клинически очевидного поражения печени) [19, 22, 35–38]. Причина идиосинкразического поражения печени, вызванного азитромицином, неизвестна, но скорость манифестации симптомов позволяет предположить гиперчувствительность. Незначительные повышения уровня aminотрансфераз в сыворотке крови обычно протекают бессимптомно и быстро проходят независимо от того, был ли отменен азитромицин. Отмена азитромицина обычно приводит к регрессу симптоматики. Вероятна перекрестная реактивность с другими антибиотиками группы макролидов [19, 35–38].

Кларитромицин, как и другие макролидные антибиотики, ассоциирован с развитием редких (1–2 % пациентов), обычно протекающих бессимптомно, преходящих случаев повышения уровней aminотрансфераз в сыворотке крови, которые особенно часто встречается у пожилых пациентов, принимающих более высокие дозы кларитромицина. Кларитромицин также может вызывать острую клинически

значимое повреждение печени с желтухой, которая встречается с частотой 3,8 на 100 тысяч назначений [19, 22]. Клиническая симптоматика обычно развивается в течение первых 1–3 недель после начала лечения и может возникнуть даже после прекращения приема кларитромицина [19, 22]. Наиболее характерно развитие холестатического и, в редких случаях, гепатоцеллюлярного типа поражения печени, который имеет более тяжелое клиническое течение, вплоть до острой печеночной недостаточности. Выздоровление функции печени, как правило, происходит в течение 4–8 недель после отмены препарата [19, 22]. Точный механизм повреждения печени неизвестен, но, предположительно, связан с реакциями гиперчувствительности. Кларитромицин интенсивно метаболизируется микросомальной системой цитохрома P450 и является мощным ингибитором CYP 3A4, по этой причине он может вызывать серьезные лекарственные взаимодействия с агентами, метаболизируемыми CYP 3A4, что, в свою очередь, в некоторых случаях может привести к повреждению печени из-за межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма. Незначительное повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, как правило, проходит самостоятельно и не требует отмены кларитромицина. Острое повреждение печени с желтухой может протекать длительно и сопровождаться синдромом исчезновения желчных протоков. Описаны редкие случаи летального исхода вследствие нарушения функции печени на фоне приема кларитромицина [19, 22]. В случае гепатотоксических реакций на фоне кларитромицина рекомендуется избегать назначения других макролидных антибиотиков [19, 22].

Эритромицин ассоциирован с низкой частотой повышения уровня «печеночных» трансаминаз сыворотки крови, которые протекают бессимптомно. Клинически значимое поражение печени на фоне эритромицина встречается редко, но из-за высокой частоты его использования эритромицин является одной из наиболее частых причин ЛПП. Клинические симптомы гепатотоксичности эритромицина сходны с таковыми на фоне приема других макролидов, и обычно это симптомы холестатического гепатита умеренной активности. Клиническая симптоматика развивается обычно в течение 1–3 недель от начала терапии и включает боль в правом верхнем квадранте живота и желтуху, которые могут сопровождаться развитием эозинофилии и лихорадки, реже сыпи. Паттерн повреждения печени – холестатический, но встречается и смешанный. Нарушение функции печени обычно купируется самостоятельно в течение 4–8 недель [19, 22]. Однако описаны и случаи острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени. Точный механизм поражения печени неизвестен, но, предположительно, он связан с реакциями гиперчувствительности. У пациентов, имеющих в анамнезе поражение печени на фоне эритромицина, в дальнейшем не рекомендуется назначение любых макролидов [19, 22].

Доксициклин. Доксициклин ассоциирован с редкими случаями повреждения печени, обычно возникающими в течение 1–2 недель после начала терапии. Паттерн повреждения печени варьирует от гепатоцеллюлярного

до холестатического, но чаще – смешанный [19, 22]. Для заболевания характерно внезапное начало, которое может сопровождаться реакциями гиперчувствительности, такими как лихорадка, сыпь и эозинофилия (DRESS-синдром). Заболевание в большинстве случаев имеет доброкачественное течение: восстановление функции печени происходит обычно в течение 4–6 недель, но имеется ряд сообщений о случаях тяжелого и длительного холестатического поражения печени [19, 22]. Точный механизм поражения печени, неизвестен, но, предположительно, имеет иммуноаллергическую этиологию. Не было зарегистрировано ни одного случая острой печеночной недостаточности на фоне терапии доксициклином, хотя описаны редкие случаи развития синдрома исчезающих желчных протоков [19, 22].

Цефтриаксон. Выявлена причинно-следственная связь между введением цефтриаксона и иммуноаллергической формой холестатического гепатита. Это идиосинкразическая реакция, которая встречается очень редко. Клинические симптомы (боли в животе, тошнота, зуд, желтуха) возникают в течение 1–4 недель после начала терапии [19]. Характерен холестатический паттерн поражения печени с повышением уровней ферментов сыворотки и иммуноаллергические признаки – лихорадка, сыпь и эозинофилия, которые обычно протекают легко и проходят самостоятельно [19]. Механизм развития ЛИПП, вероятно, обусловлен реакциями гиперчувствительности. Выздоровление происходит быстро, в течение 1–2 недель [19, 28, 39, 40].

Левифлоксацин. Тяжесть поражения печени на фоне приема левифлоксацина варьирует от небольшого и кратковременного повышения уровня ферментов сыворотки до самоограничивающегося гепатоцеллюлярного повреждения, холестатического гепатита и острой печеночной недостаточности. Клиническая картина и течение ЛИППХ типичны для всей группы фторхинолонов, ЛИПП на фоне их приема с большой долей вероятности является класс-эффектом [19]. Латентный период до манифестации клинических проявлений обычно короткий (от 1 до 3 недель), начало острое, описаны различные типы ЛИПП, в том числе холестатический гепатит [19, 25, 28, 35]. Иммуноаллергические признаки, такие как лихорадка, сыпь и эозинофилия, встречаются часто, но носят легкий преходящий характер. Аутоантитела выявляются редко. Повреждение печени обычно купируется самостоятельно, хотя и имеется описание нескольких случаев развития острой печеночной недостаточности, длительно существующей желтухи, холестаза и синдрома исчезающих желчных протоков [19]. Хотя поражение печени на фоне приема левифлоксацина встречается редко, класс фторхинолонов является одним из наиболее частых причин клинически выраженного ЛИПП, в том числе со смертельными исходами и случаями хронизации процесса [19, 28]. Оценка вероятности – А (точно установленная причина клинически очевидного поражения печени) [19]. В основе механизма развития поражения печени, по всей видимости, лежат реакции гиперчувствительности.

После прекращения приема препарата обычно происходит полное выздоровление пациента, клинические симптомы и признаки исчезают, как правило, быстро – через 4–8

недель [19]. При повторном назначении левифлоксацина характерен рецидив симптоматики [19]. Имеются также данные о наличии случаев перекрестного повреждения печени между различными фторхинолонами, потому рекомендуется избегать дальнейшего применения как левифлоксацина, так и других фторхинолонов у пациентов с ЛИПП [19, 41–43].

Моксифлоксацин. Прием моксифлоксацина, как и других фторхинолонов, ассоциирован с редкими (1–3 %) случаями развития ЛИПП, характеризующимися повышением уровней «печеночных» ферментов сыворотки крови, протекающими в большинстве случаев бессимптомно и купирующимися самостоятельно даже без отмены препарата, хотя имеются сведения о единичных случаях тяжелого и даже летального острого повреждения печени [19]. Симптоматика развивается в период от 1 дня до 3 недель от начала терапии или через несколько дней после прекращения приема препарата, и характеризуется развитием тошноты, усталости, болей в животе, желтухи [19]. Характерны как холестатический, так и печеночно-клеточный паттерны повреждения печени [19]. Во многих (но не во всех) случаях наблюдаются выраженные аллергические проявления с лихорадкой и сыпью, а повреждение печени может происходить в контексте генерализованной реакции гиперчувствительности. Аутоантитела обычно отсутствуют. Холестатическое повреждение печени обычно протекает длительно, но проходит самостоятельно, хотя был опубликован по крайней мере один случай хронического холестаза и синдрома исчезающих желчных протоков [19, 25, 28, 35, 44, 45]. Выздоровление наступает, как правило, в течение 4–8 недель [19]. Степень достоверности причинно-следственной связи – В (редкая, но вероятная причина клинически очевидного поражения печени). Точный механизм повреждения печени неизвестен, но, вероятно, обусловлен реакциями гиперчувствительности. Поскольку, как уже было упомянуто выше, отмечена перекрестная чувствительность между различными фторхинолонами, в случае развития ЛИПП, ассоциированного с приемом моксифлоксацина, не рекомендуется повторное назначение любых фторхинолонов [19, 40, 46, 47].

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, вызывает повышение уровня «печеночных» трансаминаз сыворотки крови приблизительно у 1–3 % пациентов [19, 22]. Однако редко ципрофлоксацин может приводить к развитию тяжелых, в том числе с летальными исходами, случаев острого повреждения печени. Как правило, симптоматика манифестирует в период от 2 дней до 2 недель с развитием тошноты, усталости, болей в животе, потемнением мочи и появлением желтухи. Тип поражения печени – печеночно-клеточный или холестатический [19, 22]. У пациентов с холестатическим типом поражения печени изменения в сыворотке крови, обычно, сохраняются длительное время и проходят самостоятельно. Тем не менее при приеме ципрофлоксацина и других фторхинолонов имеются описания случаев развития как хронического холестаза, так и синдрома исчезающих желчных протоков [19, 22]. Наконец, возможна трансформация печеночно-клеточного типа в смешанный или холестатический. Во многих (но не во

всех) случаях наблюдались аллергические проявления с лихорадкой, сыпью и эозинофилией. Аутоантитела обычно отсутствуют. В основе механизма развития гепатотоксичности, предположительно, лежат реакции гиперчувствительности. Повторное назначение препарата приводит к рецидиву симптоматики. Таким образом, пациентам с ЛИПП следует рекомендовать избегать повторного назначения фторхинолонов [19, 22].

Амикацин. Нарушение функции печени на фоне приема амикацина встречается крайне редко и характеризуется повышением уровня ЩФ или аминотрансферазы в сыворотке крови [19, 48]. Описаны очень редкие случаи холестатического гепатита, возникающие в течение 1–3 недель после начала терапии и протекающие с кожной сыпью, лихорадкой, а иногда и эозинофилией. Обычно выздоровление наступает в течение 1–2 месяцев [19, 48]. Случаев острой печеночной недостаточности и синдрома исчезающих желчных протоков не описано. Оценка достоверности причинно-следственной связи – Е (маловероятная причина клинически очевидного поражения печени). Точный механизм нарушения функции печени не установлен, но предполагается, что оно обусловлено генерализованной реакцией гиперчувствительности. Поражения печени на фоне аминогликозидов характеризуются благоприятным исходом. Пациентам с любой формой нарушения функции печени на фоне аминогликозидов, рекомендуется избегать их повторного применения [19, 49].

Пиразинамид. Комбинированная терапия туберкулеза с использованием пиразинамида часто ассоциирована с преходящим и бессимптомным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, как правило, менее 5 ВГН [19, 22]. Поскольку пиразинамид используется только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, его вклад в развитие нарушений функции печени остается не до конца изученным. Как правило, симптоматика развивается через 4–8 недель от начала терапии и может сопровождаться появлением сыпи, лихорадки и эозинофилии, образованием аутоантител. Наиболее частый тип повреждения – печеночно-клеточный [19, 22]. Морфологическая картина характеризуется острым гепатитом с портальным и дольчатым воспалением, гепатоцеллюлярным некрозом и холестазом различной степени выраженности [19, 22]. Точный механизм повреждения печени пиразинамидом неизвестен, но препарат активно метаболизируется в печени, поэтому, возможно, ЛИПП на фоне его приема связано с образованием промежуточного токсичного продукта метаболизма. Кроме того, гепатотоксичность пиразинамида чаще отмечается при приеме более высоких доз, на основании данного факта можно предположить наличие прямого токсического действия [19, 22]. Известны случаи затяжного и длительного течения с летальным исходом [19, 22]. Перекрестное поражение печени с другими противотуберкулезными препаратами не описано [19, 22].

Рифампицин. Прием рифампицина ассоциирован с повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке приблизительно у 10–20% пациентов, при этом у большинства из них уровни билирубина (как общего, так и непрямого) повышаются в течение первых нескольких дней терапии

рифампицином, после чего они снижаются до исходного уровня. Кроме того, терапия рифампицином ассоциируется с изолированным повышением как общего, так и прямого билирубина в течение нескольких недель после начала терапии данным препаратом без признаков повреждения печени [19, 22]. Такие изменения наиболее часто наблюдаются у пациентов с тяжелым сопутствующим заболеванием печени, таким как, например, цирроз, а также у людей с синдромом Дубина–Джонсона или мутациями в гене, кодирующем такой транспортный белок, встроенный в мембрану гепатоцита, как транспортная АТФаза для билирубинглюкуронида и производных глутатиона MRP2 (*англ.* multidrug resistance-associated protein 2; другое название – ATP-binding cassette sub-family C member 2, ABC2), что облегчает поступление билирубина в клетку путем диффузии.

На фоне приема рифампицина также описаны редкие случаи клинически выраженного поражения печени, в том числе с летальным исходом [19, 22]. Поскольку рифампицин обычно назначают в комбинации с изониазидом и (или) пиразинамидом, двумя другими известными гепатотоксичными агентами, острое повреждение печени у пациентов, принимающих рифампицин, возможно, обусловлено именно комбинированным воздействием нескольких гепатотоксичных препаратов, и вычленить вклад каждого конкретного препарата крайне затруднительно. Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что комбинированная терапия этими препаратами более часто вызывает повреждение печени, чем монотерапия каждым из них по отдельности [19, 22]. Симптоматика поражения печени на фоне приема рифампицина, развивается, как правило, в течение 1–6 недель от начала приема. Паттерн поражения печени обычно гепатоцеллюлярный, но возможно также развитие холестатического и смешанного варианта ЛИПП [19, 22]. Внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь, артралгии, отек лица и эозинофилия, встречаются редко, как и образование аутоантител. Механизм гепатотоксичности рифампицина недостаточно изучен, но данный препарат интенсивно метаболизируется в печени несколькими цитохромами, включая CYP3A4, что позволяет предположить образование продуктов метаболизма, которые либо являются токсичными, либо могут вызывать иммунологические реакции.

Тяжесть поражения печени варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови и желтухи без видимого поражения печени до тяжелой фульминантной печеночной недостаточности и смерти. После прекращения приема препарата обычно наступает полное выздоровление [19, 22]. С целью профилактики потенциальных осложнений со стороны печени на фоне приема рифампицина рекомендуется проведение регулярного мониторинга печеночных ферментов в сыворотке крови [19, 22].

Поражение печени и COVID-19

Прошедший 2020 год был ознаменован пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, унесшей миллионы жизней по всему миру. Данная инфекция в подавляющем большинстве случаев протекает с поражением

верхних и нижних дыхательных путей, однако описаны и случаи поражения других органов, включая печень [50]. В литературных источниках представлено более 23 статей, посвященных данной тематике [50]. Как правило, поражение печени на фоне COVID-19 имеет легкую степень тяжести, однако описаны и отдельные, редкие случаи тяжелого повреждения печени, с развитием печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом [50].

Выделяют несколько механизмов поражения печени на фоне COVID-19 [51]:

- прямое повреждающее действие вируса на печень;
- иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов вследствие цитокинового шторма.

По данным Z. Yang и соавт. [52], *SARS-CoV* оказывает преимущественно прямое повреждающее действие на клетки печени [52]. При аутопсии тел пациентов, погибших от COVID-19, была выявлена возможность *SARS-CoV* проникать в клетки печени [53].

Морфологически поражение печени при COVID-19 характеризуется развитием гепатоцеллюлярного некроза, клеточной инфильтрацией и жировой дегенерацией. Также на аутопсии могут быть выявлены умеренный микровезикулярный стеатоз и легкое воспаление в лобулярной и портальной области, однако данные находки не являются специфическим и могут быть вызваны как сепсисом, так и ЛИПП [54].

Подобно *SARS-CoV*, *SARS-CoV-2* для внедрения в клетку необходимо связаться с белком ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ 2) [55]. АПФ2 экспрессируется во многих органах и тканях, включая легкие (альвеолярные клетки II типа), желудочно-кишечный тракт (эпителиальные клетки пищевода, энтероциты подвздошной и толстой кишки), гепатобилиарную систему (гепатоциты и холангиоциты), сердечно-сосудистую систему (клетки миокарда), почки (клетки проксимальных канальцев и клетки мочевого пузыря), а также поджелудочную железу [56]. В гепатобилиарной системе АПФ2 экспрессируется преимущественно в холангиоцитах и в меньшей степени – гепатоцитах, *SARS-CoV-2* поражает преимущественно холангиоциты, которые играют крайне важную роль – они участвуют в регенерации и адаптивном иммунном ответе, нарушение их функции может приводить к повреждению гепатобилиарной системы, что биохимически проявляется повышением маркеров, характерных для холестатического паттерна поражения печени [57–60].

Нарушение регуляции врожденного иммунного ответа является еще одним механизмом повреждения печени у пациентов с COVID-19, характеризующимся повышением провоспалительных маркеров (С-реактивный белок [СРБ], интерлейкин-6 [ИЛ-6]) и изменениями в общем анализе крови (лимфопения, увеличение количества нейтрофилов) [59, 61, 62]. Воспаление печени, опосредованное активацией клеток врожденного иммунитета и высвобождением цитокинов, является хорошо известной причиной повреждения печени [63], при этом увеличение СРБ выше 20 мг/л и лимфопения (количество лимфоцитов ниже $1,1 \times 10^9/\text{л}$) являются независимыми предикторами риска развития выраженного повреждения печени и летального исхода [63].

Другой потенциальной причиной поражения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией является ЛИПП, ассоциированное с применением прежде всего азитромицина и гидроксихлорохина [64]. Хотя ЛИПП на фоне гидроксихлорохина встречаются редко, тем не менее в литературе описано несколько случаев развития острого повреждения печени с желтухой на фоне применения данного препарата [19]. Риск развития ЛИПП значительно повышается при наличии в анамнезе поздней кожной порфирии. У таких пациентов гидроксихлорохин может вызвать острое повреждение печени с внезапным появлением лихорадки и заметным повышением уровня ферментов в сыворотке крови и усиленной экскрецией порфиринов, что, по всей видимости, вызвано внезапной мобилизацией порфиринов. Вероятность причинно-следственной связи – С [19]. Риск развития поражения печени увеличивается при комбинированном применении гидроксихлорохина с азитромицином, который, как хорошо известно, часто приводит к развитию НР со стороны печени [19].

Нарушать функцию печени могут и другие ЛС, применяемые для лечения коронавирусной инфекции.

Интерферон-бета. Его применение ассоциировано с повреждением печени, которое в большинстве случаев развивается на фоне повторяющегося ежедневного или несколько раз в неделю введения, протекает бессимптомно или в легкой форме, а клинические проявления носят дозозависимый транзиторный характер с умеренным повышением уровня печеночных трансаминаз [19]. Тем не менее известны случаи повреждения печени с желтухой с тяжелым течением, в том числе с летальным исходом. В этих редких случаях желтуха и симптомы обычно появлялись через 2–12 месяцев после начала лечения, повреждение печени протекало по печеночно-клеточному типу [19]. Механизм повреждения печени на фоне терапии интерфероном-бета точно не установлен, однако, по всей видимости, повреждение печени обусловлено иммуноаллергическими реакциями [19].

Терапия *интерфероном-альфа* или пегинтерфероном-альфа также почти у половины пациентов ассоциирована преимущественно с преходящим бессимптомным легким или умеренным повышением уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови [19]. Важно отметить, что у 1–2% людей, получающих интерферон-альфа в течение 24–48 недель, развивается аутоиммунный гепатит, проявляющийся выраженным повышением активности аминотрансфераз в сыворотке и желтухой. Это осложнение обычно возникает в течение 1–2 месяцев после начала терапии, но имеются описания случаев его возникновения и в более поздний период или даже после завершения терапии. Тип поражения печени, как правило, печеночно-клеточный с появлением в сыворотке крови у некоторых пациентов антинуклеарных антител или антител к микросомам печени [19]. Сообщается также о случаях первичного билиарного цирроза, саркоидоза и гранулем печени после терапии интерфероном [19].

Лопинавир. Введение его у 3–10% пациентов ассоциировано как с умеренным, так и выраженным (более 5 ВГН)

повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Тип поражения печени варьирует от печеночно-клеточного до холестатического или смешанного [19]. Как правило, симптоматика купируется самостоятельно, однако имеется ряд сообщений о смертельных случаях [19, 22]. Кроме того, на фоне совместного применения лопинавира, ритонавира и других антиретровирусных средств возможно обострение сопутствующего хронического гепатита В или С, которое обычно возникает через 2–12 месяцев после начала терапии, протекает по печеночно-клеточному типу и сопровождается увеличением сывороточных уровней ДНК вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С. Механизм гепатотоксичности лопинавира может быть связан с его метаболизмом в печени под действием цитохрома СYP 3A4 с образованием токсичного промежуточного продукта [19].

Ритонавир. Повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови от умеренного до сильного (более чем в пять раз выше ВГН) обнаруживается почти у 15% пациентов, принимающих ритонавир в составе антиретровирусной терапии, чаще у лиц с сопутствующим ВИЧ-инфекцией или вирусным гепатитом С [19]. Во многих ситуациях трудно установить причинно-следственную связь между повреждением печени и приемом ритонавира, поскольку он используется в комбинации с более высокими дозами других ингибиторов протеаз. Прием данных препаратов ассоциирован с острым повреждением печени, возникающим через 1–8 недель после начала лечения и характеризуется различными паттернами поражения печени: от печеночно-клеточного до холестатического. Иммуноаллергические признаки (сыпь, лихорадка, эозинофилия) встречаются нечасто, как и образование аутоантител. Также инициация комбинированной противовирусной терапии, в составе которой есть ритонавир, может привести к обострению основного хронического гепатита В или С у лиц с наличием этой сопутствующей патологии [19]. Причина нарушения функции печени на фоне терапии ритонавиром точно не установлена. Известно, что ритонавир интенсивно метаболизируется в печени под действием цитохрома СYP 3A4, который он ингибирует. Вследствие этого возможно токсичного промежуточного метаболита, который повреждает печень [19].

Фавипиравир. Данные о реакциях гепатотоксичности на фоне приема фавипиравира ограничены. Известно, что фавипиравир экстенсивно метаболизируется в печени и в исследованиях на различных моделях животных отмечались случаи увеличения в сыворотке крови АСТ, АЛТ, ЩФ, общего билирубина, а также повышенная вакуолизация гепатоцитов [19, 22, 65]. Также известно, что фавипиравир может усиливать гепатотоксическое действие парацетамола, назначаемого пациентам с COVID-19 для борьбы с пирексией [66].

Барицитиниб. В клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности применения барицитиниба для лечения ревматоидного артрита повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке наблюдалось приблизительно у 17% испытуемых, получавших барицитиниб,

по сравнению с 11% в группе плацебо. Эти повышения, как правило, были незначительными и преходящими, а повышение активности печеночных ферментов выше 5 ВГН наблюдалось менее чем у 1% пациентов, принимавших барицитиниб [19, 22].

Данные о безопасности применения барицитиниба в сочетании с ремдесивиром при тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, представлены лишь в небольших сериях случаев и недостаточным количеством информации о гепатотоксичности [19, 22]. Пациенты с тяжелой формой инфекции SARS-CoV-2 часто имеют повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови и желтуху, обусловленные в том числе действием самого вируса. Степень увеличения риска повреждения печени на фоне применения барицитиниба у пациентов с COVID-19 до конца не изучена, однако потенциально данный препарат в совокупности с гепатотоксичностью самого вируса может приводить к серьезным нарушениям функции печени [19].

Таким образом, как сама инфекция COVID-19, так и ЛС, применяющиеся для ее лечения, в том числе гидроксихлорохин и азитромицин (см. раздел данной статьи «Отдельные антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с риском развития лекарственного поражения печени») и активация иммунной системы человека (цитокиновый шторм) могут стать причиной развития нарушения функции печени. Кроме того, для лечения бактериальных инфекций, которые могут осложнять течение COVID-19, 3,5–14,3% пациентов [19, 22] требуется назначение антибактериальных препаратов с известным гепатотоксическим действием, например амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины, в том числе цефтриаксон.

На сайте *clinicaltrials.gov* представлена информация о проведении многоцентрового наблюдательного кросс-секционного исследования по изучению распространенности поражения печени у пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19. Одной из целей этого исследования является также выявление факторов риска развития нарушений функции печени [67].

Лечение лекарственно-индуцированных поражений печени с холестазом

В случае подозрения на лекарственный генез поражения печени необходимо в первую очередь прекратить прием подозреваемого препарата и, при необходимости, назначить гепатопротекторы [6]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Лекарственные поражения печени», подготовленными В. Т. Ивашкиным и соавт. [8], «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых», разработанными Л. Б. Лазебником и соавт. [6], а также европейскими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (the European Association for the Study of Liver, EASL) [68], пациентам с ЛИППХ рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые способствуют защите пациента от цитотоксиче-

ского действия желчи и поражения клеточных структур гепатоцитов свободными радикалами, усилению гепатобилиарной секреции, повышению уровня глутатиона [69–70].

Эффективность такого подхода в реальной клинической практике продемонстрирована в описании клинического случая пациентки 20 лет без отягощенного хроническими заболеваниями анамнеза, которая обратилась за медицинской помощью с жалобами на тошноту, рвоту, боли в эпигастриальной области и пожелтение кожи, которые отмечала в течение 5 дней. Прием ЛС, биологически активных добавок, наркотических средств и алкоголя отрицала. Жизненно важные показатели были в пределах нормы, за исключением наличия синусовой тахикардии. При физикальном осмотре были выявлены пожелтение конъюнктивы, болезненность в эпигастрии без спленомегалии или гепатомегалии. По данным клинического и биохимического анализов крови: лейкоциты – $13,5 \times 10^3$ /мкл, гемоглобин – 13,8 г/дл, тромбоциты – 250×10^3 /мкл, протромбиновое время – 13,6 с, МНО – 1,04, альбумин – 3,6 г/дл, АСТ – 39 Ед/л, АЛТ – 57 Ед/л, ЩФ – 207 Ед/л, общий билирубин – 6,9 мг/дл, липаза – 50 Ед/л, амилаза – 93 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 141 Ед/л, ферритин – 232 нг/мл и церулоплазмин – 51 мг/дл. В серологическом анализе сыворотки крови отсутствовали антигены вирусных гепатитов, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, антинуклеарные, антимиохондриальные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза обнаружен спазмированный и дилатированный желчный пузырь. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии внепеченочной или внутripеченочной обструкции желчных путей выявлено не было, поэтому было принято решение о проведении биопсии печени. При гистологическом исследовании обнаружены плотные портальные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов в перидуктальной зоне и просветах желчных протоков, а также скопление эозинофилов в перидуктальной области, признаки умеренного холестаза. Общая архитектура печени была сохранена, заметного фонового стеатоза или фиброза не наблюдалось. При окраске методом ШИК-реакция (окраска реактивом Шиффа) внутрицитоплазматических включений не выявлено. Таким образом, гистологическая картина соответствовала картине острой обструкции внутripеченочных желчевыводящих протоков, осложненной восходящим холангитом или лекарственным холестатическим гепатитом. После тщательного сбора лекарственного анамнеза было выявлено, что пациентка за четыре месяца до госпитализации принимала амоксициллин + клавуланатом 825 + 125 мг каждые 12 часов в течение 10 дней по поводу синусита. На основании полученных данных был выставлен диагноз лекарственного холестатического гепатита. Больной были назначены преднизолон и УДХК, на фоне лечения наблюдалось улучшение клинического состояния и лабораторных

показателей, пациентка была выписана из стационара и продолжила лечение амбулаторно с еженедельным контролем функции печени путем биохимического анализа крови [71].

Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛППХ, в том числе вызванных приемом антибактериальных ЛС, подтверждены результатами ряда рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Так, в проспективном исследовании S. M. Lang и соавт. [72] изучали эффективность назначения УДХК с целью уменьшения поражения печени у пациентов с туберкулезом, получающих антимикобактериальные ЛС. Выявлено, что на фоне лечения УДХК у 77,8% пациентов происходила нормализация «печеночных» ферментов и улучшение клинической картины. Исходя из полученных результатов, авторы считают, что назначение УДХК может быть использовано с целью профилактики потенциальных осложнений фармакотерапии антимикобактериальными средствами [72].

В работе Y.-S. Huang [73] было показано, что у пациентов, получавших УДХК, уровень ЩФ был статистически значимо более низким по сравнению с группой контроля (плацебо) [73].

В исследовании эффективности и безопасности совместного применения УДХК и глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с тяжелым ЛИПП гепатоцеллюлярного и холестатического типов было выявлено, что добавление в схему лечения УДХК способствует быстрой нормализации биохимических показателей (билирубин, «печеночные» трансаминазы), отражающих функцию печени независимо от режима дозирования ГКС (пульс-терапия в течение 3 дней или постепенное снижение дозы в течение нескольких недель) [74].

В проспективном пилотном исследовании [75] по оценке гепатопротективных эффектов УДХК (250–500 мг три раза в сутки), у пациентов в возрасте 19–90 лет, принимающих противотуберкулезные средства (изониазид [H], рифампицин [R], пиразинамид [Z] и этамбутол [E] по схеме 6HR 2ZE), были продемонстрированы нормализация повышенных уровней «печеночных» трансаминаз и билирубина, а также улучшение клинического состояния. Нежелательных реакций не наблюдалось. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что прием УДХК пациентами, находящимися на противотуберкулезной терапии, в том числе антибиотиком рифампицином, будет способствовать улучшению функции печени в случае развития гепатотоксических реакций [75].

Потенциальные механизмы гепатопротективного действия УДХК на фоне применения различных антибактериальных ЛС изучались в экспериментах на моделях животных. Так, в экспериментальной работе на крысах линии Sprague-Dawley GA El-Sherbiny и соавт. [76] исследовали роль оксидативного стресса в патогенезе поражения печени, вызванного приемом комбинированного препарата амоксициллин + клавулановая кислота, и протективное влияние УДХК (анализировались уровни восстановленного глутатиона и малонового диальдегида, а также активность миелопероксидазы и продукция ак-

тивных форм кислорода в гомогенате печени). Выявлено, что прием УДХК способствовал снижению уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в сыворотке крови. Также было показано, что прием УДХК способствовал нормализации уровня восстановленного глутатиона и препятствовал повышению концентрации малонового диальдегида, милопероксидазы и активности продукции активных форм кислорода в печени. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что как минимум часть протективных эффектов УДХК в случае нарушения функции печени на фоне приема амоксициллина + клавулановой кислоты обусловлен ее антиоксидантным действием [76].

В другой работе X. Chen и соавт. [77] изучали гепатопротективные эффекты УДХК на модели животных (мыши линии CD-1) с нарушением функции печени, вызванным приемом изониазида и рифампицина в течение недели. УДХК вводилась животным *per os* за 30 минут до приема изониазида и рифампицина. Было продемонстрировано, что прием УДХК приводил к значительному ослаблению окислительного стресса и уменьшению выраженности апоптоза. Авторы предположили, что наблюдаемые протективные эффекты УДХК связаны с регуляцией экспрессии генов белков – регуляторов апоптоза – регулятора апоптоза Bcl-2 (англ. apoptosis regulator Bcl-2, Bcl-2 – B-cell lymphoma 2; рус. В-клеточная лимфома-2) и Bcl-2-ассоциированного X-протеина (Bcl-2-associated X-protein, Bax) в печени [77].

В третьем исследовании, проведенном на мышях линии Wistar, FEM AlI и соавт. [78] изучали потенциальные механизмы гепатопротективного действия УДХК у животных с гентамицин-индуцированным поражением печени. Было показано, что прием УДХК способствовал значительному улучшению функции печени, снижению выраженности окислительного стресса, апоптоза и воспалительных реакций. По мнению авторов, УДХК ингибирует апоптоз за счет подавления экспрессии гена Bax, расщепляющей каспазы-3, и усиления экспрессии гена белка регулятора апоптоза В-клеточной лимфомы экстра-большого размера (англ. B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL). Также было выявлено, что УДХК снижает выраженность воспалительной реакции за счет подавления транскрипционного ядерного фактора каппа-би-65 (англ. nuclear factor kappa B- β , NF- κ B- β) и фактора некроза опухоли-альфа. Кроме того, по данным электронной микроскопии, на фоне введения УДХК наблюдалось восстановление функции митохондрий [78].

Среди всех препаратов УДХК выделяется Урсосан®, поскольку его эффективность подтверждена в условиях реальной клинической практикой [6, 8, 79–81]. Данный препарат возможно применять длительно (в том числе несколько месяцев), что актуально для пациентов, вынужденных получать долгосрочную или пожизненную терапию ЛС с потенциальным гепатотоксическим действием (например, препараты для лечения туберкулеза, противоревматические средства и т. д.) При холестатических заболеваниях печени средняя суточная доза Урсосана® составляет 12–15 мг/кг, при необходимости – 20 мг/кг

(при массе тела пациента 75–100 кг дозировка будет равна двум таблеткам Урсосана Форте® по 500 мг). В первые 3 месяца терапии суточная доза препарата разделяется на 2–3 приема. В случае улучшения биохимических показателей крови суточную дозу препарата принимают однократно на ночь [82]. Длительность терапии определяется лечащим врачом, может составлять от 6 месяцев до нескольких лет [82].

Заключение

Таким образом, ЛИППХ, ассоциированное с приемом антибактериальных средств, является нередким осложнением, оно требует ранней диагностики и своевременной коррекции лечащим врачом. Одним из способов лечения ЛИПП, вызванных назначением антибактериальных средств, в соответствии с российскими рекомендациями по ЛИПП является назначение УДХК Урсосан®.

Список литературы / References

1. Официальный сайт Агентства по контролю безопасности лекарственных средств и продукции медицинского назначения Новой Зеландии Medsafe. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm> (дата обращения: 26.02.2021). The official website of the New Zealand Agency for the Safety of Medicines and Health Products Medsafe. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm> (accessed 02.26.2021).
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. В.Т. Ивашкин, М.: ИД М-Вести. 2005. 536 с. Ivashkin V.T. Diseases of the liver and biliary tract. A guide for doctors. 2nd ed. V.T. Ivashkin, M.: ID M-Vesti. 2005. 536 p.
3. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17; 137 (12): 947–54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>.
4. Laura Morales M., Natalia Vélez L., Octavio Germán Muñoz M. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. *Rev Col Gastroenterol.* 2016; 31 (1): 34–45.
5. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwaker JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014 Jul; 147 (1): 96–108. e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.045>
6. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минущкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovskiy A.Yu., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Volozhjanina L.G., Volchegorskiy I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Maev I.V., Minushkin O.N., Raikhelson K.L., Smirnova E.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Medicinal liver damage (DIL) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 174 (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
7. 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; (1): 13–21.
8. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Мавевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131> Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Mayevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Medicinal lesions of the liver (clinical guidelines for physicians). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2019; 29 (1): 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
9. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition, 2012: 645–760.
10. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (5): 714. Published 2016 May 12. DOI: 10.3390/ijms17050714.

11. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013; 17 (4): 519–vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.015>
12. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (44): 6774–6785. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6774>
13. 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-associated fatty liver disease. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020; 8 (2): 66–76.
14. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант островерно-индуцированного поражения печени. Качественная клиническая практика. 2020; (3): 61–74.
Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Cholestatic variant of drug-induced liver damage. Good clinical practice. 2020; (3): 61–74.
15. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестаозом. Медицинский алфавит. 2020; (19): 47–55.
Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis. Medical alphabet. 2020; (19): 47–55.
16. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестаозом. Часть 1: фокус на препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека. 2020; 27 (13): 49–57.
Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E., Komarova A.G. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 1: focus on drugs for the treatment of cardiovascular disease. Pharmateca. 2020; 27 (13): 49–57.
17. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Гусенбекова Д.Г., Павлеева Е.Е. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестаозом. Часть 2: фокус на сахароснижающие лекарственные средства. Фарматека. 2020; 27 (№ 14): 28–36.
Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Gusenbekova D.G., Pavleeva E.E. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 2: focus on hypoglycemic drugs. Pharmateca. 2020; 27 (No. 14): 28–36.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 (7): 1431–46. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr159>. Epub 2011 May 17.
19. LiverTox® – ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам лекарственного поражения печени. Available at: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html (дата обращения 16.02.2021). LiverTox® is a resource for healthcare practitioners on liver drug damage. Available at: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html (date accessed 02.16.2021).
20. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med.* 2006; 144 (6): 415–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-6-200503210-00121>.
21. Public statement on Levviax (Telithromycin): Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-levviax-telithromycin-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (дата обращения 16.02.2021).
22. James E, Tisdale, Douglas A, Miller. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978-1-58528-530-3.
23. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015; 148 (7): 1340–52. e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>.
24. Peroux JL, Peroux E, Jais F, Philif F, Chichmanian RM. Hépatotoxicité de l'Augmentin: responsabilité de l'acide clavulanique? A propos d'un cas [Augmentin hepatotoxicity: responsibility of clavulanic acid? Apropos of a case]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992; 16 (1): 102–3. French.
25. Zimmerman HJ. Hepatic injury from the treatment of infectious and parasitic diseases. In: Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999, pp. 589–638.
26. van den Broek JW, Buennemeyer BL, Stricker BH. Cholestatie hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin) [Cholestatic hepatitis caused by a combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin)]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988; 132 (32): 1495–7. In Dutch.
27. Dowsett JF, Gillow T, Heagerty A, Radcliffe M, Toadi R, Isle I, Russell RCG. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 1290–3.
28. Moseley RH. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 463–82.
29. Cleau D, Jobard JM, Alves T, Gury S, Rey B, Vuilleumard M, Noirot A, Floriot C, Wagschal G, Vieille J, et al. Hépatite cholestatique due à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Un cas et revue de la littérature [Cholestatic hepatitis induced by the amoxicillin-clavulanic acid combination. A case and review of the literature]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990; 14 (12): 1007–9. French.
30. Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug challenge after drug-induced liver injury: a systematic review. *Hepatology.* 2010; 52: 2216–22.
31. McDonald C, Cotta MO, Little PJ, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Is high-dose beta-lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients? *Minerva Anestesiol.* 2016; 82 (9): 957–65.
32. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, Kleiner DE, Bonkovsky HL; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2016; 61 (8): 2406–2416. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4121-6>.
33. Chavla A, Kahn E, Yunis EJ, Daum F. Rapidly progressive cholestasis: An unusual reaction to amoxicillin/clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr.* 2000; 136 (1): 121–3. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(00\)90064-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(00)90064-7).
34. Devereaux BM, Crawford DH, Purcell P, Powell LW, Roeser HP. Flucloxacillin associated cholestatic hepatitis. An Australian and Swedish epidemic? *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 49 (1–2): 81–5. <https://doi.org/10.1007/BF00192363>.
35. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 463–82.
36. Longo G, Valenti C, Gandini G, Ferrara L, Bertesi M, Emilia G. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am J Med* 1997; 102: 217–8.
37. Chandrupatla S, Demetris AJ, Rabinovitz M. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci.* 2002; 47 (10): 2186–8. <https://doi.org/10.1023/a:1020170807742>.
38. Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Azithromycin-induced hepatotoxicity. *Am J Med.* 2005 Dec; 118 (12): 1438–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.048>.
39. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987; 34 (Suppl 2): 105–20
40. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, A Chirino R, Dávalos M, Méndez-Sánchez N, Arrese M, Schinoni M, Lucena MI, Andrade RJ. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol.* 2014; 13 (2): 231–9.
41. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalandi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, Hayashi PH; DILIIN Research Group. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9 (6): 517–523. e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.019>.
42. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ.* 2012 Oct 2; 184 (14): 1565–70. <https://doi.org/10.1503/cmaj.118223>.
43. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71 (1): 37–43. <https://doi.org/10.2146/ajhp.130165>.
44. No authors listed. Moxifloxacin – a new fluoroquinolone antibacterial. *Drug Ther Bull.* 2004; 42: 61–2.
45. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (6): 1403–13. <https://doi.org/10.1185/030079907X188099>. Epub 2007 May 8. Erratum in: *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (9): 2303. Dosage error in article text.
46. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ.* 2012 Oct 2; 184 (14): 1565–70. <https://doi.org/10.1503/cmaj.118223>.
47. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013 Jun; 144 (7): 1419–25. e1–3; quiz e19–20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>.
48. Marfines G, Butturini L, Menozzi I, Restori G, Boiardi L, Bernardi S, Baldassari P. Amikacin-induced liver toxicity: correlations between biochemical indexes and ultrastructural features in an experimental model. *Rev Med Univ Navarra.* 1988 Jan-Mar; 32 (1): 41–5.
49. Lietman PS. Liver disease, aminoglycoside antibiotics and renal dysfunction. *Hepatology.* 1988 Jul-Aug; 8 (4): 966–8. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080442>.
50. Ghoda A, Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus.* 2020 Jul 31; 12 (7): e9487. <https://doi.org/10.7759/cureus.9487>.
51. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jun; 8 (5): 509–519. <https://doi.org/10.1177/205604620924157>.
52. Yang Z, Xu M, Yi JQ, Jia WD. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005 Feb; 4 (1): 60–3.
53. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, Faure P, Akhavan P, Low DE, Kain KC. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multifocal involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15; 191 (2): 193–7. <https://doi.org/10.1086/426870>.
54. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X). Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25.
55. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181 (2): 271–280. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
56. Liu F, Long X, Zou W, et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv Preprint* 3 March 2020: 2020.2002.2028.20029181. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>.
57. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv Preprint* 4 February 2020: 2020.2002.2003.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
58. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical Features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv Preprint* 28 February 2020: 2020.2002.2026.20026971. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>.

59. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5 (5): 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
60. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. Epub ahead of print 14 March 2020. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30.
62. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, Wang L, Chen Y, Liu W, Zhang K, Wu Y, Yang Z, Tao J, Feng J, Liu K, Ye X, Wang R, Zhang X, Zha Y. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting with Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020; 221 (11): 1775–1781. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa113>. Erratum in: *J Infect Dis*. 2020; 222 (3): 519.
63. McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology*. 2016; 151 (6): 1087–1095. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.048>.
64. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Available at: <https://minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 25.01.2021).
Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 9 (10/26/2021). Available at: <https://minzdrav.gov.ru> (date accessed: 01/25/2021).
65. Официальный сайт Агентства по контролю лекарственных средств и изделий медицинского применения Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) Report on the Deliberation Results: Avigan Tablet 200 mg (Favipiravir). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> (дата обращения: 26.02.2021).
The official website of the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Report on the Deliberation Results: Avigan Tablet 200 mg (Favipiravir). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> (date accessed: 02/26/2021).
66. Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.com> (дата обращения: 26.02.2021).
Information resource for practical health care professionals Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.com> (date accessed: 02/26/2021).
67. Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения clinicaltrials.gov. Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380/Liver Injury in Patients With COVID-19](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380/Liver%20Injury%20in%20Patients%20With%20COVID-19) (дата обращения: 26.02.2021).
Clinicaltrials.gov, an information resource for healthcare practitioners. Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380/Liver Injury in Patients With COVID-19](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380/Liver%20Injury%20in%20Patients%20With%20COVID-19) (date accessed: 02/26/2021).
68. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009; 51 (2): 237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
69. Садовникова И. В., Садовникова В. В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2007; (17): 1: 69. Sadovnikova I. V., Sadovnikova V. V. Clinical and experimental substantiation of ursosanotherapy for toxic drug hepatitis. *Russ. Journ. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol*. 2007; (17): 1: 69.
70. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017; 1 (8): 726–735. Published 2017 Sep 11. DOI: 10.1002/hep4.1088.
71. Ahmed S, Onteddu NK, Jabur A, Vulasala SSR, Kollu S. Delayed Presentation of Drug-Induced Hepatic Injury. *Cureus*. 2020;12(8): e9713. Published 2020 Aug 13. <https://doi.org/10.7759/cureus.9713>
72. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019; 8 (1): 89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18
73. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)63727-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf) (дата обращения: 11.02.2021).
74. Wree A, Dechène A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011; 84 (1): 54–59. <https://doi.org/10.1159/000322298>
75. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019 Jan-Mar; 8 (1): 89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
76. El-Sherbiny GA, Taye A, Abdel-Raheem IT. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of hepatotoxicity caused by amoxicillin-clavulanic acid in rats. *Ann Hepatol*. 2009 Apr-Jun; 8 (2): 134–40.
77. Chen X, Xu J, Zhang C, Yu T, Wang H, Zhao M, Duan ZH, Zhang Y, Xu JM, Xu DX. The protective effects of ursodeoxycholic acid on isoniazid plus rifampicin induced liver injury in mice. *Eur J Pharmacol*. 2011 May 20; 659 (1): 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.03.007>.
78. Ali FEM, Hassanein EHM, Bakr AG, El-Shoura EAM, El-Gamal DA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH. Ursodeoxycholic acid abrogates gentamicin-induced hepatotoxicity in rats: Role of NF-κB-p65/TNF-α, Bax/Bcl-xl/Caspase-3, and eNOS/iNOS pathways. *Life Sci*. 2020 Aug 1; 254: 117760. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117760>. Epub 2020 May 8.
79. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодеззоксиколевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; (10) 2: 147–52. Martsevich S. Yu., Kufishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I. et al. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of treatment with statins in patients with diseases of the liver, gallbladder and (or) biliary tract (RACURS study). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; (10) 2: 147–52.
80. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вести*. 2009; (2): 78–83. Ivashkin V. T., Zharkova M. S., Mayevskaya M. V., Lapshin A. V. A case of severe drug-induced hepatitis induced by prolonged use of cordarone. *Russian medical news*. 2009; (2): 78–83.
81. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (5): 71–74. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.5.71-74
82. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. А case of multiple side effects of amiodarone. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (5): 71–74. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.5.71-74
82. Государственный реестр лекарственных средств Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 11.02.2021).
State Register of Medicines Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date of access: 11.02.2021).

Статья поступила / Received 05.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 09.03.2021

Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна¹, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 3910-6585

Переверзев Антон Павлович, к.м.н. доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: acchirurg@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>. eLibrary SPIN: 4842-3770

Павлеева Елена Евгеньевна, к.м.н. ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии². E-mail: pavleeva.elena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>

Романовский Ростислав Русланович, ординатор II года по специальности «терапия»³. E-mail: rostislavxd45@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинава Департамента здравоохранения Москвы»

А.С. Логинава Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: О.Д. Остроумова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>

About authors

Ostroumova Olga D.¹ E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 3910-6585

Pereverzev Anton P.¹ E-mail: acchirurg@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>. eLibrary SPIN: 4842-3770

Pavleeva Elena E.² E-mail: pavleeva.elena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>

Romanovsky Rostislav R.³ E-mail: rostislavxd45@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.

For citation: Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E., Romanovsky R.R. Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID 19 era. *Medical alphabet*. 2021; (1): 31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>



Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с артериальной гипертензией

О. А. Полякова¹, А. А. Кириченко¹, И. А. Бородин²

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

²Центр диагностики и реабилитации – филиал ООО «Газпром Трансгаз Москва», Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хроническое системное воспаление играет одну из ключевых ролей в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее причинно-следственная связь между воспалением и артериальной гипертензией (АГ) до конца не определена.

Цель исследования. Оценить уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у лиц молодого и среднего возраста и их связь с АГ.

Материалы и методы. Обследованы 427 пациентов в возрасте 30–55 лет (41 [35; 48] год), проходящих периодический медицинский осмотр на базе Центра диагностики и реабилитации ООО «Газпром Трансгаз Москва» с ноября 2018 по февраль 2020 года. 169 пациентов были оценены в динамике через 12 месяцев. Пациенты с наличием острого воспалительного заболевания или обострением хронического, принимающие гиполлипидемическую, противовоспалительную, гормонально-заместительную терапию, исключались из исследования. Уровень вч-СРБ определяли иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе, с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л. Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 10. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Среди лиц молодого и среднего возраста повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л было обнаружено у 26,9% участников исследования. Концентрации вч-СРБ статистически значимо коррелировали с индексом массы тела ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и уровнем систолического артериального давления ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Частота выявления АГ у лиц с вч-СРБ ≥ 2 мг/л была выше, чем у лиц с нормальными уровнями маркера (65,2 против 40,1%; $p = 0,000004$). Между повышением уровня вч-СРБ и АГ имелась статистически значимая связь (ОШ = 2,8; 95% ДИ: 1,8–4,4; $p = 0,000004$).

Заключение. Полученные данные указывают на то, что у лиц молодого и среднего возраста повышенный уровень вч-СРБ ассоциирован с АГ, а также позволяют предположить, что хроническое системное воспаление является фактором, способствующим развитию АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокочувствительный С-реактивный белок, С-реактивный белок, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged individuals and their association with hypertension

O. A. Polyakova¹, A. A. Kirichenko¹, I. A. Borodin²

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Centre for Diagnostics and Rehabilitation – a Subsidiary of Gazprom Transgaz Moscow, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Chronic systemic inflammation plays a key role in the development of cardiovascular disease. However, the causal relationship between inflammation and arterial hypertension (AH) is not fully determined.

Objective. To assess the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in young and middle-aged individuals and their association with AH.

Materials and methods. The study involved 427 patients aged 30 to 55 years (41 [35; 48] years) undergoing a periodic medical examination on the basis of Gazprom Transgaz Moscow's Centre for Diagnostics and Rehabilitation from November 2018 to February 2020. 169 patients were evaluated in dynamics after a year. Patients with acute inflammatory disease or chronic exacerbation, taking hypolipidemic, anti-inflammatory, hormone replacement therapy were excluded from the study. The hs-CRP level was determined by an immunoturbidimetric method with latex gain, with a lower detection limit of 0.1 mg/l. Statistical processing of the results was carried out in Statistica 10 program. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Among young and middle-aged individuals increase in the level of hs-CRP ≥ 2 mg/l was found in 26.9% of participants of the research. Protein concentrations were most significantly associated with body mass index ($r = 0.53$; $p < 0.05$) and systolic blood pressure ($r = 0.28$; $p < 0.05$). Persons with hs-CRP ≥ 2 mg/l had a frequency of identification of AH above, then at persons with normal levels of a marker (65.2 against 40.1%; $p = 0.000004$). There was a statistically significant association between an increase in the level of hs-CRP and hypertension (OR = 2.8; 95% CI: 1.8–4.4; $p = 0.000004$).

Conclusions. The findings indicate that elevated hs-CRP levels are associated with AH in young and middle-aged individuals, and also suggest that chronic systemic inflammation is an independent contributor to the development of AH.

KEY WORDS: high-sensitivity C-reactive protein, C-reactive protein, arterial hypertension, cardiovascular diseases, inflammation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1]. Одним из ключевых факторов риска ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). Распространенность гипертензии среди лиц молодого и среднего возраста неуклонно растет: к 2025 году прогнозируется увели-

чение количества пациентов с АГ до 1,5 млрд во всем мире [2]. По данным ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ в возрасте от 25 до 64 лет в российской популяции среди мужчин достигает 49,1%, а среди женщин – 39,9% [3].

В последние годы особое внимание уделяется роли воспаления в развитии АГ. Имеются данные, что практически все аспекты воспаления являются патогене-

тическими звеньями развития и прогрессирования АГ и связанного с ней повреждения органов-мишеней [4]. Напряжение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия стимулируют миграцию и накопление иммунокомпетентных клеток в сосудистой стенке [5–7], выработку широкого спектра провоспалительных сигнальных молекул [8, 9], что потенцирует ремоделирование сосудистой стенки, приводя к повышению уровня артериального давления (АД). Тем не менее до сих пор остается открытым вопрос о причинно-следственной связи между АГ и воспалением: что первично, а что вторично [4, 5]. Одним из самых изученных биомаркеров воспаления, с позиции прогностической ценности как в первичной, так и во вторичной профилактике, является высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) [10]. По данным литературы, между повышением вч-СРБ и риском развития АГ существует взаимосвязь, однако имеются и противоречивые сведения [11, 12].

В свете вышеизложенного целью данного исследования явилась оценка уровней вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста и их связи с АГ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, в котором приняло участие 427 человек молодого и среднего возраста, проходящих периодический медицинский осмотр (ПМО) на базе Центра диагностики и реабилитации ООО «Газпром Трансгаз Москва» с ноября 2018 по февраль 2020 года.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 30 до 55 лет, прохождение ПМО с проведением инструментального и лабораторного обследования на базе Центра диагностики и реабилитации, согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие острого воспалительного заболевания или обострения хронического (до 1 месяца до включения в исследование), ишемической болезни сердца и сосудов головного мозга, злокачественной и симптоматической гипертензии, хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения, прием постоянной противовоспалительной, гиполипидемической, заместительной гормональной и контрацептивной терапии.

Обследование проводилось в соответствии с профессией работника и порядком проведения ПМО согласно приказу Минздрава России № 302н от 12.04.2011 и включало осмотр терапевта, профпатолога, узких специалистов (офтальмолог, уролог, гинеколог, хирург, оториноларинголог, невролог, дерматолог), выполнение электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением уровней глюкозы и общего холестерина. Дополнительно забиралась кровь для анализа на вч-СРБ, который оценивался на биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman coulter, США), иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л и референсными значениями по лаборатории (< 1,00).

Измерение «офисного» АД проводили по методу Короткова согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2, 13]. Наличие АГ определялось фактом ранее установленного диагноза АГ, впервые выявленная АГ диагностировалась согласно европейским рекомендациям 2018 года [13]. В динамике оценивали наличие впервые выявленной АГ. Под абдоминальным ожирением подразумевали индекс распределения жировой ткани (ОТ/ОБ) более 0,90 у мужчин и более 0,85 у женщин согласно дефинициям метаболического синдрома Международной федерации диабета (IDF) 2005 и 2009 годов [14]. За наличие у пациента гиперхолестеринемии и гипергликемии принимались значения общего холестерина выше 4,9 ммоль/л, глюкозы венозной крови – более 5,6 ммоль/л соответственно [2]. Уровни вч-СРБ 2 мг/л и выше расценивались как повышенные [15].

Для стратификации кардиоваскулярного риска развития ССЗ использовались шкала SCORE для лиц 40 лет и старше, относительного риска для лиц младше 40 лет, классификация относительных категорий риска по уровню вч-СРБ, принятая Американской ассоциацией кардиологов [1, 16].

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе Statistica 10. Проверка распределения количественных данных на нормальность производилась по критерию Шапиро–Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах, соответствующий 25-му и 75-му процентилю. Применялись методы непараметрической статистики: корреляционный анализ по критерию Спирмена, тест Манна–Уитни для двух независимых выборок и тест Вилкоксона для двух зависимых выборок. Для определения связи между качественными данными использовались критерий χ^2 Пирсона и четырехпольная таблица для расчета отношения шансов. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были отобраны 427 пациентов без явных признаков острого воспалительного процесса (медиана по возрасту – 41 [35; 48] год). Пациентов в возрасте 30–39 и 40–55 лет было 44 и 56 % соответственно. Число лиц мужского пола составило 83 %. Распространенность АГ среди всей обследуемой группы лиц была высокой и составила 46 %. Среди лиц моложе 40 лет АГ была отмечена у 19,5 %, 40 лет и старше – у 80,5 % участников исследования. Из числа пациентов с АГ 50 (25 %) человек регулярно принимали антигипертензивную терапию (АГТ), однако целевой уровень АД был достигнут только у 16 (32 %) пациентов. Также среди участников исследования отмечена высокая распространенность таких факторов сердечно-сосудистого риска, как курение (41 %), избыточная масса тела (41 %), ожирение I–III степени (28 %), абдоминальное ожирение (44 %), гиперхолестеринемия (83 %) и гипергликемия натощак (36 %). У лиц женского пола оценивалась частота встречаемости ранней менопаузы [2]: из 73 пациенток только у 1 женщины менопаузальное состояние было зарегистрировано до 45-летнего возраста.

Повышение уровня вч-СРБ во всей исследуемой группе было зарегистрировано у 115 (26,9 %) участников

Таблица 1
Лабораторные показатели обследованных лиц с наличием и отсутствием АГ, n = 427

Показатель	Группы и достоверность различий		
	Пациенты с АГ, n = 200	Пациенты без АГ, n = 227	P-value
СОЭ, мм/ч	6,50 [4,00; 10,50]	5,00 [3,00; 8,00]	0,0002
Общий холестерин, ммоль/л	6,12 [5,32; 7,02]	5,84 [5,08; 6,61]	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,50 [5,12; 5,94]	5,37 [5,02; 5,71]	0,01
вч-СРБ, мг/л	1,49 [0,79; 2,62]	0,86 [0,42; 1,69]	0,0000001
Исходный вч-СРБ ≥ 2 мг/л, n (%)	75 (37,5)	40 (17,6)	0,000004

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). P – между группами пациентов с наличием и отсутствием АГ.

Таблица 2
Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц с АГ при наличии или отсутствии ожирения, n = 200

Показатели	Группы и достоверность различий		
	Пациенты с АГ и ожирением, n = 122	Пациенты с АГ и без ожирения, n = 78	P-value
Количество пациентов с повышенным уровнем вч-СРБ, абс., %	56 (45,9)	19 (24,4)	0,003
Уровень вч-СРБ, мг/л	1,86 [1,07; 3,18]	0,89 [0,51; 1,93]	0,000001

Примечание: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). P – между группами пациентов с наличием и отсутствием ожирения.

исследования, причем в 87,0 % случаев его значение находилось в пределах 2–5 мг/л, в 10,5 % – в диапазоне 5–10 мг/л, в 2,5 % – выше 10 мг/л. Концентрация вч-СРБ прямо положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,18$; $p < 0,05$), индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,53$; $p < 0,05$), уровнем систолического ($r = 0,28$; $p < 0,05$) и диастолического АД ($r = 0,26$; $p < 0,05$), частотой сердечных сокращений ($r = 0,20$; $p < 0,05$), уровнем общего холестерина ($r = 0,19$; $p < 0,05$), глюкозы плазмы крови ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,20$; $p < 0,05$).

Частота выявления АГ у лиц с повышенным уровнем вч-СРБ была выше, чем у лиц с нормальными уровнями данного маркера (65,2 против 40,1 % соответственно; $p = 0,000004$).

При разделении пациентов на подгруппы с наличием и отсутствием АГ было выявлено, что более 1/3 (37,5 %) пациентов с АГ имели повышение уровня вч-СРБ больше 2 мг/л (для сравнения, у лиц без АГ – 17,6%; $p = 0,000004$). При этом у 83 % об-

следованных лиц с АГ значение данного показателя находилось в пределах 2–5 мг/л, у 13 % – в диапазоне 5–10 мг/л, у 4 % – более 10 мг/л (для сравнения: у лиц без АГ – 16,7; 0,9; 0,0 %). Концентрация вч-СРБ у пациентов с АГ была статистически значимо выше ($p = 0,0000001$) по сравнению с нормотониками на 0,63 мг/л (табл. 1). Однако необходимо отметить, что группы были несопоставимы по распространенности традиционных факторов риска. Так, пациенты с АГ были статистически значимо старше (в среднем на 10 лет, 47 [41,5; 52,0] против 37 [33,0; 41,0]; $p = 0,0000001$), имели более высокий ИМТ (на 3,4 кг/м², 29,1 [26,1; 32,6] против 25,7 [23,1; 28,1]; $p = 0,0000001$), чаще имели ожирение I–III степени (44,5 против 12,8 %; $p = 0,0000001$), абдоминальное ожирение (60,5 против 28,6 %; $p = 0,0000001$), гиперхолестеринемия (87,5 против 79,3 %; $p = 0,02$), гипергликемию (43,5 против 30,0 %; $p = 0,004$). По полу, статусу курения, семейному анамнезу ранних случаев ССЗ, ранней менопаузе статистически значимых отличий между группами выявлено не было. Количество курящих пациентов было относительно высоким в обеих группах (44,5 против 37,0 %). Отличия между группами по лабораторным показателям представлены в таблице 1.

Среди участников исследования в возрасте от 30 до 39 лет к низкому риску по шкале относительного риска относилось 34,2 % пациентов с АГ ($n = 38$), 48,6 % пациентов без АГ ($n = 146$), к среднему риску (2–4 балла по шкале) – 50,0 и 50,7 %, к высокому – 15,8 и 0,7 % соответственно. По шкале SCORE (для лиц 40 лет и старше) к низкому риску относилось 20,3 % пациентов с АГ ($n = 158$), 49,4 % пациентов без АГ ($n = 77$), к среднему риску – 57,0 и 49,4 %, к высокому риску – 18,4 и 1,2 % соответственно, очень высокий риск был констатирован только у 4,3 % пациентов из подгруппы с АГ.

При стратификации риска ССЗ по уровню вч-СРБ [16] к низкому риску относилось 33,5 % пациентов с АГ, 55,9 % пациентов без АГ, к среднему риску – 43,5 и 35,7 % соответственно, к высокому риску – 23,0 против 8,4 % соответственно (различия между группами по всем категориям риска статистически значимы; $p = 0,000001$).

В связи с наличием статистически значимой взаимосвязи между повышенным уровнем вч-СРБ и ожирением, с одной стороны, и более высокой распространенностью ожирения в подгруппе больных АГ – с другой, мы проанализировали частоту АГ у пациентов с ожирением в зависимости от уровня вч-СРБ. Нами установлено, что в подгруппе пациентов с ожирением и вч-СРБ ≥ 2 мг/л АГ также встречалась чаще, чем среди больных с ожирением, но с нормальными уровнями вч-СРБ (74,0 против 59,5 %), хотя эта разница не была статистически значимой.

Распределение уровней вч-СРБ у лиц с АГ и наличием или отсутствием ожирения представлено в таблице 2. Частота повышенного уровня вч-СРБ в подгруппе лиц с АГ без ожирения составила 24,0 %, тогда как у лиц с АГ и ожирением – 45,9 % (различия между подгруппами статистически значимы).

Необходимо отметить, что в подгруппе пациентов с АГ и исходным $\text{вч-СРБ} \geq 2$ мг/л уровень вч-СРБ при наличии или отсутствии ожирения соотносился по абсолютным значениям и достоверно не отличался (медиана – 3,30 [2,41; 4,28] против 3,24 [2,59; 4,40] мг/л соответственно; $p = 0,99$).

В связи с тем, что, с точки зрения кардиоваскулярного риска, более значимым является именно тип распределения жировой ткани, а не ожирение, диагностируемое по соотношению веса к росту пациента, мы оценили наличие или отсутствие АГ в двух группах пациентов: 1) у пациентов с ожирением I–III степени по ИМТ и уровнем $\text{вч-СРБ} \geq 2$ мг/л; 2) у пациентов с абдоминальным ожирением и уровнем $\text{вч-СРБ} \geq 2$ мг/л. Статистически значимой ассоциацией между ожирением и наличием АГ оказалась только в группе пациентов с абдоминальным типом ожирения и повышенным уровнем вч-СРБ (отношение шансов (ОШ) = 3,6; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,8–7,2; $p < 0,001$). Также связь между повышением вч-СРБ и наличием АГ существовала и без учета типа ожирения (ОШ = 2,8; 95 % ДИ: 1,8–4,4; $p = 0,000004$).

В динамике было обследовано 169 пациентов, из них с АГ – 87 человек, без АГ – 82. У пациентов с АГ на первом осмотре повышение уровня $\text{вч-СРБ} \geq 2$ мг/л встречалось у 39,1 % человек, а в группе без АГ – у 20,7 % ($p = 0,000004$). Исходно уровень вч-СРБ у пациентов с АГ составил 1,43 [0,76; 2,75], через год – 1,47 [0,92; 2,37] мг/л, у пациентов без АГ – 0,93 [0,47; 1,84] и 0,84 [0,47; 1,34] мг/л соответственно. При этом как исходно, так и при повторном измерении уровень вч-СРБ был статистически значимо выше у больных с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД ($p = 0,002$ и $0,00002$ соответственно).

Среди пациентов, не имеющих исходно АГ, она была впервые выявлена при повторном осмотре у 28 (34,1 %) человек. Первичный уровень вч-СРБ у этих пациентов был выше, чем у тех, у кого АГ не развилась в процессе динамического наблюдения (1,23 против 0,82 мг/л; $p = 0,140$), в повторном измерении выявлена аналогичная закономерность, при этом различия были статистически значимыми (1,21 против 0,66 мг/л; $p = 0,002$).

Обсуждение

Наши результаты показали, что повышенные уровни $\text{вч-СРБ} \geq 2$ мг/л, свидетельствующие о хроническом системном воспалении, у лиц молодого и среднего возраста встречаются довольно часто (26,9 %), что согласуется с данными популяционного исследования ЭССЕ-РФ, в котором в возрастных группах 25–34, 35–44, 45–54 лет повышенные уровни вч-СРБ были выявлены в 15,4; 21,5 и 28,0 % случаев, следует отметить, что повышенным уровнем вч-СРБ в этом исследовании считали значение ≥ 3 мг/л [17]. Также мы обнаружили, что вч-СРБ в обследованной нами когорте пациентов был наиболее значимо ассоциирован с уровнем систолического АД и ИМТ. С нашими результатами согласуются также данные Н. D. Sesso *et al.* [11]. К подобному выводу

пришли и американские ученые, которые в течение 7,8 года наблюдали 20 525 женщин среднего возраста: у пациенток с самым высоким уровнем вч-СРБ риск развития АГ был увеличен в 2,5 раза [11]. Аналогичные результаты получены в финском популяционном исследовании (379 мужчин среднего возраста с исходно нормальным уровнем АД, период наблюдения – 11 лет): при повышении базального уровня протеина ≥ 3 мг/л риск развития АГ повышался в 2,8 раза [18]. Напротив, L. E. Bautista *et al.* [12] не выявили связи между уровнем вч-СРБ и уровнями систолического и диастолического АД. Вместе с тем результаты исследований все же позволяют предполагать, что системное воспаление участвует в патогенезе развития АГ [4].

Впрочем, данные многих исследований демонстрируют, что на уровень вч-СРБ значимо влияют метаболические факторы. Так, в исследовании CARDIA [19] (пациенты 25–37 лет) после поправки на ИМТ ассоциации между уровнем вч-СРБ и АГ не наблюдалось [19].

Действительно, более высокие уровни вч-СРБ ассоциированы с ожирением и инсулинорезистентностью, при которых увеличен объем абдоминального жира, и за счет высвобождения вазоактивных веществ из адипоцитов стимулируется системное воспаление, отражением чего и является повышенный уровень вч-СРБ в сыворотке крови.

Тем не менее наши результаты показали, что взаимосвязь вч-СРБ с АГ наблюдается независимо от наличия ожирения, хотя частота АГ у лиц с повышенным уровнем вч-СРБ и ожирением выше, чем у лиц с нормальным значением вч-СРБ и ожирением, что позволяет предполагать, что хроническое системное воспаление является самостоятельным фактором, способствующим развитию АГ. Y. Kansui *et al.* [20], которые обследовали японских мужчин молодого и среднего возраста, также обнаружили, что связь между вч-СРБ и АГ наблюдается независимо от наличия ожирения, сахарного диабета, уровней холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в плазме крови. На основании полученных данных ученые сделали вывод, что более высокие уровни протеина могут способствовать развитию АГ независимо от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности [20].

Важно отметить, что в настоящем исследовании уровни вч-СРБ демонстрировали стабильность в динамике. Через год среди пациентов с исходно средним риском ССЗ по уровню СРБ вероятность развития АГ оказалась выше. Данный факт имеет особое значение для клинической практики, так как наиболее целесообразным считается измерение уровней вч-СРБ у лиц именно с промежуточным риском ССЗ – эти пациенты могут получить больше пользы от определения так называемого скрытого высокого сосудистого риска [15].

Заключение

Таким образом, полученные нами данные указывают на необходимость определения уровней вч-СРБ наравне с традиционными факторами риска ССЗ среди

лиц молодого и среднего возраста. В ходе проведенного исследования выявлена ассоциация между повышением уровня вч-СРБ и АГ, в том числе и у лиц без ожирения, что может свидетельствовать о роли хронического вялотекущего воспаления в развитии и прогрессировании АГ.

Список литературы [References]

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6): 7–122. Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; (6): 7–122 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3786 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 450–466. Prevalence of arterial hypertension, treatment coverage and its effectiveness in the Russian Federation (data from the observational study ESSE-RF-2). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (4): 450–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
4. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. Can J Cardiol. 2020; 36 (5): 635–647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>
5. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. J Exp Med. 2018; 215: 21–33. <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>
6. Barhoumi T, Fraulob-Aquino JC, Mian MOR, et al. Matrix metalloproteinase-2 knockout prevents angiotensin II-induced vascular injury. Cardiovasc Res. 2017; 113: 1753–62. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx115>
7. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. FASEB J. 2016; 30: 1987–99. <https://doi.org/10.1096/fj.201500888R>
8. Chan AH, Schroder K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines. J Exp Med. 2020; 217: e20190314. <https://doi.org/10.1084/jem.20190314>
9. Loperena R, Harrison DG. Oxidative stress and hypertensive diseases. Med Clin North Am. 2017; 101: 169–93. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.004>
10. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010; 375: 132–140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
11. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003; 290 (22): 2945–51. <https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2945>
12. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. J Hum Hypertens. 2005; 19 (2): 149–54. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785>
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 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; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120 (16): 1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1376–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003 Jan 28; 107 (3): 499–511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>
17. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д., и др. Распространенность повышенного уровня с-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (6): 597–605. The prevalence of elevated levels of C-reactive protein and its association with traditional risk factors and morbidity among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (6): 597–605 (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-19-23>
18. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. Hypertension. 2004; 44 (6): 859–65. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000146691.51307.84>
19. Lakoski SG, Herrington DM, Siscovick DM, Hulley SB. C-Reactive Protein Concentration and Incident Hypertension in Young Adults: The CARDIA Study. Arch Intern Med. 2006; 166 (3): 345–349. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.3.345>
20. Kansui Y, Matsumura K, Morinaga Y, et al. C-reactive protein and incident hypertension in a worksite population of Japanese men. J Clin Hypertens [Greenwich]. 2019; 21 (4): 524–532. <https://doi.org/10.1111/jch.13510>

Статья поступила / Received 25.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 01.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Сведения об авторах

Полякова Ольга Александровна, аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Кириченко Андрей Аполлонович, д.м.н., проф., проф. кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-8364-7472

Бородин Игорь Анатольевич, начальник². E-mail: borodin@gtm.gazprom.ru
ORCID ID: 0000-0002-9321-3026

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

²Центр диагностики и реабилитации – филиал ООО «Газпром Трансгаз Москва», Москва

Автор для переписки: Полякова Ольга Александровна.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

Для цитирования: Полякова О. А., Кириченко А. А., Бородин И. А. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. 2021; (1): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-44-48>

About authors

Polyakova Olga A.¹ E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Kirichenko Andrey A.¹ E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-8364-7472

Borodin Igor A.² E-mail: borodin@gtm.gazprom.ru
ORCID ID: 0000-0002-9321-3026

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Centre for Diagnostics and Rehabilitation – a Subsidiary of Gazprom Transgaz Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Polyakova Olga A.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

For citation: Polyakova O. A., Kirichenko A. A., Borodin I. A. Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged individuals and their association with hypertension. Medical alphabet. 2021; (1): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-44-48>



Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия

О. Д. Остроумова¹, С. А. Близняк², А. И. Кочетков¹, А. Г. Комарова²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Одной из причин развития гемолитической анемии (ГА) могут быть лекарственные средства, в том числе некоторые антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, противоопухолевые и антигипертензивные препараты. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия (ЛИГА) развивается на фоне приема антибактериальных препаратов. Истинная распространенность ЛИГА не известна и приблизительно составляет один случай на 1,0–1,2 млн пациентов. Механизмы возникновения ЛИГА подразделяются на иммунные и метаболические (неиммунные). Первый механизм связан с формированием гаптенных, второй вариант – с формированием иммунных комплексов, третий опосредован образованием истинных аутоантител к эритроцитам, четвертым вариантом иммунного механизма возникновения ЛИГА является неиммунологическая абсорбция белка на мембранах эритроцитов. Факторы риска развития ЛИГА полностью не установлены. Наиболее распространенным наследственным фактором риска развития ЛИГА является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Основным методом диагностики ЛИГА является прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса). Важное значение имеет временная связь между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов ГА. Стратегия лечения ЛИГА определяется тяжестью заболевания. Во всех случаях лечение должно быть начато с выявления и отмены лекарственного средства, инициировавшего возникновение ГА. При развитии тяжелой ГА может потребоваться проведение гемодиализа. Профилактика ЛИГА предполагает отказ от применения лекарственных препаратов, связанных с высоким риском ее развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемолитическая анемия, лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции, цефалоспорины, нестероидные противовоспалительные средства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hemolytic anemia

O. D. Ostroumova¹, S. A. Bliznyuk², A. I. Kochetkov¹, A. G. Komarova²

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

SUMMARY

One of the reasons for the development of hemolytic anemia (HA) can be drugs, including some antibacterial, non-steroidal anti-inflammatory, antitumor and antihypertensive drugs. It was found that the most common drug-induced hemolytic anemia (DIHA) develops against the background of taking antibacterial drugs. The true prevalence of DIHA is not known and is approximately one case per 1.0–1.2 million patients. The mechanisms of the occurrence of DIHA are divided into immune and metabolic (non-immune). The first mechanism is associated with the formation of haptens, the second option – with the formation of immune complexes, the third option is mediated by the formation of true autoantibodies to red blood cells, the fourth option of the immune mechanism of the occurrence of DIHA is non-immunological protein adsorption on the membranes of red blood cells. The risk factors for the development of DIHA are not fully established. The most common hereditary risk factor for DIHA is glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The main method of diagnosing DIHA is a direct antiglobulin test (direct Coombs' test). The temporal relationship between the use of the inducer drug and the development of HA symptoms is important. The treatment strategy of DIHA is determined by the severity of the disease. In all cases, treatment should be initiated with the identification and withdrawal of the drug that initiated the occurrence of HA. With the development of severe HA, hemodialysis may be required. Prevention of DIHA involves avoiding the use of drugs associated with a high risk of its development.

KEY WORDS: hemolytic anemia, drug-induced hemolytic anemia, drugs, adverse drug reactions, cephalosporins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Гемолитическая анемия (ГА) – нормоцитарная анемия, возникающая в результате преждевременного разрушения эритроцитов или гемолиза [1]. Одной из причин развития ГА может быть следствие воздействия различных лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной (ЛИ) [2].

Согласно литературным данным, с развитием ЛИГА ассоциирован прием более 130 ЛС, из них наиболее часто упоминаются антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов второго и третьего поколений, диклофенак, рифампицин, оксалиплатин и флударабин [3]. Согласно результатам исследования G. Garratty [4], из 127 ЛС, прием которых был ассоциирован с возникновением ГА, 42% являлись антибактериальными, 16% – нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), 13% –

противоопухолевыми и 6% – антигипертензивными, в том числе диуретиками. Наиболее часто развитие ЛИГА ассоциировалось с приемом цефотетана (53%), цефтриаксона (16%), пиперациллина (9%) и ингибиторов бета-лактамаз (5%). ЛИГА с летальным исходом наиболее часто была взаимосвязана с назначением цефотетана (8%) и цефтриаксона (6%), особенно у детей раннего возраста [4].

При приеме цефалоспоринов первого поколения может наблюдаться положительная прямая проба Кумбса, а ГА развивается довольно редко. Среди цефалоспоринов второго поколения наиболее часто с развитием ЛИГА ассоциируется прием цефотетана. Но чаще всего причиной развития ЛИГА являются цефалоспорины третьего поколения [5].

ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением ГА, суммированы в таблице 1 [6–47].

Таблица 1
**Лекарственные средства, прием которых ассоциирован
с возникновением лекарственно-индуцированной гемолитической анемии [14–58]**

Группа ЛС	Препарат	Количество сообщений	Механизм	Уровень доказательности
Антибактериальные				
Антибактериальные, пенициллины	Амоксициллин	1 (1984 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Ампициллин	> 10	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Бензилпенициллин	≥ 10	Иммунный, образование гаптенов	С
Антибактериальные, гликопептиды	Ванкомицин	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противолепрозные	Дапсон [6]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные (противотуберкулезные)	Изониазид [7]	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Другие синтетические антибактериальные средства (противотуберкулезные)	Аминосалициловая кислота	< 10	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Клоксациллин	<10	Иммунный	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Латамоксеф	1 (1985 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Левифлоксацин [8]	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Мефлохин	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, тетрациклины	Миноциклин	1 (1994 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Налидиксовая кислота	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение	С
Антибактериальные, пенициллины	Нафциллин	<10	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Нитрофурантоин	1 (1981 г.)	Иммунный, неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Норфлоксацин	1 (1999 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины в комбинациях	Пиперациллин-тазобактам [9]	Неизвестно	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства (противомалярийное средство)	Примахин	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, ансамицины	Рифабутин	Неизвестно	Иммунный	С
Антибактериальные, ансамицины	Рифампицин [10, 11]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антибактериальные, аминогликозиды	Стрептомицин	< 10	Иммунный, адсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфаниламид	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфациетамид [12]	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов. Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфаметоксазол [13, 14]	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов. Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфизоксазол	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, противопротозойные препараты	Сурамин	Неизвестно	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Антибактериальные, гликопептиды	Тейкопанин	1 (2004 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, тетрациклины	Тетрациклин	< 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Триметоприм	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства, противомалярийное средство	Хинин [15, 9, 16]	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антибактериальные, амфениколы	Хлорамфеникол	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, амфениколы	Цефазолин [17]	< 10	Неиммунологическая абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефалексин	5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С

Антибактериальные, цефалоспорины	Цефалотин [18]	≥ 10	Иммунный, абсорбция препарата. Неиммунологическая абсорбция	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефамандол	1 (1985 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефиксим	1 (2000 г.)	Иммунный, абсорбция препарата	С
Антибактериальные	Цефотаксим [19]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефотетам [9, 4, 20–23]	≥ 10	Иммунный, неиммунологическая абсорбция на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефокситин [9, 21]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефпиром	1 (2005 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтазидим	< 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтизоксим [24]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтриаксон [4, 25]	> 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефуросим [9, 21]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, фторхинолоны, хинолоны	Ципрофлоксацин [26]	< 10	Иммунный	С
Антибактериальные, макролиды и азолиты	Эритромицин [27]	< 15	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства, противотуберкулезные средства	Этамбул	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противовирусные				
Противовирусные	Ацикловир	Неизвестно	Иммунный	С
ЛС для лечения ВИЧ-инфекции	Индинавир	Неизвестно	Иммунный	С
Противовирусные	Рибавирин [28, 29]	Неизвестно	Иммунный	С
Противогрибковые				
Антибиотики противогрибковые	Амфотерицин В	< 5	Иммунный	С
Противогрибковые	Кетоконазол	Не известна	Иммунный	С
Противогрибковые	Флюконазол	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Нестероидные противовоспалительные				
НПВС, производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота [30]	1 (1984 г.)	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные фенилуксусной кислоты,	Ацеклофенак	1 (1997 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак [31]	≥ 10	Иммунный, образование аутоантител	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Зомепирак	1 (1983 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Ибупрофен [32]	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Индометацин [33]	Неизвестно	Иммунный	С
НПВС, фенаматы	Мефенаминовая кислота	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Напроксен	< 5	Иммунный	С
НПВС, пиразолон	Метамизол натрия	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Сулиндак [34]	< 10	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Толметин [9]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Фенопрофен	1 (1988 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Этодолак [35]	1 (2000 г.)	Иммунный	С
Угнетающие воспаление и иммунные процессы				
H ₁ -антигистаминные средства	Антазолин	< 5	Иммунный	С
Антигистаминные препараты системного действия	Хлоропирамин	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Сульфаниламиды	Сульфасалазин	< 5	Иммунный	С
Иммунодепрессанты	Такролимус	Неизвестно	Иммунный	С

H ₁ -антигистаминные средства	Хлофенамин	1 (1981 г.)	Иммунный	С
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	< 5	Иммунный	С
Для лечения заболеваний нервной системы				
Ненаркотический анальгетик, НПВС	Набуметон	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Анальгетики, опиоиды	Метадон	< 5	Иммунный	С
Анилиды	Парацетамол (ацетаминофен) [36]	Неизвестно	Иммунный	С
Антипсихотики	Хлорпромазин	< 10	Иммунный	С
Антидепрессанты	Доксепин	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антидепрессанты	Номифензин	≥ 10	Иммунный	С
Противоэпилептические	Карбамазепин [37–39]	3–4 изменения в анализе крови на 100 тыс. назначений	Иммунный	В
Противоэпилептические	Фенобарбитал	Не известна	Иммунный	С
Противоэпилептические	Фенитоин	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противопаркинсонические	Леводопа	Не известна	Иммунный	С
Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы				
Антигипертензивные, вазодилататоры	Гидралазин	1 (1977 г.)	Иммунный	С
Антигипертензивные, ингибиторы АПФ	Каптоприл [40]	Неизвестно	Иммунный	С
Антигипертензивные, альфа-адреномиметики	Метилдопа [41, 42]	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Антиаритмические	Прокаинамид	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Антиаритмические	Хинидин [9, 16]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Диуретики, тиазидные диуретики	Гидрохлортиазид	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Диуретики, калийсберегающие диуретики	Триамтерен	< 5	Иммунный	С
Влияющие на функции органов пищеварения				
Антидиарейные	Катехин	≥ 10	Иммунный	С
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Низатидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Ранитидин [43]	< 10	Иммунный	С
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	Фамотидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	Циметидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Ингибиторы протонной помпы	Лансопразол	Неизвестно	Иммунный	С
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол	Неизвестно	Иммунный	С
Регулирующие процессы обмена веществ				
Сахароснижающие	Инсулин	< 5	Иммунный	С
Сахароснижающие	Метформин [44]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Сахароснижающие	Толбутамид	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Сахароснижающие	Хлорпропамид	< 10	Иммунный	С
Антитиреоидные	Карбимазол	< 5	Иммунный	С
Антиэстрогены	Циклофенил	< 5	Иммунный	С
Противоподагрические	Пробенецид [9]	Неизвестно	Иммунный	С
Витамины	Аскорбиновая кислота [15]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Применяемые при лечении злокачественных новообразований				
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов, эстрогены	Диэтилстильбэстрол	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, ингибиторы протеинкиназ	Иматиниб	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Карбоплатин	< 5	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Кладрибин	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С

Противоопухолевые, алкилирующие средства	Мелфалан	1 (1967 г.)	Иммунный	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Метотрексат	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Оксалиплатин	≥ 10	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Противоопухолевые средства растительного происхождения	Тенипозид	1 (1982 г.)	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Флударабил	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Флуороурацил	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Цисплатин	< 10	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Прочие				
Детоксицирующие средства, включая антитоксины	Метилтиониния хлорид	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Детоксицирующие средства, включая антитоксины	Расбуриказ [45, 46]	Неизвестно	Неиммунный, о окислительное повреждение эритроцитов	С
Фибринолитики	Стрептокиназа	1 (1989 г.)	Иммунный	С
Урологический анальгетик	Феназопиридин [46, 47]	Неизвестно	Иммунный / неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С

Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛС – лекарственное средство, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Уровни доказанности [2]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований «случай – контроль» и (или) постмаркетинговых исследований; С – описания клинических случаев или их серии.

Распространенность

Как и при других ЛИ анемиях, установить причинно-следственную связь между приемом ЛС и возникновением ГА может быть затруднительно, поэтому точная частота развития ЛИГА неизвестна, но приблизительно – это один случай на 1,0–1,2 млн пациентов [49, 4]. Смертность от ЛИГА составляет около 4% [50].

Патофизиологические механизмы

Механизмы возникновения ЛИГА подразделяются на иммунные и метаболические (неиммунные) [51, 52]. Среди иммунных механизмов выделяют четыре основных варианта.

Первый механизм связан с формированием гаптен [53]. Для того чтобы обладать иммуногенными свойствами, поступающий во внутреннюю среду организма чужеродный агент должен иметь молекулярную массу свыше 1000 кДа, а в идеале – более 10000 кДа [4]. ЛС имеют молекулярную массу менее 1000 кДа и могут выступать в роли гаптен – неполных антигенов, которым для приобретения иммуногенности необходимо связаться с более крупной молекулой-переносчиком [4]. Чаще всего такой молекулой являются собственные белки организма. Впоследствии после связывания гаптена с переносчиком возможно образование антител как непосредственно к ЛС и (или) его фрагменту (гаптену), так и к белку-переносчику и (или) его отдельным частям [4]. ЛИГА, ассоциированная с формированием гаптена, возникает при повторном введении причинного ЛС, когда синтезированные при первичном контакте

антитела образуют комплексы с гаптенами, фиксируются на мембране эритроцитов, активируя систему комплемента, и тем самым обуславливают разрушение эритроцитов [3, 54]. С этим типом иммунной реакции связан, например, прием производных пенициллина и цефалоспоринов в высоких дозах. Из группы цефалоспоринов наиболее часто с развитием ГА по механизму гаптенизации связано применение цефотетана и цефтриаксона [55]. Возникновение гемолиза может наступить в течение недели после начала приема препарата, и после его отмены для исчезновения данной нежелательной лекарственной реакции может потребоваться несколько недель. К другим ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением данного типа ЛИГА, относятся миноциклин и стрептомицин [56].

Второй вариант развития иммунной ЛИГА связан с формированием иммунных комплексов и в литературе часто именуется механизмом по типу «невинного наблюдателя» (англ. innocent bystander) [51, 57]. В этом варианте ЛС связывается с антителом (чаще с IgM), образуя иммунный комплекс, который фиксируется на мембране эритроцита, активирует систему комплемента и вызывает внутрисосудистый гемолиз [4]. После активации комплемента образованный иммунный комплекс может покидать поврежденный эритроцит и транслоцироваться на следующий, аналогичным образом приводя к его лизису. Именно эритроциты при этом типе реакции выступают в качестве «невинных наблюдателей» [3]. Для реализации данного механизма достаточно даже крайне небольшого количества ЛС. Прямая проба Кумбса дает положительный результат при использовании антикомплемментарной сыворотки, а после прекращения приема препарата и его выведения из организма результат прямой пробы Кумбса будет отрицательный [51, 57]. Одним из осложнений этого типа ГА является острый внутрисосудистый гемолиз, при котором могут наблюдаться гемоглинурия и острая почечная недостаточность. С данным механизмом формирования иммунной ЛИГА ассоциирован прием хинина и некоторых ЛС группы сульфаниламидов.

Третий вариант иммунного механизма развития ЛИГА опосредован образованием истинных аутоантител к эритроцитам [51, 57]. Первым известным препаратом, ассоциированным с образованием истинных аутоантител, атакующих эритроциты и вызывающих их гемолиз, стал антигипертензивный препарат центрального действия метилдопа [42]. Хотя механизм метилдопа-ассоциированного гемолиза до конца не изучен, существуют две гипотезы [51, 57]. В первой из них постулируется, что метилдопа, связываясь с незрелыми эритроцитами, изменяет структуру их антигенных детерминант, тем самым стимулируя образование антиэритроцитарных аутоантител. Другая гипотеза предполагает воздействие метилдопы и ее метаболитов на состояние иммунной системы и нарушение иммунной толерантности. У 10–20 % пациентов, принимающих метилдопу, наблюдается положительная проба Кумбса, однако гемолиз возникает менее чем у 1 % больных [41, 58]. Другими ЛС, способными индуцировать образование истинных аутоантител к эритроцитам и впоследствии их гемолиз, являются противоопухолевые препараты из группы антиметаболитов кладрибин и флударабин [2].

Четвертым вариантом иммунного механизма возникновения ЛИГА является неиммунологическая абсорбция белка на мембранах эритроцитов [51, 57]. В ходе него под влиянием ЛС происходит модификация структуры мембраны эритроцитов с присоединением к ней новых белковых фрагментов, на фоне чего на мембране становится возможной фиксация антител, в ряде случаев инициирующих лизис эритроцитов. При этом типе ЛИГА проба Кумбса будет положительной [4, 59]. Такой вариант ЛИГА может развиваться при применении, например, ингибиторов β -лактамаз, цисплатина и оксалиплатина [51, 57].

Что касается метаболического механизма патогенеза ЛИГА, то здесь одним из вариантов может служить гемолиз, связанный с оксидативным повреждением эритроцитов [51, 57]. Такой вариант гемолиза может развиваться при применении таких ЛС, как, например, антималярийный препарат примахин, а также под воздействием веществ с ароматической структурой и наличием amino-, нитро- или гидроксильных групп [52]. В такой ситуации происходит изменение структуры гемоглобина с образованием его дериватов зеленой и коричневой окраски, в том числе метгемоглобина, а также нерастворимых гранул внутри эритроцитов, именуемых тельцами Хайнца [52].

Факторами, предрасполагающими к возникновению лекарственно-индуцированного гемолиза, ассоциированного с оксидативным повреждением, являются длительная циркуляция в кровотоке эритроцитов (стареющие эритроциты), а также дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), который может представлять собой самостоятельное наследственное генетически детерминированное заболевание либо быть следствием нарушений в работе других ферментов – никотинамидадениндинуклеотидфосфатазы, метгемоглобинредуктазы и глутатионпероксидазы [52]. Г6ФД – важнейший фермент гексозомонофосфатного пути,

необходимый для восстановления никотинамидадениндинуклеотида, который, в свою очередь, необходим для поддержания глутатиона в восстановленном состоянии [57]. Восстановленный глутатион служит важнейшим фактором защиты клеток от окислительного стресса и в эритроцитах является субстратом для глутатионпероксидазы, элиминирующей из них пероксид, тем самым препятствуя окислительному повреждению [57]. В отсутствие восстановленного глутатиона ЛС с окислительным потенциалом могут вести к окислению сульфгидрильных групп гемоглобина и вызывать гемолиз.

К ЛС, которые способны вызывать гемолиз, ассоциированный с окислительным повреждением у пациентов с дефицитом Г6ФД, относятся, например, дапсон, глибендамид, метиленовый синий, налидиксовая кислота, ниридазол, нитрофурантоин, фенилгидразин, примахин и сульфонамиды [52].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Симптомы ЛИГА, так же, как и ГА, вследствие других причин включают усталость, недомогание, бледность и желтушность кожи и склер, одышку [60], причем симптомы ЛИГА могут сохраняться до 7–10 дней, а иногда даже месяцы или годы после прекращения приема препарата [2].

Прямая проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) применима для выявления антител на эритроцитах или в сыворотке и является основным средством диагностики ЛИГА [57]. Прямая проба Кумбса представляет с собой реакцию между эритроцитами пациента и антиглобулиновой или антикомплемментарной сывороткой. Если на эритроцитах пациента есть антитела или составляющие комплемента, то антитела, содержащиеся в антиглобулиновой сыворотке, будут взаимодействовать с антителами на эритроцитах пациента, вызывая агглютинацию. При возникновении агглютинации проба Кумбса считается положительной. Непрямая проба Кумбса позволяет выявить антитела в сыворотке крови пациента. При исследовании проводится объединение сыворотки пациента с нормальными эритроцитами, после чего их используют в прямой пробе Кумбса. Так идентифицируют антитела, которые прикрепилась к нормальным эритроцитам [61].

Очень важным в диагностике лекарственно-индуцированного характера ГА является временная связь между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов ГА. Для определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием ЛИГА так же, как и в случае других ЛИ симптомов, синдромов и заболеваний, рекомендуется использовать шкалу Наранжо [62]. При опросе пациента следует применять специальные алгоритмы сбора фармакологического анамнеза [63].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими причинами ГА [2]: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, талассемия, наследственный сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, малярия и другие инфекционные заболевания, имплантация клапанов сердца, реакция отторжения трансплантата.

Факторы риска развития ЛИГА окончательно не установлены. Наиболее распространенным наследственным фактором риска развития ЛИГА является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2].

Лечение

Стратегия лечения ЛИГА зависит от тяжести заболевания. Однако во всех случаях лечение должно быть начато с выявления и отмены ЛС-индуктора [2]. Тяжесть ЛИ иммунной ГА определяется скоростью гемолиза. Для ГА, вызванной ЛС по механизму образования гаптена и аутоиммунному механизму, характерны более медленное начало и в большинстве случаев легкая и средняя степень тяжести ГИ [57]. При развитии тяжелой ГА может потребоваться проведение гемодиализа. Лечение глюкокортикостероидами может быть эффективно в случае возникновения аутоиммунной ГА [61]. Реже используются моноклональные антитела к CD 20 (ритуксимаб) и иммуноглобулин. В 2017 году были опубликованы национальные рекомендации Британского общества гематологии (British Society for Haematology), посвященные лечению ЛИ и вторичной аутоиммунной ГА. Согласно этим рекомендациям в случае развития ЛИГА эксперты рекомендуют:

- отменить ЛС, предположительно связанное с развитием гемолитической реакции (уровень доказанности 1А);
- при подозрении на возникновение ЛИГА незамедлительно связаться с лабораторией иммуногематологии для проведения дообследования (уровень доказанности 1С).

В рекомендациях постулируется, что положительное влияние глюкокортикостероидов на течение ГА в настоящее время не доказано, поэтому решение о начале терапии глюкокортикостероидами должно основываться на тяжести гемолиза и вероятности причинно-следственной связи ГА с приемом ЛС (уровень доказанности 2С) [3].

Профилактика

Сложность профилактики ЛИГА обусловлена редкостью возникновения данного заболевания и его непредсказуемостью. Скрининг дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы является основной превентивной стратегией для пациентов, которым необходимо начать лечение ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГА. Рекомендуется по возможности избегать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием неиммунной ЛИГА по механизму окисления (например, сульфаниламиды, нитрофураны, примахин, метформин и др.) [60]. При необходимости назначения ЛС, связанных с высоким риском развития ЛИГА, рекомендован контроль общего анализа крови и непрямого билирубина в динамике. В таких случаях пациенты должны быть осведомлены о симптомах ГА и инструктированы о необходимости немедленно поставить об этом в известность лечащего врача. Случай возникновения ЛИГА должен быть зафиксирован в истории болезни, а пациент предупрежден о риске возникновения повторного эпизода ЛИГА при приеме данного препарата и препаратов, прием которых ассоциирован с повышенным риском ее развития [2].

Заключение

Проведенный анализ показал, что ЛИГА встречается редко, тем не менее возможны и тяжелые случаи развития нежелательной реакции, в том числе с летальным исходом. Для обеспечения адекватной профилактики и раннего выявления ЛИГА необходимо повышать информированность практикующих врачей о мерах профилактики и особенностях ведения таких больных.

Список литературы / References

1. Qahtani S.A. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (6): 5501–5512.
2. Tisdale J. E., Miller D. A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
3. Quentin A. H., Robert S., Edwin M., John D. G., Drew P. and Anita H. on behalf of the British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*; 2017; 177(2): 208–220. <https://doi.org/10.1111/bjh.14654>
4. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010; 24 (4–5): 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.06.004>.
5. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11 (4): 635–642. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.678832>
6. Jollow D. J., Bradshaw T. P., McMillan D. C. Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Rev.* 1995; 27 (1–2): 107–124. <https://doi.org/10.3109/03602539509029818>.
7. Lewis C. R., Manoharan A. Pure red cell hypoplasia secondary to isoniazid. *Postgrad Med J.* 1987; 63 (738): 309–310. <https://doi.org/10.1136/pgmj.63.738.309>
8. Oh Y. R., Carr-Lopez S.M., Probasco J.M., Crawley P. G. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. 2003; 37 (7–8): 1010–1013. <https://doi.org/10.1345/aph.1C.525>.
9. Johnson S.T., Fueger J.T., Gottschall J.L. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia – a new paradigm. *Transfusion.* 2007; 47 (4): 697–702. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01173.x>.
10. Gehrs B. C., Friedberg R. C. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002; 69 (4): 258–271. <https://doi.org/10.1002/ajh.10062>.
11. Neunert C. E., Paranjape G. S., Cameron S., Rogers Z.R. Intravascular hemolysis following low dose daily rifampin. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51 (6): 821–823. <https://doi.org/10.1002/pbc.21709>
12. de Leeuw N., Shapiro L., Lowenstein L. Drug-induced hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1963; 58: 592–607. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-58-4-592>.
13. Arndt P. A., Garratty G., Wolf C. E., Rivera M. Haemolytic anaemia and renal failure associated with antibodies to trimethoprim and Transfus Med. 2011; 21 (3): 194–198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2010.01061.x>.
14. Taraszewski R., Harvey R., Rosman P. Death from drug-induced hemolytic anemia. *Postgrad Med.* 1989; 85 (7): 79–84. <https://doi.org/10.1080/00325481.1989.11700719>
15. Ibrahim I.H., Sallam S.M., Omar H., Rizk M. Oxidative hemolysis of erythrocytes induced by various vitamins. *Int J Biomed Sci.* 2006; 2 (3): 295–298.
16. Danielson D. A., Douglas S. W., Herzog P. et al. Drug-induced blood disorders. *JAMA.* 1984; 252 (23): 3257–3260. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350230017024>
17. Cerynik D.L., Lee G. C., Fayssoux R., Amin N.H. Case report: cefazolin-induced hemolytic anemia. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 459: 260–262. <https://doi.org/10.1097/blo.0b013e31803d3aad>
18. Moake J., Butler C.F., Hewell G.M. et al. Hemolysis induced by cefazolin and cephalothin in a patient with penicillin sensitivity. *Transfusion.* 1978; 18 (3): 369–373. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1978.18378205151.x>.
19. Shulman I.A., Arndt P.A., McGehee W., Garratty G. Cefotaxime induced immune hemolytic anemia due to antibodies reacting in vitro by more than one mechanism. *Transfusion.* 1990; 30 (3): 263–266. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30390194351.x>.
20. Moes G. S., MacPherson B.R. Cefotetan-induced hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (9): 1344–1346. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<1344:CIHA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<1344:CIHA>2.0.CO;2)
21. Chenoweth C. E., Judd W. J., Steiner E.A., Kaufmann C. A. Cefotetan-induced immune hemolytic anemia. *Clin Infect Dis.* 1992; 15 (5): 863–865. <https://doi.org/10.1093/cid/15.5.863>.
22. Franchini M., Piccoli P. L., Gandini G. et al. Clinical and laboratory study of an episode of cefotetan-induced severe hemolytic anemia. *Hematology.* 2004; 9 (1): 65–69. <https://doi.org/10.1080/10245330310001638956>.
23. Stroncek D., Procter J.L., Johnson J. Drug-induced hemolysis: cefotetan-dependent hemolytic anemia mimicking an acute intravascular immune transfusion reaction. *Am J Hematol.* 2000; 64 (1): 67–70. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(200005\)64:1<67: AID-AJH12>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(200005)64:1<67: AID-AJH12>3.0.CO;2-Z)
24. Endoh T., Yagihashi A., Sasaku M., Watanabe N. Cefizoxime-induced hemolysis due to immune complexes: case report and determination of the epitope responsible for immune complex-mediated hemolysis. *Transfusion.* 1999; 39 (3): 306–309. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39399219289.x>.

25. Longo F., Hastier P., Buckley M. J. et al. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93 (5): 836–837. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.239.a.x>.
26. Lim S., Alam M. G. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Ren Fail.* 2003; 25 (4): 647–651. <https://doi.org/10.1081/jdi-120022557>.
27. Del Vasto F., Pinta M. F., Marchese L. et al. Drug-induced immune hemolytic anemia in an 18-month-old patient. Responsible agent: erythromycin. *Pediatr Med Chir.* 1990; 12: 275–276.
28. Sykia A., Gigi E., Sinakos E. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia complicated with liver decompensation and invasive aspergillosis in a patient with chronic hepatitis C during treatment with peg-interferon- α and ribavirin. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009; 18 (1): 118–119.
29. Itoh Y., Okanoue T. Ribavirin-induced hemolytic anemia in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2004; 39 (7): 704–705. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1391-0>.
30. Mary J. Y., Guiguet M., Baumelou E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. French Cooperative Group for the Epidemiological Study of the Aplastic Anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996; 57 (S60): 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1996.tb01643.x>.
31. Kramer M. R., Levene C., Hershko C. Severe reversible autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with diclofenac therapy. *Scand J Haematol.* 1986; 36 (1): 118–120. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1986.tb02662.x>.
32. Guidry J. B., Ogburn C. L. Jr., Griffin F. M. Jr. Fatal autoimmune hemolytic anemia assorted with ibuprofen. *JAMA.* 1979; 242 (1): 68–69.
33. Kornberg A., Rachmilewitz E. A. Aplastic anemia after prolonged ingestion of indomethacin. *Acta Haematol.* 1982; 67 (2): 136–138. <https://doi.org/10.1159/000207041>.
34. Angeles M. I., Reid M. E., Yacob U. A. et al. Sulindac-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion.* 1994; 34 (3): 255–258. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1994.34394196626.x>.
35. Cunha P. D., Lord R. S., Johnson S. T. et al. Immune hemolytic anemia caused by sensitivity to a metabolite of etodolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Transfusion.* 2000; 40 (6): 663–668. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2000.40060663.x>.
36. Sklar G. E. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (5): 656–658. <https://doi.org/10.1592/phco.22.8.656.33216>.
37. Sobotka J. L., Alexander B., Cook B. L. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *Diap.* 1990; 24 (12): 1214–1219. <https://doi.org/10.1177/106002809002401214>.
38. Moore N. C., Lerer B., Meyendorff E., Gershon S. Three cases of carbamazepine toxicity. *A Sobm J Psychiatry.* 1985; 142 (8): 974–975. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.8.974>.
39. Blackburn S. C., Oliart A. D., Garcia Rodriguez L. A., Perez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy.* 1998; 18 (6): 1277–1283.
40. Trimble M. A., Sketch M. H. Jr, Mehta R. H. Hemolytic anemia: a rare but potentially serious adverse effect of captopril. *Herz.* 2007; 32 (1): 62–64. <https://doi.org/10.1007/s00059-007-2956-5>.
41. Carstairs K. C., Breckenridge A., Dollery C. T., Worledge S. M. Incidence of a positive direct coombs test in patient on alpha-methyl dopa. *Lancet.* 1966; 2 (7455): 133–135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92422-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92422-6).
42. Dacie S. J. The immune hemolytic anaemias: a century of exciting progress in understanding. *Br J Haematol.* 2001; 114 (4): 770–785. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02945.x>.
43. Aymard J. P., Aymard B., Netter P. et al. Haematological adverse effects of histamine H2-receptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988; 3 (6): 430–448. <https://doi.org/10.1007/BF03259895>.
44. Kirkiz S., Yarali N., Arman Bilir O., Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract.* 2014; 23 (2): 183–185. <https://doi.org/10.1159/000356149>.
45. Hrisinko M. A., Chen Y. H., Rasburicase-induced Heinz body hemolytic anemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015; 126 (6): 826. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648576>.
46. Nguyen A. P., Ness G. L. Hemolytic ane administration: a review of published reports. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19 (4): 310–316. <https://doi.org/10.5863/1151-6776-19.4.310>.
47. Chang L. C., Kuo C. W., Chau T., Lin S. H. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia in advanced kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62 (12): 2464–2466. <https://doi.org/10.1111/jgs.13161>.
48. Siddiqui M. A. Chronic severe hemolytic anemia from phenazopyridine. *Ann Intern Med.* 1995; 122 (2): 156–157. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00025>.
49. Petz L. D., Garratty G. Immune hemolytic anemias. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004. 624 p.
50. Gehrs B. C., Friedberg R. C. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002; 69 (4): 258–271. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.10062>.
51. Qahtani S. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (6): 5501–5512.
52. Ferner R. E. Drug-induced haemolytic anaemia. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2012; 276 (1): 1063–1066. <https://dx.doi.org/10.1097/FAD.0b013e32835aa06d>.
53. Megee F., O'Sullivan H., McCann S. R. Megaloblastosis and low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med.* 1981; 95 (5): 657. https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-95-5-657_1.
54. Ackroyd J. F. The immunological basis of purpura due to drug hypersensitivity. *Proc R Soc Med.* 1962; 55 (1): 30–36. <https://doi.org/10.1177/00359157620500109>.
55. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11 (4): 635–642. DOI: 10.1517/14740338.2012.678832.
56. Thomas A. Autoimmune hemolytic anemias. In: Lee G. R., Faerster J., Lukens J. et al., eds. *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed. Baltimore, MD: Wilkins, 1999: 1233–1263.
57. Greene E. M., Hagemann T. M. Drug-Induced Hematologic Disorders. In: Di Piro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R., Wells B. G., Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw-Hill. 2017. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861> Дата обращения 01.02.2021.
58. Aldomet (methyldopa) prescribing information. Canonsburg, PA: Mylan Pharmaceuticals Inc; 1998.
59. Garratty G., Petz L. D. Drug induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975; 58 (3): 398–407. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90606-3](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90606-3).
60. Salama A., Mayer B. Diagnostic pitfalls of drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* 2014; 30 (2): 80–84.
61. McKenzie S. B. Hemolytic anemias due to extrinsic factors. In: McKenzie SB, ed. *Textbook of Hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; pp. 245–274.
62. Naranjo C., Busto U., Sellers E., Sandor P., Ruiz I., Roberts E., Janeczek E., Domesq C., Greenblatt D. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1981; 30 (2): 239–245. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
63. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П. с соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020; 6: 113–126.
- Sychev D. A., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka.* 2020; 27 (6): 113–126 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>

Статья поступила / Received 16.02.2021
 Получена после рецензирования / Revised 26.02.2021
 Принята в печать / Accepted 04.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.
 E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Близнюк Светлана Александровна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда № 28².
 E-mail: sabliznyuk@mail.ru. eLibrary SPIN: 6248-2198.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2619-1592>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедр¹. E-mail: ak_info@list.ru.
 eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. гл. врача по региональному сосудистому центру².
 E-mail: bellis-06@mail.ru. eLibrary SPIN: 30926789

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
 E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Ostroumova Olga D.¹ E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Bliznyuk Svetlana A.² E-mail: sabliznyuk@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2619-1592>

Kochetkov Alexey I.¹ E-mail: ak_info@list.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Komarova Anna G.² E-mail: bellis-06@mail.ru

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О. Д., Близнюк С. А., Кочетков А. И., Комарова А. Г. Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия. *Медицинский алфавит.* 2021; (1): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>

For citation: Ostroumova O. D., Bliznyuk S. A., Kochetkov A. I., Komarova A. G. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical alphabet.* 2021; (1): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>



Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара

С. В. Батюкина¹, О. Д. Остроумова¹, А. И. Кочетков¹, Е. Ю. Эбзеева¹, Р. Р. Романовский², Н. А. Шаталова³, М. С. Черняева⁴, Д. А. Сычев¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

³ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», Московская обл., г. Звенигород

⁴ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Введение. Полипрагмазия и назначение потенциально нерекомендованных лекарственных средств (ЛС) являются причинами развития неблагоприятных лекарственных реакций. Отсутствие потенциально рекомендованных ЛС приводит к снижению продолжительности и качества жизни, повышению риска развития осложнений со стороны разных органов и систем.

Цель исследования. Проанализировать структуру назначенных ЛС у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) III и IV стадии на предмет наличия полипрагмазии и соответствия назначений критериям STOPP/START.

Материалы и методы. Проведен анализ 125 историй болезней у пациентов 65 лет и старше с ФП и ХБП. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – пациенты с ФП и ХБП с IIIа-стадией (n = 51; 84,3% женщин; средний возраст 86,1 ± 6,4 года; средний балл по шкале CHA(2) DS(2)-VASc 6,2 ± 1,1 балла; средний балл по шкале HAS-BLED 3,00 ± 0,68 балла); вторая группа – пациенты с ФП и ХБП с IIIб и IV стадиями (n = 39; 84,6% женщин; средний возраст 87,9 ± 4,7 года; средний балл по шкале CHA(2) DS(2)-VASc 6,1 ± 1,2 балла; средний балл по шкале HAS-BLED 3,10 ± 0,71 балла). 100% пациентов в обеих группах имели высокий риск развития инсульта по шкале CHA(2) DS(2)-VASc (≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин), высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов) имели 82,4% больных первой группы и 79,5% пациентов второй. Согласно листам назначений историй болезни оценивали частоту полипрагмазии, а также структуру лекарственных назначений согласно критериям STOPP/START.

Результаты. Количество пациентов, которым назначено ≥ 5 ЛС составило: 100% в группе 1 и 94,9% в группе 2. Количество пациентов, получающих ≥ 10 ЛС одновременно, составило 11,8 и 20,5% в первой и второй группах соответственно. У 64,7% пациентов из первой группы и у 53,8% пациентов второй в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (STOPP-критерии. При этом соответственно 96,1 и 100,0% больных первой и второй групп не были назначены ЛС, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии).

Вывод. Больным с ФП и ХБП в возрасте 65 лет и старше часто назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития НЛР. Этим пациентам также часто не были назначены потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций. Выявленные факты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и ХБП в условиях стационара.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, пожилой и старческий возраст, полипрагмазия, ненадлежащее назначение лекарственных средств, критерии STOPP/START.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multi-speciality hospital

S. V. Batyukina¹, O. D. Ostroumova¹, A. I. Kochetkov¹, E. Yu. Ebzeeva¹, R. R. Romanovsky², N. A. Shatalova³, M. S. Chernyaeva⁴, D. A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

³Clinical Centre for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Russia

⁴Moscow Region; Hospital for Veterans of Wars No. 3, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Polypharmacy and the administration of potentially non-recommended drugs are the causes of adverse drug reactions. The absence of potentially recommended drugs leads to a decrease in the duration and quality of life, an increased risk of complications from various organs and systems.

The purpose of the study. To analyze the structure of prescribed drugs in patients over 65 years of age with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4 for the presence of polypharmacy and compliance of prescriptions with the criteria STOPP/START.

Materials and methods. 125 case histories were analyzed in patients 65 years and older with AF and CKD. Patients were divided into two groups: group 1 – patients with AF and CKD3a (n = 51; 84.3% of women; mean age 86.1 ± 6.4 years; mean score on the CHA(2) DS(2)-VASc scale 6.2 ± 1.1 points; mean score on the HAS-BLED scale 3.00 ± 0.68 points); group 2 – patients with AF and CKD3b and 4 stages (n = 39; 84.6% of women;

mean age 87.9 ± 4.7 years; mean score on the CHA(2) scale; DS(2)-VAsC 6.1 ± 1.2 points; the average score on the HAS-BLED scale is 3.10 ± 0.71 points). All 100% of patients in both groups had a high risk of stroke on the CHA(2) DS(2)-VAsC scale (≥ 2 points for men; ≥ 3 points for women), 82.4% of patients in group 1 and 79.5% of patients in group 2 had a high risk of bleeding on the HAS-BLED scale (≥ 3 points). According to the prescribing sheets of medical histories, the frequency of polypharmacy was evaluated, as well as the structure of drug prescriptions according to the STOPP/START criteria.

Results. The number of patients who were prescribed ≥ 5 drugs was 100% in group 1 and 94.9% in group 2. The number of patients receiving ≥ 10 drugs at the same time was 11.8% and 20.5% in group 1 and 2, respectively. In 64.7% of patients from group 1 and in 53.8% of patients from group 2, potentially non-recommended but prescribed drugs (STOPP) are present in the prescribing lists. At the same time, 96.1% and 100% of patients in groups 1 and 2, respectively, were not prescribed drugs that are recommended for elderly patients (START criteria).

Conclusion. Patients with AF and CKD aged 65 years and older are often prescribed potentially non-recommended drugs that significantly reduce the quality of life and increase the risk of adverse drug reactions. These patients were also often not prescribed potentially recommended drugs that are necessary to improve the prognosis, reduce the risk of complications, and reduce the number of hospitalizations. The revealed facts dictate the need to optimize pharmacotherapy in elderly and senile patients with AF and CKD in a hospital setting.

KEY WORDS: atrial fibrillation, chronic kidney disease, older people, polypharmacy, inappropriate prescribing, STOPP/START criteria.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

В настоящее время отмечается увеличение продолжительности жизни населения и вследствие этого доли пациентов пожилого и старческого возраста с одновременным наличием множества хронических заболеваний (полиморбидных пациентов), что приводит к быстро растущему числу обращений за медицинской помощью, увеличению количества госпитализаций, полипрагмазии (одновременному назначению пациенту пяти и более лекарственных средств [ЛС]) [1–3]. Опасность полипрагмазии заключается в увеличении риска межлекарственных взаимодействий и, следовательно, риска развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [4, 5]. Так как на сегодняшний день проблема НЛР у пожилых людей для общественного здравоохранения является ключевой [6], возникает все большая необходимость применения специальных критериев для предотвращения или уменьшения полипрагмазии и тем самым снижения числа НЛР. Одними из таких инструментов для людей старше 65 лет являются критерии STOPP/START [5]. Использование данных критериев в клинической практике позволяет уменьшить длительность госпитализаций, улучшить качество жизни и предотвратить последствия межлекарственных взаимодействий [7].

В ряде зарубежных исследований выявлено, что полипрагмазия часто встречается у пациентов с ФП [8, 9] и у пациентов, принимающих антикоагулянты [10]. Однако мало внимания было уделено степени полипрагмазии у пожилых пациентов с ФП, особенно при сочетании ее с ХБП, а ведь, как известно, наличие ХБП повышает риск развития НЛР.

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования был анализ структуры назначенных ЛС у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП III и IV стадии на предмет наличия полипрагмазии и соответствия назначений критериям STOPP/START.

Материалы и методы

Нами были проанализированы 125 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше, страдающих ФП в сочетании с ХБП и проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара с 01 ноября 2018 по 30 апреля 2019 года. Критериями включения являлись: 1) пациенты с ФП; 2) возраст пациентов на момент поступления в стационар 65 лет и более; 3) наличие ХБП III–IV стадии в соответствии с СКД-EPI [11]. Нами оценивались наличие полипрагмазии и соответствие лекарственных назначений критериям STOPP/START [5].

Статистическая обработка результатов выполнялась в программном пакете IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean) со стандартным отклонением (standard deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

С ноября 2018 по апрель 2019 года в терапевтическое отделение многопрофильного стационара Москвы в плановом порядке поступили 220 пациентов, из них в возрасте 65 лет и старше (от 65 до 97 лет) с диагнозом ФП – 125 человек (56,8%). Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе пациентов 100% имели ХБП различных стадий. Также обращает на себя внимание, что полипрагмазия имеет массовый характер, так как среднее число одновременно назначенных ЛС одному пациенту составило $7,6 \pm 2,2$. Характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 1.

Поскольку среди анализируемой группы больных только 6 пациентов имели ХБП IV стадии, мы сравнили на предмет количества одновременно назначенных ЛС и их соответствия критериям STOPP/START пациентов с ФП и ХБП стадии IIIа и пациентов с ХБП IIIб и IV стадий. В первую группу включены пациенты, имеющие ФП и ХБП IIIа (51 пациент), во вторую – пациенты с ФП и ХБП IIIб и IV стадии (39 пациентов). У пациентов второй группы индекс коморбидности Чарлсон был статистически значимо выше ($p = 0,015$). Сравнительная характеристика пациентов двух групп представлена в таблице 2.

Пациенты второй группы имели статистически более низкий уровень СКФ и более высокий креатинина и калия, что является закономерным фактом, поскольку это были пациенты с более тяжелой ХБП (стадии IIIб и IV). У пациентов второй группы индекс коморбидности Чарлсон был статистически значимо выше по сравнению с боль-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ФП, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении

Показатели	Пациенты с ФП, n = 125
Средний возраст, лет (M ± SD)	85,9 ± 6,1
65–74 года, абс. (%)	3 (2,4%)
75–89 лет, абс. (%)	85 (68,0%)
90 и более лет, абс. (%)	37 (29,6%)
Женщин / мужчин, абс. (%)	102 (81,6%) / 23 (18,4%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	57 (45,6%)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	59 (47,2%)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	8 (6,4%)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,1 ± 13,4 мл/мин/1,73 м ²
ХБП II стадия, абс. (%)	34 (27,2%)
ХБП IIIa стадия, абс. (%)	51 (40,8%)
ХБП IIIb стадия, абс. (%)	33 (26,4%)
ХБП IV стадия, абс. (%)	6 (4,8%)
Индекс коморбидности Чарлсон, баллов (M ± SD)	7,4 ± 1,6
CHA(2) DS(2)-VASc, баллов (M ± SD)	6,19 ± 1,17
Больные с количеством баллов по шкале CHA(2) DS(2)-VASc ≥ 3 для женщин, ≥ 2 для мужчин (высокий риск тромбоемболических осложнений), абс. (%)	125 (100%)
HAS-BLED, баллы (M ± SD)	3,09 ± 0,73
Больные с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 (высокий риск кровотечения), абс. (%)	101 (80,8%)
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), M ± SD	7,6 ± 2,2
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия, абс. (%)	125 (100%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	37 (29,6%)
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	104 (83,2%)
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	125 (100%)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	41 (32,8%)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	18 (14,4%)
Сахарный диабет, абс. (%)	39 (31,2%)
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	34 (27,2%)

Примечания: данные представлены в виде M ± SD; ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ФП и ХБП

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП IIIa (n = 51)	Группа 2 ФП + ХБП IIIb и IV (n = 39)	P
Средний возраст, лет (M ± SD)	86,1 ± 6,4	87,9 ± 4,7	Н/д
Женщины / мужчины, абс. (%)	43 (84,3%) / 8 (15,7%)	33 (84,6%) / 6 (15,4%)	Н/д
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	19 (37,3%)	17 (43,6%)	Н/д
Постоянная форма ФП, абс. (%)	19 (37,3%)	8 (46,2%)	Н/д
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	2 (3,9%)	4 (10,3%)	Н/д
CHA(2) DS(2)-VASc, баллов (M ± SD)	6,1 ± 1,2	6,2 ± 1,1	Н/д
Пациенты с высоким риском тромбоемболических осложнений, абс. (%)	51 (100%)	39 (100%)	–
HAS-BLED, баллы (M ± SD)	3,10 ± 0,71	3,00 ± 0,68	Н/д

ными первой группы за счет более частой встречаемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в структуре полиморбидности.

Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у пациента) было сопоставимо в обеих группах и составило $7,6 \pm 2,1$ и $7,4 \pm 2,5$ для первой и второй групп соответственно. В группе с ХБП IIIa одновременно пять и более препаратов получали 51 (100%) пациентов, в группе с ХБП IIIb–IV – 37 (94,9%). Количество пациентов, получающих 10 и более ЛС одновременно, составило 6 (11,8%) и 8 (20,5%) в первой и второй группах соответственно.

У 33 (64,7%) пациентов из группы с ХБП IIIa и у 21 (53,8%) пациентов из группы с ХБП IIIa и IV в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС согласно критериям STOPP. Также у соответственно 49 (96,1%) и 39 (100%) больных первой и второй групп не были назначены ЛС, которые рекомендованы согласно критериям START.

Выявленные критерии STOPP (потенциально не рекомендованные ЛС) у пациентов с ФП и ХБП представлены в таблице 3.

Среди проанализированных нами историй болезни у пациентов обеих групп самым частым критерием STOPP является назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (17 [33,3%] – в первой группе и 17 [63,0%] – во второй). Применение данных ЛС ведет к риску усиления запоров и говорит о неоптимально выбранной терапии данных пациентов. Остальные критерии STOPP встречаются лишь в отдельных случаях.

Потенциально рекомендованные ЛС согласно критериям START, но не назначенные, обнаруженные при анализе историй болезни, представлены в таблице 4.

Из наиболее часто встречаемых критериев START в обеих группах выделяется отсутствие назначений саатинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания (в группе с ХБП IIIa – 44 [86,3%], в группе с ХБП IIIb–IV – 34 [87,2%]). Далее по частоте встречаемости следует отсутствие назначений антикоагулянтов при ФП (группа с ХБП IIIa – 23 [45,1%], группа с ХБП IIIb–IV – 17 [43,6%]). Немного меньше пациентов, соответственно 15 (29,4%) и 14 (35,9%) в первой и второй группах, не получали клопидогрел, хотя имели инсульт в анамнезе и (или) атеросклероз периферических артерий. Следующим значимым START-критерием является отсутствие назначе-

Продолжение таблицы 2

Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов), абс. (%)	42 (82,4%)	31 (79,5%)	Н/д
Индекс массы тела, кг/м ² (M \pm SD)	27,8 \pm 4,3	29,4 \pm 5,9	Н/д
САД, мм рт. ст. (M \pm SD)	136,1 \pm 11,6	134 \pm 12,2	Н/д
ДАД, мм рт. ст. (M \pm SD)	80 \pm 6	78 \pm 4,1	Н/д
ЧСС, уд./мин (M \pm SD)	80,3 \pm 15,2	81,1 \pm 22,4	Н/д
Креатинин, ммоль/л (M \pm SD)	93,9 \pm 10,9	126,3 \pm 26,8	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M \pm SD)	51,20 \pm 5,09	37,0 \pm 6,7	0,001
Калий, ммоль/л (M \pm SD)	4,5 \pm 0,4	4,8 \pm 0,6	0,020
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 \pm 1,5	4,6 \pm 1,0	Н/д
Глюкоза, ммоль (M \pm SD)	5,9 \pm 1,6	6,4 \pm 2,5	Н/д
АГ, абс. (%)	51 (100%)	39 (100%)	–
ИБС стенокардия, абс. (%)	43 (84,3%)	33 (84,6%)	Н/д
ПИКС, абс. (%)	13 (25,5%)	14 (35,9%)	Н/д
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	21 (41,2%)	12 (30,8%)	Н/д
ХСН ФК I-III NYHA, абс. (%)	51 (100%)	39 (100%)	–
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	3 (5,9%)	2 (5,1%)	Н/д
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	40 (78,4%)	32 (82,1%)	Н/д
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	8 (15,7%)	5 (12,8%)	Н/д
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	17 (33,3%)	6 (15,4%)	Н/д
Заболевания периферической артерий, абс. (%)	8 (15,7%)	5 (12,8%)	Н/д
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК, абс. (%)	11 (21,6%)	21 (53,8%)	0,003
Аденома простаты / ДГПЖ, абс. (%)	7 (87,5%)	5 (83,3%)	Н/д
Сахарный диабет, абс. (%)	15 (29,4%)	16 (41%)	Н/д
Индекс коморбидности, баллы, (M \pm SD)	7,5 \pm 1,4	8,3 \pm 1,7	Н/д
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента) (M \pm SD)	7,6 \pm 2,1	7,4 \pm 2,5	Н/д
Антикоагулянтная терапия	19 (37,3%)	12 (30,8%)	Н/д
Варфарин, абс. (%)	3 (5,9%)	2 (5,1%)	Н/д
Ривароксабан, абс. (%)	7 (13,7%)	5 (12,8%)	Н/д
Апиксабан, абс. (%)	4 (7,8%)	2 (5,1%)	Н/д
Дабигатран, абс. (%)	5 (9,8%)	3 (7,7%)	Н/д
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	49 (96,1%)	39 (100%)	Н/д
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	33 (64,7%)	21 (53,8%)	Н/д
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	140	113	Н/д
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	43	27	Н/д

Примечание: АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Н/д – не достоверно, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Таблица 3

Выявленные критерии STOPP у пациентов с ФП и ХБП III–IV стадий

Критерий	Группа 1 ФП и ХБП IIIa (n = 51), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2 ФП и ХБП IIIb–IV (n = 39), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	0	1 (3,7%; 2,6%)
Вазодилаторы могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД более 20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент упал в течение последних 3 месяцев	2 (4,7%; 3,9%)	0
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	3 (7,0%; 5,9%)	0
Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)	1 (2,3%; 2,0%)	1 (3,7%; 2,6%)
Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)	2 (4,7%; 3,9%)	0
Препараты, способные усилить запор (например, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамины; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	1 (2,3%; 2,0%)	0

Продолжение таблицы 3

Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	2 (4,7%; 3,9%)	4 (14,8%; 10,3%)
Бета-блокаторы при сахарном диабете 2 типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	1 (2,3%; 2,0%)	0
АС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	17 (39,5%; 33,3%)	17 (63,0%; 43,6%)
Верапамил при хроническом запоре как препарат, который может усилить запор, если имеется более подходящая альтернатива	3 (7,0%; 5,9%)	1 (3,7%; 2,6%)
НПВС при сердечной недостаточности (риск обострения)	1 (2,3%; 2,0%)	0
НПВС при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	1 (2,3%; 2,0%)	0
Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	2 (4,7%; 3,9%)	0
Длительно действующие опиаты без короткодействующих опиатов для купирования приступов боли (риск персистенции тяжелой боли)	2 (4,7%; 3,9%)	0
АС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	4 (9,3%; 7,8%)	3 (11,1%; 7,7%)

Примечания: все различия между группами статистически незначимы. АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АС – лекарственное средство, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 4
Выявленные критерии START у пациентов с ФП и ХБП III–IV стадий

Критерий	Группа 1 ФП и ХБП IIIa (n = 51), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2 ФП и ХБП IIIb–IV (n = 39), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)
1. Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни – более 5 лет	44 (31,4%; 86,3%)	34 (30,1%; 87,2%)
2. Аспирин при ИБС с синусовым ритмом	2 (1,4%; 3,9%)	3 (3,0%; 8,0%)
3. Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	15 (10,7%; 29,4%)	14 (12,4%; 35,9%)
4. Ингибиторы АПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии более 30 мг/сут), биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ менее 50 мл/мин)	0	1 (0,9%; 2,6%)
5. Варфарин при ФП	23 (16,4%; 45,1%)	17 (15%; 43,6%)
6. иАПФ при ХСН	2 (1,4%; 3,9%)	1 (0,9%; 2,6%)
8. Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	2 (1,4%; 3,9%)	0
9. Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	1 (0,7%; 2,0%)	3 (2,7%; 7,7%)
10. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	3 (2,1%; 5,9%)	3 (2,7%; 7,7%)
11. Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	12 (8,6%; 23,5%)	8 (7,1%; 20,5%)
12. Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	2 (1,4%; 3,9%)	3 (2,7%; 7,7%)
13. Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	12 (8,6%; 23,5%)	6 (5,3%; 15,4%)
14. Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	2 (1,4%; 3,9%)	3 (2,7%; 7,7%)
15. Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	4 (2,9%; 7,8%)	6 (5,3%; 15,4%)
16. Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	3 (2,1%; 5,9%)	5 (4,4%; 12,8%)
17. Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	11 (7,9%; 21,6%)	6 (5,3%; 15,4%)
18. Ингибиторы ксантиноксидазы (аллоуринол, фебуксостат) у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	2 (1,4%; 3,9%)	0

Примечания: все различия между группами статистически незначимы. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ния бета-адреноблокаторов при стабильной стенокардии (группа с ХБП IIIa – 12 [23,5%], группа с ХБП IIIb–IV – 8 [20,5%]). Также обращает на себя внимание отсутствие назначений препаратов, предотвращающих резорбцию костной ткани у пациентов с остеопорозом и переломами из-за хрупкости костей в анамнезе (группа с ХБП IIIa – 11 [21,6%], группа с ХБП IIIb–IV – 6 [15,4%]), и столько же пациентов (12 [23,5%] и 6 [15,4%]) не получали кальций и витамин D при наличии данной патологии.

Обсуждение

Анализ историй болезни пожилых пациентов с ФП и ХБП показал, что полипрагмазия (одновременно назначено пять и более ЛС) являлась повсеместным явлением и присутствовала в 100% случаев у больных с ФП и ХБП IIIa и у 95% пациентов с ФП и ХБП IIIb–IV стадии. При этом 11,8% пациентов первой группы получали 10 и более препаратов одновременно, во второй группе их количество достигло 20,5%, то есть каждый пятый пациент с ФП и ХБП IIIb–IV стадией получал 10 и более препаратов одновременно.

Сходные данные были представлены Y. Wang и соавт. [12]: среди 367 пациентов 65 лет и старше (средний возраст 77,8 года) 94,8% получали пять и более препаратов, а более половины – 10 и более ЛС.

При этом почти у 2/3 (64,7%) пациентов первой группы и более чем у половины (53,8%) больных второй выявлены ЛС, назначения которых следует избегать у лиц данной возрастной группы (STOPP-критерии). В цитируемой выше работе Y. Wang и соавт. [12] потенциально не рекомендованные ЛС были назначены пожилым пациентам в 68,2% случаев. В отличие от настоящего исследования авторы использовали в своей работе критерии Бирса.

Среди множества различных STOPP-критериев, выявленных нами при анализе листов назначений (43 и 27 соответственно у пациентов первой и второй групп), резко преобладает один – назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров). Данный критерий выявлен у 17 из 51 (39,5%) пациента первой группы и у 17 из 39 (63%) пациентов второй, что составляет 1/3 (33,3%) от всех потенциально не рекомендуемых пациентам данной возрастной группы, но назначенных ЛС, в первой группе и почти половину (43,63%) – во второй. Остальные STOPP-критерии встречались в единичных случаях.

Хронический запор (ХЗ) – это состояние, при котором в течение длительного времени (месяцев, лет) нет ежедневного самостоятельного стула и (или) когда дефекация сопровождается натуживаниями, потугами [13]. Распространенность хронических запоров среди населения достигает 12–19%, при этом большую часть составляют лица пожилого и старческого возраста, преимущественно женщины [14, 15].

Хронические запоры доставляет существенный дискомфорт и в целом снижают качество жизни пациента. Также запоры приводят к вторичным изменениям моторики желудочно-кишечного тракта, задержке опорожнения желудка, что может быть причиной изжоги, тошноты, рвоты. Хронические запоры способствуют увеличению всасывания ЛС в кишечнике, что может влиять на их фармакокинетику [16, 17]. В связи с этим необходимо контролировать назначение препаратов

с антихолинергической активностью, которые усугубляют течение хронических запоров. Антихолинергические средства – это группа препаратов, влияющих на холинергические синапсы. Эти препараты блокируют действие эндогенного медиатора (ацетилхолина) в отношении мускариновых рецепторов, то есть являются антагонистами мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторами). Существуют классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическими эффектами. Ярким примером классического М-холиноблокатора является атропин [5]. Среди других ЛС с антихолинергической активностью следует упомянуть амитриптилин, аминазин, димедрол, прокаинамид, прометазин; данные препараты хоть и не являются антихолинергическими, но проявляют такую активность [18].

Необходимо также упомянуть, что дополнительно еще 4 (9,3%) больным из первой группы и 3 (11,1%) пациентам из второй были назначены ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме, что увеличивает риск ее обострения. Таким образом, в структуре некорректно назначенных ЛС резко преобладает назначение ЛС с антихолинергической активностью при наличии ограничений к их применению (хронический запор или глаукома), что диктует необходимость повышения информированности практикующих врачей о данной группе ЛС и их потенциальных НЛР.

Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре назначений ЛС намного чаще, чем STOPP-критерии, мы обнаруживали наличие тех или иных START-критериев. Наиболее часто встречающиеся из них можно объединить в две группы: 1) неназначение препаратов, необходимых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; 2) неназначение препаратов, необходимых пожилым пациентам для лечения остеопороза.

Наиболее часто нами выявлялось отсутствие назначения статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни – более 5 лет – 31,4% среди пациентов первой группы и 30,1% – среди больных второй.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) 2020 года [19] ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) показаны всем пациентам, страдающим стабильной ИБС (уровень доказанности IA). Применение статинов у данной группы пациентов на 20% снижает риск всех сердечно-сосудистых осложнений и на 30% – смертность от всех причин, тем самым существенно улучшая прогноз [20, 21].

Назначение статинов также рекомендовано при периферическом атеросклерозе (класс I уровень A) [22]. Применение статинов у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей значительно уменьшает риск последствий осложнений, таких как ампутации [23–25]. Кроме того, в результате ряда клинических исследований было выявлено, что у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей (ЗАНК), от бессимптомного течения до тяжелых форм, терапия статинами вызывает снижение смертности от всех видов ССЗ, а также риск развития нефатальных инсультов и инфарктов миокарда [23–25]. Также терапия статинами на 21% снижает частоту инсультов у пациентов, страдающих атеросклерозом сонных артерий [23, 26].

В 23,5 и 20,5% случаев пациентам, имеющим стабильную стенокардию, не были назначены бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы являются препаратами первой линии при лечении стабильной стенокардии с доказанной эффективностью (класс рекомендаций IC) [19]. Они способствуют урежению ЧСС, что является одним из главных механизмов снижения риска летального исхода при ИБС. Также они способны улучшить прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), что доказано в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которых у больных с недавно перенесенным ИМ они продемонстрировали снижение смертности и риска развития повторного ИМ [19].

Также в обеих группах нами был выявлен такой START-критерий, как отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или ЗАНК в анамнезе (в первой группе – 10,7% от всех START-критериев и в группе 2–12,4%). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОК/ЕОСХ) по периферическому атеросклерозу (2017) [22] всем пациентам с симптомным ЗАНК или после реваскуляризации показана антитромбоцитарная монотерапия. Клопидогрел является предпочтительным антитромбоцитарным препаратом у пациентов с данным заболеванием, что подтверждают результаты исследования Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) [27]. В этом исследовании при монотерапии клопидогрелом, по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК), отмечена более низкая сердечно-сосудистая смертность (разница между группами была статистически значима и составила 8,7%). По результатам специально проведенного *post hoc* – анализа исследования CAPRIE [28] было выявлено превосходство клопидогрела в сравнении с АСК в снижении сердечно-сосудистого риска именно у пациентов с симптомными ЗАНК.

Также эксперты ЕОК/ЕОСХ рекомендуют применять антитромботическую монотерапию при симптомном экстракраниальном каротидном стенозе [22, 29, 30]. Пациентам как с симптомным, так и с бессимптомным стенозом сонных артерий рекомендован длительный курс антитромботической монотерапии (уровень доказанности I A) [22]. В рекомендациях говорится о том, что пациентам с ЗАНК, нуждающимся в проведении антитромботической терапии, рекомендовано предпочтительное аспириновое назначение клопидогреля [22, 31, 32].

Особого внимания заслуживает факт наличия в нашем исследовании такого START-критерия, как отсутствие назначения варфарина при ФП: 16,4% пациентов из первой группы и 15% из второй не была назначена антикоагулянтная терапия. Как известно, ФП является самой частой причиной ишемического инсульта. В клинических рекомендациях Минздрава России по ФП (2020) [33] подчеркнута необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам пожилого возраста в связи с наличием у них более высокого риска инсульта в сравнении с молодыми пациентами. По шкале риска инсульта CHA(2) DS(2)-VASc пациентам в возрасте 65–74 лет присваивается дополнительный балл, а в возрасте 75 лет и старше – 2 балла [33]. Эффективность антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта у па-

циентов пожилого и старческого возраста, а также ее безопасность подтверждены в многочисленных исследованиях, таких как, например, Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA) [34] и Medicare [35].

Также у пациентов, включенных в исследование, были выявлены такие START-критерии, как отсутствие назначений препаратов, предотвращающих резорбцию костной ткани (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) и отсутствие назначений кальция и витамина D у пациентов, имеющих в анамнезе остеопороз и (или) переломы из-за хрупкости костей.

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [36]. Частота встречаемости остеопороза среди пожилых пациентов составляет 34% среди женщин и 27% среди мужчин [37]. Основная опасность данного заболевания заключается в его последствиях, таких как перелом тел позвонков и костей периферического скелета, что зачастую приводит к инвалидности и увеличивает смертность от всех причин [38]. Так, например, смертность в течение первого года после перелома бедра составляет от 12 до 40% [39].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [38] бифосфонаты (препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани) показаны при всех формах остеопороза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). Так, например, золедроновая кислота (препарат из группы бифосфонатов) снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже через год лечения), переломов бедренной кости и внепозвоночных переломов (в течение 3 лет) у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением минеральной плотности кости в области бедренной кости, соответствующим остеопорозу [40]. Золедроновая кислота эффективна для лечения остеопороза у мужчин (профилактика переломов [41], а также для повышения минеральной плотности костей при глюкокортикоидном остеопорозе [42]). Также, согласно рекомендациям к основному лечению, необходимо добавлять препараты кальция и витамина D (класс I, уровень А) [38]. При этом эксперты прописали в рекомендациях специальный комментарий, что все препараты для терапии остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500–1000 мг в сутки) и витамина D (минимум 800 МЕ в сутки), так как они продемонстрировали эффективность в РКИ именно в такой комбинации [38, 40, 43–45].

В рекомендациях говорится о том, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) рекомендованы пожилым пациентам с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 2) [38]. При этом следует иметь в виду, что активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ [46].

Пациентам с остеопорозом также рекомендуется прием препаратов кальция при его недостаточном содержании в пищевом рационе (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 1) [38, 47–49]. Известно, что витамин D способен активировать абсорбцию кальция в кишечнике и минерализацию скелета только при наличии адекватного поступления самого кальция. Кроме того, потребность в кальции резко повышается при назначении антирезорбтивной терапии, поскольку кальций необходим для восстановления костной ткани. Именно поэтому следует обеспечить адекватное поступление кальция либо с пищей, либо в виде ЛС [38, 49].

Таким образом, больным с ФП и ХБП в возрасте 65 лет и старше часто назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития НЛР. Этим пациентам также часто не были назначены потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций. Выявленные факты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и ХБП в условиях стационара.

Список литературы / References

1. Малков П. В., Баранов Э. Ф., Безбородова Т. С., Бобылев С. Н., Бугакова Н. С., Гохберг Л. М., Григорьев Л. М., Егоренко С. Н., Елизаров В. В., Житков В. Б., Иванов Ю. Н., Кевеш А. А., Косарев А. Е., Лайкам К. Э., Малева Т. М., Масасова И. Д., Нестеров В. Н., Оксенойт Г. К., Рыбак О. П., Ряббушкин Б. Т., Сабельникова М. А., Татаринев А. А., Хорошилов А. В. Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2018. 549 с.
Malkov P. V., Baranov E. F., Bezborodova T. S., Bobylev S. N., Bugakova N. S., Gokhberg L. M., Grigoriev L. M., Egorenko S. N., Elizarov V. V., Zhitkov V. B., Ivanov Yu. N., Kevesh A. A., Kosarev A. E., Laikam K. E., Maleva T. M., Masakova I. D., Nesterov V. N., Oksenoit G. K., Rybak O. P., Ryabushkin B. T., Sabelnikova M. A., Tatarinov A. A., Khoroshilov A. V. Russia in Figures 2019. Brief Statistical Book. Moscow: Rosstat; 2018. 549 p. (In Russ.)
2. Menotti A., Mulder I., Nissinen A., Giampaoli S., Feskens E. J., Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 (7): 680–6. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00368-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00368-1)
3. Cassell A., Edwards D., Harshfield A., Rhodes K., Brimicombe J., Payne R., Griffin S. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2018; 68 (669): e245–e251. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695465>
4. Kurian J., Mathew J., Sowjanya K., Chaitanya K. R., Ramesh M., Sebastian J., Narayanappa D. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Pediatr.* 2016; 83 (5): 414–9. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2002-1>.
5. Сычев Д. А. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП («Профессия»); 2018. 272 с.
Sychev D. A. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. 2nd edition. St. Petersburg: CSC 'Profession'; 2018. 272 p. (In Russ.)
6. Scott I., Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J.* 2010; 40 (1): 7–18. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02040.x>.
7. Gnjidic D., Hilmer S. N., Blyth F. M., Naganathan V., Waite L., Seibel M. J., McLachlan A. J., Cumming R. G., Handelsman D. J., Le Couteur D. G. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65 (9): 989–95. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>
8. Joppi R., Cinconze E., Mezzalana L., Pase D., Poggiani C., Rossi E., Pengo V.; Italian Horizon Scanning Project. Hospitalized patients with atrial fibrillation compared to those included in recent trials on novel oral anticoagulants: a population-based study. *Eur J Intern Med.* 2013; 24 (4): 318–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.018>
9. LaMori J. C., Mody S. H., Gross H. J., daCosta DiBonaventura M., Patel A. A., Schein J. R., Nelson W. W. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemostasis.* 2013; 7 (2): 53–62. <https://doi.org/10.1177/1753944712464101>
10. Skov J., Bladbjerg E. M., Sidelmann J., Vamosi M., Jespersen J. Plenty of pills: polypharmacy prevails in patients of a Danish anticoagulant clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67 (11): 1169–1174. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1045-0>
11. Adeera L., Paul E. Stevens, Rudy W., Bilous, Coresh J., Angel L. M. De F., Paul E. De J., Kathryn E. Griffith, Brenda R. Hemmelgarn, Kunitoshi I., Edmund J. Lamb, Andrew S. Levey, Miguel C. Riella, Michael G. Shlipak, Haiyan Wang, Colin T. White, Christopher G. Winearls. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.48>
12. Wang Y., Singh S., Bajorek B. Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada).* 2016; 14 (2): 706. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2016.02.706>.

13. Ривкин В. Л. Хронические запоры. Медицинский совет. 2013; (10): 76–80.
Rivkin V. L. Chronic constipation. *Medical advice.* 2013; (10): 76–80. (In Russ.)
14. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Полуэктова Е. А., Баранская Е. К., Шифрин О. С., Лапина Т. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (3): 75–83.
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Poluektova Y. A., Baranskaya Y. K., Shifrin O. S., Lapina T. A., Osipenko M. F., Simanenkova V. I., Khlynov I. B. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017; 27 (3): 75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1532-4376-2017-27-3-75-83>
15. Лазебник Л. Б., Прилепская С. И., Барышников Е. Н., Парфенов А. И., Косачева Т. Н. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; (3): 68–73.
Lazebnik L. B., Pripleskaya S. I., Baryshnikov E. N., Parfenov A. I., Kosacheva T. N. Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow (according to the population study «MUZA»). *Experimental and clinical gastroenterology.* 2011; (3): 68–73. (In Russ.)
16. Towers A. L., Burgio K. L., Locher J. L., Merkel I. S., Safaeian M., Wald A. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42 (7): 701–6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06527.x>
17. Drossman D. A., Li Z., Andruzzi E., Temple R. D., Talley N. J., Thompson W. G., Whitehead W. E., Janssens J., Funch-Jensen P., Corazzari E., Richter J. E., Koch G. U. S. household survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993; 38 (9): 1569–1580. <https://doi.org/10.1007/BF01303162>
18. Сычев Д. А., Орехов Р. Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагматизацией у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (4): 81–84.
Sychev D. A., Orekhov R. E. Anticholinergic load scale as a method of fighting polypharmacy in elderly and senile patients. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016; 25 (4): 81–84. (In Russ.)
19. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.
Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>
20. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., De Backer G. G., Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskiran M. R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 11188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
21. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344 (8934): 1383–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7968073/>
22. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018; (8): 164221.
2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (8): 164–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>
23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 29993058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
24. Aung P. P., Maxwell H. G., Jepsen R. G., Price J. F., Leng G. C. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2007 (4): CD000123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2>
25. Kumbhani D. J., Steg P. G., Cannon C. P., Eagle K. A., Smith S. C., Jr, Goto S., Ohman E. M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M. A., Bhatt D. L. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; 35 (41): 2864–2872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080>.
26. Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P., Touboul P. J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004; 35 (12): 2902–92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000147965.52712.f4>.
27. Harker L. A., Boissel J. P., Pilgrim A. J., Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Drug Saf.* 1999; 21 (4): 325–35. <https://doi.org/10.2165/0002018-199921040-00007>.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
29. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ.* 2002; 324 (7329): 71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>. *Eratum in:* *BMJ* 2002 Jan 19; 324 (7330): 141.
30. Sacco R. L., Diener H. C., Yusuf S., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W. A., Palesch Y., Martin R. H., Albers G. W., Bath P., Bornstein N., Chan B. P., Chen S. T., Cunha L., Dahlöf B., De Keyser J., Donnan G. A., Estol C., Gorelick P., Gu V., Hermansson K., Hilbrich L., Kaste M., Lu C., Machnig T., Pais P., Roberts R., Skvortsova V., Teal P., Toni D., Vandermaelen C., Voigt T., Weber M., Yoon B. W.; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359 (12): 1238–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>
31. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
32. Hiatt W. R., Fowkes F. G., Heizer G., Berger J. S., Baumgartner I., Held P., Katona B. G., Mahaffey K. W., Norgren L., Jones W. S., Blomster J., Millegård M., Reist C., Patel M. R.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376 (1): 32–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>.

33. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий» 2020 г. Clinical practice guidelines Atrial fibrillation and flutter 2020 (In Russ.) <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>. Date accessed: 15.03.2021.
34. Mant J. W., Richards S. H., Hobbs F. D., Fitzmaurice D., Lip G. Y., Murray E., Banting M., Fletcher K., Rahman J., Allan T., Rafferty J., Bryan S.; Midlands Research Consortium of General Practice. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269]. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003; (3): 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-3-9>
35. Medicare Amin A., Keshishian A., Dina O., Dhama A., Nadkarni A., Carda E., Russ C., Rosenblatt L., Mardekian J., Yuce H., Baker C. L. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 48 (2): 240–249. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01838-5>
36. Kanis J. A., on behalf of the who scientific group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007. <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Date accessed: 15.03.2021.
37. Клинические рекомендации «Остеопороз» 2016 г. Clinical guidelines Osteoporosis 2016 (In Russ.) https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteoporosis_2016.pdf. Date accessed: 15.03.2021.
38. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Алексеева Л. И., Бирюкова Е. В., Гребенникова Т. А., Дзеранова Л. К., Древал А. В., Загородный Н. В., Ильин А. В., Крюкова И. В., Лесняк О. М., Мамедова Е. О., Никитинская О. А., Пигарова Е. А., Родионова С. С., Скрипникова И. А., Тарбаева Н. В., Фарба Л. Я., Цорнев Т. Т., Чернова Т. О., Юреньева С. В., Якушевская О. В., Дедов И. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии.* 2017; 63 (6): 392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
39. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. *Проблемы Эндокринологии.* 2011; 57 (1): 35–45. <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>
40. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. Osteoporosis – from a rare symptom of endocrine diseases to a silent epidemic of the XX–XXI century. *Endocrinology problems.* 2011; 57 (1): 35–45. (In Russ.)
41. Boonen S., Reginster J. Y., Kaufman J. M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., Rizzoli R., Lipschitz S., Dimai H. P., Wilvrouw R., Eriksen E., Briken K., Russo L., Claessens F., Papanastasiou P., Antunez O., Su G., Bucci-Rechtweg C., Hruska J., Incera E., Vanderschueren D., Orwoll E. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012; 367 (18): 1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>
42. Reid D. M., Devogelaer J. P., Saag K., Roux C., Lau C. S., Reginster J. Y., Papanastasiou P., Ferreira A., Hartl F., Fashola T., Mesenbrink P., Sambrook P. N.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373 (9671): 1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6)
43. Black D. M., Cummings S. R., Karf D. B., Cauley J. A., Thompson D. E., Nevitt M. C., Bauer D. C., Genant H. K., Haskell W. L., Marcus R., Ott S. M., Tamer J. C., Quandt S. A., Reiss T. F., Ensrud K. E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group.* *Lancet.* 1996; 348 (9041): 1535–1541. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07088-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07088-2)
44. Harris S. T., Blumentals W. A., Miller P. D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (1): 237–245. <https://doi.org/10.1185/030079908x25317>
45. Langdahl B. L., Teglbjærg C. S., Ho P. R., Chapurlat R., Czerwinski E., Kendler D. L., Reginster J. Y., Kivitz A., Lewiecki E. M., Miller P. D., Bolognese M. A., McClung M. R., Bone H. G., Ljunggren Ö., Abrahamson B., Grunmanis U., Yang Y. C., Wagman R. B., Mirza F., Sridhanti S., Orwoll E. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4): 1335–1342. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4079>
46. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82 (2): 102–107. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9102-0>
47. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии.* 2016; 62 (4): 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl20162460-84>
48. Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации. Chemical composition of food products used in the Russian Federation (In Russ.) http://webion.ru/food/FD_tree_grid.aspx. Date accessed: 15.03.2021.
49. Boonen S., Bischoff-Ferrari H. A., Cooper C., Lips P., Ljunggren Ö., Meunier P. J., Reginster J. Y. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006; 78 (5): 257–270. <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0009-8>

Статья поступила / Received 04.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 09.03.2021

Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Батюкина Светлана Владимировна, аспирант 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostromova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 3910-6585

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>. eLibrary SPIN: 9212-6010.

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>. eLibrary SPIN: 2011-6362

Романовский Ростислав Русланович, ординатор 2-го года по специальности «терапия»². E-mail: rostislavdx45@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

Шаталова Наталья Андреевна, врач-терапевт 3-го инфекционного отделения³. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., врач-терапевт⁴. E-mail: doctor@chemiaeva.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., проф. РАН, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Ватчага, ректор¹. E-mail: dmity.alex.sychev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>. eLibrary SPIN: 4525-7556

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

²БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

³ГБУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», Московская обл., г. Звенигород

⁴БУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Батюкина Светлана Владимировна
E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

Для цитирования: Батюкина С. В., Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Эбзеева Е. Ю., Романовский Р. Р., Шаталова Н. А., Черняева М. С., Сычев Д. А. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. *Медицинский алфавит.* 2021; (1): 57–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-57-65>

About authors

Batyukina Svetlana V.¹ E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Ostromova Olga D.¹ E-mail: ostromova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Kochetkov Alexey I.¹ E-mail: ak_info@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ebzeeva Elizabeth Y.¹ E-mail: veta-veta67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Romanovsky Rostislav P.² E-mail: rostislavdx45@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

Shatalova Natalia A.³ E-mail: natalia.sh2018@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

Chernyaeva Marina S.⁴ E-mail: doctor@chemiaeva.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Sychev Dmitry A.¹ E-mail: dmity.alex.sychev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

³Clinical Centre for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Russia

⁴Moscow Region; Hospital for Veterans of Wars No. 3, Moscow, Russia

Corresponding author: Batyukina Svetlana V.
E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

For citation: Batyukina S. V., Ostromova O. D., Kochetkov A. I., Ebzeeva E. Yu., Romanovsky R. R., Shatalova N. A., Chernyaeva M. S., Sychev D. A. Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multi-speciality hospital. *Medical alphabet.* 2021; (1): 57–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-57-65>

Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С

Е. В. Эсауленко^{1,2}, К. Е. Новак¹, В. В. Басина¹, А. А. Дземова^{1,2}, Р. А. Ганченко¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Влияние коморбидного фона на течение инфекционного процесса при хронической HCV-инфекции требует изучения ввиду существования риска прогрессирования фиброза печени даже после эрадикации вируса на фоне сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. В статье представлен анализ распространенности коморбидных состояний у 700 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), наблюдаемых с 2013 по 2019 год в дневном стационаре Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. Боткина», и дана оценка возможного влияния сопутствующей патологии на течение инфекционного процесса. Для определения вклада сопутствующей патологии на течение HCV-инфекции рассчитаны параметры отношения шансов (OR).

Результаты. Установлено, что пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности (63%) и мультиморбидности (50%). У пациентов с резко выраженным фиброзом или циррозом наличие фактора коморбидности увеличивалось до 85%. В обследуемой группе пациентов преобладали болезни желчевыводящих путей (ЖВП) и поджелудочной железы (ПЖ) (30,0%), у 19,0% выявлен скрытый гепатит В, у 15,4% – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 13,7% – болезни верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сахарный диабет (СД) 2 типа встречался у 4,6% пациентов, а ожирение – у 5,9%, болезни почек – у 3,0%. Остальные сопутствующие заболевания регистрировались менее чем у 2,0% наблюдаемых пациентов. Установлено, что заболевания ЖВП, ПЖ, ЖКТ, СД, ожирение, ССЗ являются факторами риска развития фиброза печени при хронической HCV-инфекции.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода к наблюдению пациентов и необходимости создания интегрированных моделей оказания медицинской помощи больным ХГС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХГС, коморбидность, распространенность, прогрессирование фиброза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection

E. V. Esaulenko^{1,2}, K. E. Novak¹, V. V. Basina¹, A. A. Dzemova^{1,2}, R. A. Ganchenko¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. Pasteur, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The effect of the comorbid background on the course of the infectious process in chronic HCV infection requires study due to the existence of a risk of progression of liver fibrosis even after the eradication of the virus against the background of concomitant diseases.

Material and methods. The article analyzes the prevalence of various comorbid conditions in 700 patients with chronic HCV infection, who were observed in the hospital of the Botkin in St. Petersburg, an assessment of the mutual influence of the comorbid background and the progression of liver fibrosis in HCV infection was given. To determine the contribution of comorbidity to the course of HCV infection, the odds ratio (OR) parameters were calculated.

Results. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity (63%) and multimorbidity (50%). In patients with severe fibrosis or cirrhosis, the presence of the comorbidity factor increased to 85%. In the examined group of patients, diseases of the biliary tract and pancreas prevailed (30.0%), occult Hepatitis B Infection was revealed in 19.0%, in 15.4% – cardiovascular diseases, in 13.7% – diseases of the upper gastrointestinal tract. Diabetes mellitus was found in 4.6% of patients, and obesity – in 5.9%, kidney disease – 3.0%. The remaining concomitant diseases occurred in less than 2.0% of the observed patients. It has been established that diseases of the biliary tract and pancreas, gastrointestinal tract, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular diseases are risk factors for the development of liver fibrosis in chronic HCV infection.

Conclusions. The data obtained indicate the need for a more personalized approach to monitoring patients and the need to create integrated models of medical care for patients with chronic hepatitis C.

KEY WORDS: chronic viral hepatitis C, comorbid factors, progression of fibrosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Инфекционная гепатология, пройдя длинный путь в решении проблемы этиотропной терапии гепатита С от применения иммуномодуляторов до пегелированных интерферонов и, наконец, пангенотипических препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), близка к цели элиминации HCV-инфекции. Эффективность современной терапии по достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) приближается к 100%. Круг противопоказаний

к использованию ПППД, сравнительно с интерфероновой терапией, значительно сузился, появилась возможность применять этиотропную терапию для пациентов с противопоказаниями к интерфероновым схемам и ранее трудных для лечения. Но после эрадикации вируса остается риск дальнейшего прогрессирования фиброза ввиду сопутствующей патологии [1]. Поэтому распространенность коморбидных состояний и их влияние на течение и долгосрочные исходы терапии ХГС требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: проанализировать распространенность коморбидных состояний у пациентов с ХГС и оценить их влияние на течение заболевания.

Материалы и методы

В исследование включено 700 пациентов с различными стадиями ХГС, наблюдаемых с 2013 по 2019 год в дневном стационаре Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. Боткина». Диагноз ХГС и цирроза печени вирусной этиологии установлен на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе исследования сыворотки крови на маркеры гепатита В и С методом ИФА с определением фазы инфекционного процесса (ПЦР – качественно, количественно, генотипирование). Коморбидные состояния учитывались на основании анамнестических данных, медицинской документации, данных клинико-лабораторного обследования и консультативного осмотра врача-специалиста. Фактический материал обработан при помощи статистического пакета SPSS. Для определения вклада выявленных факторов рассчитаны параметры отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Во многих исследованиях показана более высокая распространенность коморбидности и мультиморбидности у инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) по сравнению с общей популяцией [2, 3]. Анализ причин смерти больных цирротической стадией хронических гепатитов подтверждает отрицательную роль сопутствующей патологии в их исходах [4]. Сочетание хронического системного инфекционного заболевания, каким является ХГС [5, 6], и других неинфекционных хронических заболеваний у пациента приводит к сложному взаимовлиянию и требует определения причинно-следственного патогенетического взаимоотношения, чтобы оптимизировать тактику ведения и лечения пациента.

Под наблюдением находились 700 пациентов с диагнозом ХГС 19–96 лет (средний возраст $46,3 \pm 12,8$ года), 280 (40%) мужчин и 420 (60%) женщин. Характеристика больных представлена в *таблице 1*. Наиболее часто выявляемыми генотипами были 1b и 3a, что соответствует данным о распределении генотипов в целом по РФ [7].

Коморбидное течение ХГС на всех его стадиях, включая стадию ЦП, имело место у подавляющего большинства (63%) больных.

Для проведения анализа распространенности коморбидности пациенты с фиброзом разной степени выраженности были разделены на три группы: без фиброза печени или с умеренно выраженным фиброзом F0–1, с выраженным фиброзом печени F2, с резко выраженным фиброзом или циррозом печени F3–4.

Характеристика	Значение
Число пациентов	700
Средний возраст, лет	$46,3 \pm 12,8$
Пол, абс. (%)	
Мужчины	280 (40)
Женщины	420 (60)
Генотип, абс. (%)	
1b	361 (51,6)
1a	30 (4,3)
3a	241 (34,4)
2	63 (9,0)
Смешанный (1b 1a4; 3a 2; 1b 2; 1b 3a)	5 (0,7)
Фиброз, абс. (%)	
F0	241 (34,5)
F1	154 (22,0)
F2	112 (16,0)
F3	73 (10,4)
F4	120 (17,1)
Коморбидность, абс. (%)	
Есть	441 (63,0)
Нет	259 (37,0)

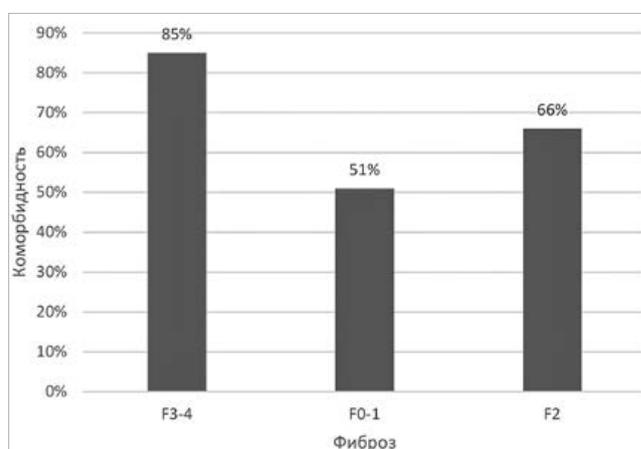


Рисунок 1. Коморбидность у пациентов с различной степенью фиброза.

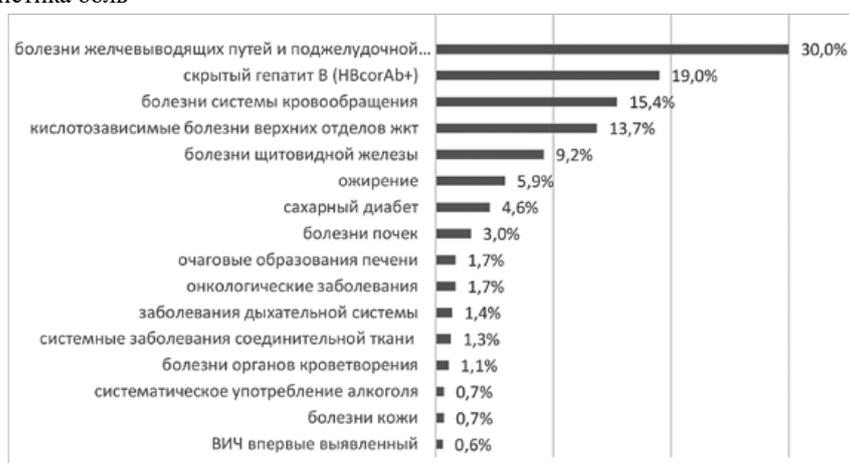


Рисунок 2. Структура сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом С.

Отмечено, что у пациентов с резко выраженным фиброзом или циррозом наличие фактора коморбидности увеличивалось до 85% (рис. 1). Степень выраженности фибротических изменений в печени коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,351$; $p = 0,01$).

Наличие двух и более коморбидных факторов присутствовало у 350 (50%) пациентов.

Не было выявлено зависимости частоты встречаемости различных коморбидных состояний от генотипа вируса ($p > 0,005$).

Среди выявленной сопутствующей патологии в обследуемой группе пациентов (рис. 2) преобладали болезни желчевыводящих путей (ЖВП) и поджелудочной железы (ПЖ) (30%). У 19,0% пациентов при углубленном обследовании был выявлен скрытый гепатит В (определены НВсogAb суммарные при отсутствии НВsAg и НВsAb). Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.) регистрировались у 15,4%, болезни верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 13,7%, заболевания щитовидной железы (ЩЖ) – у 9,2% пациентов. Сахарный диабет (СД) 2 типа встречался в 4,6%, а ожирение – в 5,9% случаев. Болезни почек – у 3,0%, причем пять пациентов находились на гемодиализе. Остальные сопутствующие заболевания встречались менее чем у 2,0% наблюдаемых в данной выборке.

Особое значение имеет сочетанное течение ХГС с болезнями желчного пузыря (ЖП), желчевыводящей системы, и поджелудочной железы (ПЖ) в виду анатомической и функциональной близости. Многими исследователями подтверждено, что наличие HCV-инфекции является фактором риска желчнокаменной болезни (ЖКБ) и панкреатита [6, 8, 9, 10]. С другой стороны, обратное влияние на прогрессирование фиброза изучалось в основном только среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени НАЖБП [11, 12]. У наблюдаемых нами пациентов с болезнями ЖВП и ПЖ достоверно чаще был диагностирован резко выраженный фиброз или цирроз (F3–4) (ОШ = 2,186 ± 0,116; 95% ДИ: 1,740–2,745).

Ввиду схожести путей передачи маркеры HBV-инфекции часто обнаруживаются у пациентов с ХГС. По данным литературы, распространенность скрытой (окультной HBV-инфекции) у пациентов с ХГС может быть от 25 до 50%. Вопрос о влиянии латентного гепатита В на течение ХГС остается открытым [13, 14]. В нашем наблюдении наличие скрытого ХГВ не увеличивало риск формирования более выраженной стадии фиброза (ОШ = 1,001 ± 0,139; 95% ДИ: 0,771–1,327). Нужно отметить, что у одного пациента с латентным ХГВ после этиотропной терапии безинтерфероновой схемой на фоне УВО отмечалась кратковременная репликативная активность вируса гепатита В.

Несмотря на связь с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом и стеатозом доказано, что ВГС является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Патогенез такой синтропии обусловлен запуском системного воспаления и оксидативного стресса HCV-инфекцией, что способствует развитию атеросклеро-

тических изменений [3]. В свою очередь, в нашей выборке у пациентов с течением ХГС на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы достоверно чаще регистрировался резко выраженный фиброз или цирроз (ОШ = 1,997 ± 0,104; 95% ДИ: 1,629–2,449).

Пациенты с ХГС, особенно на стадии ЦП с коинфекцией *H. pylori*, имеют более высокий риск развития язвенной болезни [15]. С другой стороны, все больше исследований подтверждает, что *H. pylori* является фактором риска для заболевания печени [16]. У наблюдаемых нами пациентов кислотозависимые заболевания ЖКТ были представлены гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и достоверно чаще были ассоциированы с резко выраженным фиброзом или циррозом (F3–4) (ОШ = 2,078 ± 0,116; 95% ДИ: 1,656–2,609).

Доказано, что наличие ССЗ и заболеваний верхних отделов ЖКТ осложняет терапию ХГС в плане лекарственных взаимодействий с препаратами, применяемых для лечения данных коморбидных состояний. Использование ингибиторов протонной помпы снижает растворимость практически всех ПППД [17, 18].

По данным литературы, около трети случаев патологий щитовидной железы выявляется в ходе противовирусной терапии интерферонами. Субклинические формы аутоиммунного тиреоидита проявляются под влиянием терапии или же возникают *de novo* [19]. Но большинство исследователей патологию щитовидной железы на фоне длительной HCV-инфекции рассматривают как внепеченочные проявления ХГС, а не коморбидный фон [19, 20]. У пациентов нашей выборки УЗИ ЩЖ и исследование гормонов крови в рамках углубленного обследования проведено только в тех случаях, когда рассматривалась возможность терапии ХГС с использованием интерферонов с целью выявления противопоказаний. Остальные, вероятно, просто нуждаются в дообследовании. Поэтому для оценки рисков наша выборка неинформативна.

Ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия характеризуют метаболический синдром, влияние которого на патологию печени неоспоримо. Следствием множественных метаболических нарушений является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в частности стеатоза. Распространенность НАЖБП в мире варьирует от 6,3 до 33,0% (в среднем 20,0%) [21]. В России в результате проведения скрининговой программы НАЖБП была выявлена у 37,3% обследованных, причем 75,6% из них имели стеатоз, 24,4% – стеатогепатит и 0,8% – цирроз печени [22]. В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС можно ожидать, что эти нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. В свою очередь, многочисленные исследования показывают участие хронической HCV-инфекции в развитии стеатоза [1, 3, 23]. Но так или иначе, независимо от вирусной или метаболической природы, стеатоз печени способствует прогрессированию фиброза печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В на-

стоящее время при применении современныхППД удаётся достичь элиминации вируса, но после сохраняется высокий риск дальнейшего прогрессирования фиброза, связанный с наличием НАЖБП и метаболического синдрома [1]. Неслучайно пересмотр последних клинических рекомендаций по ХГС осуществляется командой специалистов с участием и инфекционистов, и гастроэнтерологов. В нашем исследовании выявлена прямая зависимость между наличием ожирения, сахарного диабета и степенью фиброза. Фиброз был достоверно выше у пациентов с СД и (или) ожирением ($ОШ = 2,431 \pm 0,124$; 95% ДИ: 1,907–3,098). У 21 (3%) пациента выявлено сочетание СД и ожирения. У пациентов без установленного СД и ожирения концентрация глюкозы венозной крови натощак была определена только у 42%, у 36% из них показатель был выше 6,1 ммоль/л, что может свидетельствовать о большей распространенности СД и инсулинорезистентности и о недообследованности пациентов. Уровень сахара коррелировал со стадией фиброза ($r = 0,355$; $p = 0,01$) и возрастом пациентов ($r = 0,395$; $p = 0,01$).

Известно, что поражение почек – одно из самых распространенных внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Исследования показали, что у пациентов с ХГС риск развития конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) на 40% выше, чем в общей популяции [24]. У наблюдаемых нами пациентов ХБП в конечной стадии на фоне необходимости гемодиализа являлась причиной искусственного механизма передачи ХГС. В настоящее время с появлением новых пангенотипных схем этиотропная терапия таких сложных пациентов стала возможной. Все пять пациентов с терминальной стадией ХБП пролечены и достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО). У остальных патология почек представлена хроническими пиелонефритами с редкими обострениями. Наша выборка недостаточна для оценки влияния заболевания почек на прогрессирование фиброза при ХГС.

Эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют спорные результаты в отношении частоты внепеченочных раковых заболеваний у пациентов с ХГС, что говорит о необходимости дальнейшего изучения вопроса. При этом более высокий риск развития внутрипеченочной холангиокарциномы, рака поджелудочной железы и неходжкинской лимфомы (НХЛ) во многих исследованиях ассоциирован с HCV-инфекцией [25, 26]. В нашей выборке распространенность онкологической коморбидности была невысокой – 12 (1,7%) пациентов, что не позволяет делать заключений о каких-либо корреляционных зависимостях. У 2 пациентов – лимфома с поражением кожи, 1 пациент – с аденокарциномой кожи, 4 пациента имели лимфому с поражением желудка, у 3 пациентов – аденокарцинома щитовидной железы, 1 пациент – с раком предстательной железы, у 1 пациентки диагностирован рак молочной железы. Нужно отметить, что у всех пациентов данная коморбидность выявлена уже на фоне HCV-инфекции, и у всех проведено радикальное хирургическое лечение.

Патогенез системных осложнений ХГС многогранен. И длительная стимуляция В-лимфоцитов, и криоглобулинемия могут приводить к развитию системных заболеваний [27]. Среди наблюдаемых нами пациентов у девяти диагностированы ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Еще одной существенной проблемой является коинфекция ВИЧ и ХГС. Согласно имеющимся данным, в среднем 25% пациентов с ВИЧ коинфицированы ВГС [1]. К нам поступали пациенты заведомо отрицательные по ВИЧ-статусу, но у четверых в ходе обследования была впервые диагностирована ВИЧ инфекция.

Известно, что алкогольная зависимость является предиктором быстрого прогрессирования и неблагоприятных исходов ХГС [4, 28].

Небольшая распространенность алкогольной зависимости среди наших пациентов объясняется тем, что они поступали на углубленное обследование осознанно с целью дальнейшего проведения противовирусной терапии, были мотивированы, привержены к обследованию и лечению.

По результатам некоторых исследований среди внепеченочных проявлений нервно-психические расстройства отмечаются практически у 50% больных с ХГС [29]. Механизмы, предложенные для объяснения патогенеза нейropsychиатрических заболеваний при хронической HCV-инфекции, многообразны и привлекательны для дальнейших исследований, особенно в свете их возможного регресса на фоне успешной ПВТ. У пяти пациентов, включенных в исследование, нейropsychические заболевания были представлены шизофренией, биполярным расстройством, и у одной пациентки диагностирован вторичный церебральный васкулит на фоне неуточненного заболевания соединительной ткани.

Заключение

Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом распространенность коморбидности выше. Заболевания желчевыводящих путей, поджелудочной железы, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания верхних отделов ЖКТ являются факторами риска развития фиброза печени при хронической HCV-инфекции, что требует создания интегрированных, комплексных моделей оказания медицинской помощи больным ХГС.

Список литературы / References

1. Жданов К. В., Козлов К. В., Сукачев В. С., Захаренко С. М., Карякин С. С., Саулевич А. В., Лобзин Д. Ю., Яременко М. В., Иванов К. С., Ляшенко Ю. И., Карев В. Е., Захаркин Ю. Ф., Буланьков Ю. И. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением. Журнал инфектологии. 2018; 10 (4): 6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13>.
Zhdanov K. V., Kozlov K. V., Sukachev V. S., Zaharenko S. M., Karyakin S. S., Saulevich A. V., Lobzin D. Yu., Yaryemenko M. V., Ivanov K. S., Lyashenko Yu. I., Karev V. E., Zaharkiv Yu. F., Bulan'kov Yu. I. Elimination of HCV-infection: a history with continuation. Journal of Infectology. 2018. 10 (4): 6–13. (In Russian)
2. Cooper C. L., Galanakis C., Donelle J., Kwong J. C., Boyd R., Boucher L., Kendall C. E. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2019; 19 (1): 712. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6>.

3. Francesco Negro. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014; 61 (1): 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.003>
4. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. *Педиатр*. 2011; 11 (2): 47–52.
Novak K.E. Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology. *Pediatrician*. 2011. 11 (2): 47–52. (In Russian)
5. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2019; 7 (2): 172–182. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049>
6. Yan F.M., Chen A.S., Hao F., Zhao X.P., Gu Ch.H., Zhao L.B., Yang D.L., Hao L.J. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2000; 6 (6): 805–811. <https://doi.org/10.3748/wjg.v6.i6.805>
7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Выпуск 11. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера. 2018. 112 с.
Viral hepatitis in the Russian Federation. An analytical review. Ussue 11. Ed. V.I. Pokrovsky, A.A. Totolian. SPb: Saint-Petersburg Paster Institute, 2018. 112 p. (In Russ.)
8. Babinets L.S., Shaihen O.R., Homyn H.O., Halabitska I.M. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis. *Wiad Lek*. 2019; 72 (4): 595–599.
9. Acalovschi M., Buzas C., Radu C., Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009; 16 (12): 860–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01141.x>
10. Wijarnpreecha K., Thongprayoon Ch., Panjawanatana P., Lekuthai N., Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of gallstones: A meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2017; 10(4): 263–270. <https://doi.org/10.1111/jebm.12277>
11. Labenz C., Huber Y., Kalliga E., Nagel M., Ruckes C., Straub B.K., Galle P.R., Wörms M-A., Anstee Q.M., Schuppan D., Schattenberg J.M. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48 (10): 1109–1116. <https://doi.org/10.1111/apt.14976>
12. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Ter Arkh*. 2020; 92 (8): 29–36. DOI: 10.26444/200403660.2020.08.000764.
13. Coppola N., Onorato L., Pisaturo M., Macera M., Sagnelli C., Martini S., Sagnelli E. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (42): 11931–40. DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.11931.
14. Habibollahi P., Safari S., Daryani N.E., Alavian S.M. Occult Hepatitis B Infection and its Possible Impact on Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2009; 15 (4): 220–224. DOI: 10.4103/1319-3767.56089.
15. Dore M.P., Mura D., Deledda S., Maragkoudakis E., Pironi A., Realdi G. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18 (8): 521–4. DOI: 10.1155/2004/150674.
16. Wang J., Li W.T., Zheng Y.X., Zhao S.S., Li N., Huang Y., Zhou R.R., Huang Z.B., Fan X.G. The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 8780695. DOI: 10.1155/2016/8780695.
17. Chung J.W., Choi H.Y., Ki M., Jang E.S., Jeong S.H. Comorbidities and Prescribed Medications in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Population-Based Study. *Gut Liver*. 2020. DOI: 10.5009/19387.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2018. *J. Hepatol*. 2018, Vol. 69, No. 2, pp. 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
19. Vezali E., Elefsiniotis I., Mihos C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 24 (6): 1024–9.
20. Никонорова М.А., Лубская Н.С., Волчкова Е.В., Немилостива Е.А., Матрос О.И. Варианты патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (4): 172–177. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-4-172-177>
Nikonorova M.A., Lubskaya N.S., Volchkova E.V., Nemilostiva E.A. Variants of thyroid gland pathology in chronic hepatitis C *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017; 22 (4): 172–177.
21. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. 34: 274–285.
22. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 25 (6): 31–41.
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., D.V. Blinov D.V., L.K. Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 25 (6): 31–41 (In Russ.)
23. Новак К.Е., Карев В.Е., Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Постморальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза. *Российский медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 8–11.
Novak K.E., Karev V.E., Dunaeva N.V., Esaulenko E.V. Postmortem morphological characteristics in patients with chronic viral hepatitis with clinical signs of cirrhosis *Russian Medical Journal*, No. 2, 2011, P. 8–11 (In Russ.)
24. Fabrizi F., Donato F.M., Messa P. Association between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hepatology*. 2018; 17 (3): 364–391. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7382>
25. Pol S., Vallet-Pichard A., Hermine O. Extrahepatic cancers and chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15 (5): 283–290. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.172.
26. Masarone M, Persico M. Hepatitis C virus infection and non-hepatocellular malignancies in the DAA era: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2019. 39 (7): 1292–1306.
27. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savy L., Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016. 3 (1): 3–14. DOI: 10.1177/2049936115585942.
28. Novak K.E., Karev V.E., Dunaeva N.V., Esaulenko E.V. Comparative morphological characterization of viral and viral-alcoholic liver cirrhosis (based on autopsy data). *Vestnik NovSU*. 2011. No. 62. P. 137–140.
29. Adinalfi L.E., Nevala R., Lus G., Restivo L., Guerrero B., Romano C., Zampino R., Rinaldi L., Sellitto A., Giordano M., Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (8): 2269–80. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2269.

Статья поступила / Received 01.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Сведения об авторах

Эсауленко Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии¹, зав. лабораторией вирусных гепатитов². E-mail: eve-gpmu@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3669-1993. SPIN-код: 6210-0424, ID: 486764

Новак Ксения Егоровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии¹. E-mail: kseniya.novak@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9633-4328. SPIN-код: 4026-3720, ID: 738453

Басина Валентина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии¹. E-mail: v.basina@mail.ru. ID: 738454738453.

Дземова Александра Андреевна, очный аспирант², ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии¹. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru. SPIN-код: 6301-6604, ID: 738457.
ORCID: 0000-0002-3683-7860.

Ганченко Роман Анатольевич, аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии¹. E-mail: r.ganchenko@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт Петербург
²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Дземова Александра Андреевна
E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru

About authors

Esaulenko Elena V.^{1,2} E-mail: eve-gpmu@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3669-1993

Novak Kseniya E.¹, E-mail: kseniya.novak@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9633-4328

Basina Valentina V.¹, E-mail: v.basina@mail.ru; ID: 738454738453

Dzemova Alexandra A.^{1,2}, E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru
ORCID:0000-0002-3683-7860

Ganchenko Roman A.¹, E-mail: r.ganchenko@mail.ru

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. Pasteur, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Dzemova Alexandra A. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru

Для цитирования: Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., Дземова А.А., Ганченко Р.А. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 66–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-66-70>

For citation: Esaulenko E.V., Novak K.E., Basina V.V., Dzemova A.A., Ganchenko R.A., Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection. *Medical alphabet*. 2021; (1): 66–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-66-70>





**МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

21–22 ИЮНЯ 2021 ГОДА | КЕМЕРОВО

КАРДИОЛОГИЯ | ПАТОФИЗИОЛОГИЯ |
РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ |
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ |
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ |
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА |
СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

ЛЕКЦИИ | ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ
| СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ |
МОДЕРИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПОСТЕРНЫЕ СЕССИИ |
КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ | ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Документация по данному учебному мероприятию будет представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО



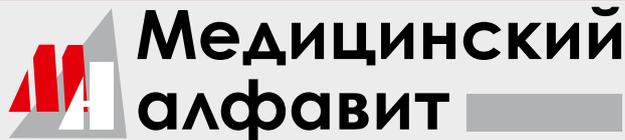
СОСНОВЫЙ БУЛЬВАР, 6 | КУЗБАССКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ 18 КОРПУСА

РЕГИСТРАЦИЯ И БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ events.kemcardio.ru/event/55

БЛАНК-ЗАКАЗ

Подписка на журнал

2021 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» – 4 выпуска в год (2000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина и кардиология**» – 4 выпуска в год (2000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» – 4 выпуска в год (2000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» – 4 выпуска в год (2000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» – 4 выпуска в год (2000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Коморбидные состояния**» – 2 выпуска в год (1000 руб. в год)
- Спецвыпуск: «**Диетология и нутрициология**» (500 руб.)

Извещение	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

Как подписаться

- Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 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.
- На сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



II N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.
** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Фозинап® –

**баланс
эффективности
и безопасности**
у пожилых пациентов с АГ

- Высокая органопротекция ^{1,2}
- Низкая частота возникновения кашля ³
- Двойной путь выведения ⁴



1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года

2. Sripal Bangalore, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Sunil Kumar, Franz H. Messerli, St. Luke's Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, USA

3. Bart V. A. et al. Eur. Heart J. 1999 Vol. 20 P. 1182 - 1190

4. Инструкция по применению Эналаприл, Периндоприл, Фозинап

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Фозинап®. РУ ЛСР-000834/10-150317
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, 141100, г.Щелково, МО, ул. Заречная д. 105
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63 www.canonpharma.ru



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН