

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 11 / 2021



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (2)



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

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

Депренорм® ОД 70 мг

(триметазидин)



Добавьте энергии сердцу!



Применяется один раз в сутки¹



Способствует снижению частоты приступов стенокардии^{1,2}



Позволяет уменьшить потребность в приеме нитроглицерина короткого действия^{1,2}



Способствует увеличению объема выполненной работы при проведении нагрузочного теста на 91% через 6 месяцев приема²

Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат»

1. Инструкция к применению Депренорм® ОД 70.

2. А. А. Симаков, М. И. Панина Медицинский совет №19 2016.

Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Депренорм® ОД 70 мг. РУ ЛП 002091-040613.



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

Информация для специалистов здравоохранения

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+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 Синица

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
«Современная поликлиника»
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 12.04.2021.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Пациент с ишемической болезнью сердца пожилого возраста.
Какие вопросы предстоит решить?
О.Л. Барбараи, В.В. Капитала, К.Е. Кривошапова
- 12 Антитромботическая терапия у коморбидных больных с фибрилляцией
предсердий с позиций клинических рекомендаций Минздрава России
2020 года. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов
с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями
*О.Д. Остроумова, В.Н. Буторов, Н.А. Араблинский, Р.Р. Романовский,
С.В. Батюкина*
- 20 Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован
с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий
О.Д. Остроумова, М.С. Черняева, Д.И. Бахтеева, Н.А. Араблинский, Д.А. Сычев
- 29 Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19
в практике врача поликлиники
В.В. Никифоров, Н.В. Орлова, В.В. Ломайчиков
- 34 Клинический случай в амбулаторной практике: острый тонзиллит
на фоне COVID-19
Н.В. Орлова, В.В. Ломайчиков
- 40 Влияние витаминно-минеральных комплексов на состав грудного молока
С.В. Орлова, Е.А. Никитина, Е.В. Прокопенко, А.Н. Водолазская
- 50 Программа «Активное долголетие» как важный элемент реабилитации
пожилых пациентов в первичном звене здравоохранения
Я.Г. Спирыкина, Н.В. Орлова, Р.Х. Багаутдинов, Т.И. Бонкало
- 55 Консультация врача-ревматолога: дебют системной красной волчанки
*Т.Н. Гавва, А.А. Печерских, Д.Е. Гоголев, Л.В. Теплова, Ю.С. Шкляева,
Я.Г. Спирыкина*
- 60 Острый перикардит у пациента с перенесенным COVID-19:
догоспитальный и госпитальный этапы наблюдения
В.П. Грибанов, А.С. Кириллов, И.А. Вавилов, Е.Д. Озерова, В.В. Ломайчиков
- 64 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в
перечень научных рецензируемых изданий, рекоменду-
емых Высшей аттестационной комиссией Минобр-
науки России для опубликования основных научных
результатов диссертаций на соискание ученых сте-
пеней 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 рас-
ширением его индексирования в наукометриче-
ских базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat,
Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для ци-
тирования строго по образцу.

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



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 1291515, 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.

'Modern Polyclinic' 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 April 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Elderly patient with coronary artery disease. What are common problems that need solving?**
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap, K. E. Krivoschapova
- 12 Antithrombotic therapy in multimorbid patients with atrial fibrillation from standpoint of clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation (2020). Effectiveness and safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases**
O. D. Ostroumova, V. N. Butorov, N. A. Arablinsky, R. R. Romanovsky, S. V. Batyukina
- 20 Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation**
O. D. Ostroumova, M. S. Cherniaeva, D. I. Bakhteeva, N. A. Arablinskiy, D. A. Sychyov
- 29 Acute respiratory viral infections in COVID-19 pandemic in practice of polyclinic doctor**
V. V. Nikiforov, N. V. Orlova, V. V. Lomaychikov
- 34 Clinical case in outpatient practice: acute tonsillitis against background of COVID-19**
N. V. Orlova, V. V. Lomaychikov
- 40 Influence of vitamin and mineral complexes on the composition of breast milk**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazskaya
- 50 Active Longevity program as important element of rehabilitation of elderly patients in primary health care**
Ya. G. Spiryakina, N. V. Orlova, R. Kh. Bagautdinov, T. I. Bonkalo
- 55 Consultation with rheumatologist: debut of systemic lupus erythematosus**
T. N. Gavva, A. A. Pecherskikh, D. E. Gogolev, L. V. Teplova, Yu. S. Shklyayeva, Ya. G. Spiryakina
- 60 Acute pericarditis in patient with COVID-19: pre-hospital and in-hospital follow-up stages**
V. P. Gribov, A. S. Kirillov, I. A. Vavilov, E. D. Ozerova, V. V. Lomaichikov
- 64 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., Alyutdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet. 2020; (2): 15-19.* <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

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., акад. 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 ФПФОВ 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., акад. 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., акад. 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, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

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

Редакционная коллегия серии «Современная поликлиника»

Главный редактор серии «Современная поликлиника»

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

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

Бодня Ольга Сергеевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Верткин Аркадий Львович (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

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

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

Громова Ольга Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» РАН

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

Корсунская Ирина Марковна (Москва), д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский НПЦ дерматовенерологии и косметологии ДЗ Москвы»

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

Никифорова Галина Николаевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. 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

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

Сизова Жанна Михайловна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии 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 им. 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

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 States*), 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, RAS 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 of 'Modern Polyclinic' series

Editor-in-Chief of 'Modern Polyclinic' series

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

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

Bodnya O.S., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Vertkin A.L., DM Sci, prof., Honored Scientist of Russia, head of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine Dept. of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Vizel A.A., DM Sci, prof., Honored DM and laureate of the State Prize of the Republic of Tatarstan, head of Phthisiopulmonology Dept. of Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Vorobieva O.N., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

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

Gromova O.A., DM Sci, prof., clinical pharmacologist, scientific director of Institute of Pharmacoinformatics at Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

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

Korsunskaya I.M., DM Sci, prof. at Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Mkrtumyan A.M. DM Sci, prof., Honored DM of Russia, head of Endocrinology and Diabetology Dept. of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Nikiforova G.N., DM Sci, prof. at Nervous Diseases and Neurosurgery Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, 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

Svistushkin V.M., DM Sci, prof., chief freelance otorhinolaryngologist of the Central Federal District of Russia, head of Ear, Throat and Nose Diseases Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, 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

Слово редактора

Пандемия COVID-19 поставила огромные задачи перед системой здравоохранения. Тяжелая нагрузка легла не только на инфекционистов и реаниматологов, но и на амбулаторное звено здравоохранения.

С начала пандемии поликлиники были задействованы в масштабных мероприятиях по предотвращению распространения инфекции, осуществляли контроль за соблюдением карантинных мероприятий. Главной задачей весны 2020 года было не допустить неконтролируемой нагрузки на систему здравоохранения и тем самым избежать негативного сценария, который пережили многие страны, когда лечебные учреждения не справлялись с массовым поступлением больных.

Сдерживание распространения COVID-19 позволило выиграть время на перепрофилирование больниц под ковид-госпитали и подготовить новые стационары для оказания помощи больным COVID-19. Когда стало понятно, что большинство пациентов переносят инфекцию в легкой форме и не нуждаются в госпитализации, основной поток пациентов с COVID-19 был перенаправлен на лечение в амбулаторное звено. Фактически «красной зоной» стали кабинеты приема температурящих пациентов, места проживания амбулаторных пациентов с COVID-19, а также лабораторные и диагностические службы, в том числе КТ-центры для обследования пациентов в поликлинике. Сотрудники поликлиник обслуживали не только амбулаторных больных с COVID-19 и осуществляли массовое тестирование на коронавирусную инфекцию, но и вели пациентов после выписки из ковидных стационаров, включая мероприятия по профилактике осложнений.

Теперь стало очевидно, что COVID-19 вызывает осложнения со стороны различных органов и систем, в том числе отдаленные. Это потребует от поликлинического звена организации диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Сейчас самой важной задачей здравоохранения является вакцинация населения от COVID-19. За короткий период в нашей стране, первой в мире, была создана вакцина от нового коронавируса. Ключевая роль в борьбе с ним принадлежит масштабной вакцинации. Реализация этой программы осуществляется врачами (фельдшерами) амбулаторного звена, и от их работы во многом зависит победа над пандемией.



Главный редактор серии «Современная поликлиника»
Орлова Наталья Васильевна,
д.м.н., профессор кафедры
факультетской терапии «РНИМУ
имени Н.И. Пирогова», гл. специалист-
терапевт ЮВАО Москвы,
врач высшей категории

Общероссийская межведомственная научно-практическая конференция с международным участием «Диагностика и лечение COVID-19»

Департамент медицинского обеспечения Федеральной службы войск национальной гвардии Российской Федерации, командование Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации, РМАНПО Минздрава России, кафедра «Лучевые методы диагностики и лечения» МИНО ФГБУ ВО «МГУПП» приглашают желающих принять участие в работе Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение COVID-19», которая состоится **29 апреля 2021 года**.

В программе мероприятия: доклады сотрудников ведущих научных и лечебных учреждений Минздрава России, ГВКГ войск национальной гвардии, лечебных учреждений МВД, Минобороны и других силовых ведомств Российской Федерации.

В конференции примут участие врачи из Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Краснодара, Сочи, Пятигорска, Новосибирска, Екатеринбурга, Хабаровска и других городов. Будут рассмотрены вопросы лучевой и лабораторной диагностики, лечения и профилактики COVID-19.



Планируется издание сборника научных трудов, начисление баллов НМО.

Участие в конференции для врачей и публикация тезисов бесплатные.

Срок приема тезисов – до 15 марта 2021 года. Желающим выступить с устным докладом необходимо связаться с оргкомитетом.

В случае сохранения неблагоприятной эпидемической обстановки в стране конференция пройдет в дистанционном формате с использованием сети Интернет.

Представитель оргкомитета конференции:

Николаев Константин Николаевич, тел. 8 (495) 529-10-25;
+7 (985) 275-08-09; e-mail: mednauka2020@mail.ru

Регистрация на сайте <https://gvkg.rosguard.gov.ru/> в разделе «Научная работа». Заказать пропуск необходимо за 2-3 дня до конференции у представителя оргкомитета. На всех участников конференции, зарегистрировавшихся через сайт, пропуск будет заказан (звонить не нужно).

Пациент с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. Какие вопросы предстоит решить?

О. А. Барбараш^{1,2}, В. В. Кашталап^{1,2}, К. Е. Кривошапова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Отличительной чертой «портрета» пожилого пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) является сочетание коморбидности, полипрагмации, высокой вероятности развития побочных эффектов при лекарственном взаимодействии, депрессии, когнитивного дефицита, что неизбежно отражается на качестве и эффективности медикаментозной терапии и реализуется низкой приверженностью к назначенной терапии. У пожилых пациентов с ИБС реже адекватно оценивается риск неблагоприятного исхода; реже назначается эффективная медикаментозная терапия для управления рисками. В данной статье рассматриваются особенности подбора высокоэффективной антиангинальной терапии, направленной на профилактику рецидивов стенокардии и улучшение качества жизни пожилого пациента с ИБС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, пожилой возраст, коморбидность, антиангинальная терапия, триметазидин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Публикация подготовлена в рамках сотрудничества с научно-образовательным центром мирового уровня «Кузбасс».

Elderly patient with coronary artery disease. What are common problems that need solving?

O. L. Barbarash^{1,2}, V. V. Kashtalap^{1,2}, K. E. Krivoshepova¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

The health profile of elderly patients with coronary artery disease commonly includes comorbidities, polypharmacy, a high likelihood of side effects in drug interactions, depression, cognitive deficit, which inevitably affects the quality and effectiveness of drug therapy as well as adherence to the prescribed therapy. The risk of poor outcomes is less likely to be adequately assessed in elderly patients with coronary artery disease. They less often receive effective drug therapy to manage the risks. This article discusses the optimal selection of highly effective antianginal medical therapy aimed at preventing recurrent episodes of angina pectoris and improving the quality of life of an elderly patient with coronary artery disease.

KEY WORDS: coronary artery disease, angina pectoris, elderly, comorbidities, antianginal therapy, trimetazidine.

CONFLICT OF INTEREST. The publication was prepared in cooperation with the world-class Scientific and Educational Centre "Kuzbass".

Население развитых стран с каждым годом становится старше. По прогнозам Организации Объединенных Наций, к 2050 году ожидается увеличение количества лиц старше 65 лет в два раза, в то время как общая популяция людей на Земле может возрасти лишь на 34% [1]. Похожая тенденция прослеживается и в Российской Федерации. Так, по данным Росстата, с 2006 по 2015 год доля пожилого населения Российской Федерации выросла на 20%, а общая численность населения за этот период увеличилась только на 2%. К 2031 году в России доля пожилого населения может достичь почти трети общей популяции [2].

Известно, что пожилые люди – более уязвимая категория пациентов, нуждающихся в особых подходах к оказанию квалифицированной медицинской помощи по сравнению с лицами молодого и среднего возраста, поскольку с увеличением возраста повышается частота не только хронических неинфекционных заболеваний, но и различных гериатрических синдромов, наличие которых ухудшает качество жизни, повышает риск неблагоприятного исхода комплекса заболеваний.

При этом старение – ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [3]. Средний возраст пациента со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) составляет

72,2 года у женщин и 64,7 – у мужчин. В настоящее время ИБС является одной из самых распространенных патологий пациентов пожилого и старческого возраста, лимитируя продолжительность и качество их жизни [4]. «Портрет» пожилого пациента с ИБС отличают: высокая частота коморбидности; более частые, чем у молодых пациентов, проявления атипичных вариантов синдрома стенокардии; диагностические трудности в интерпретации по электрокардиографии признаков ишемии миокарда; сложности в выборе медикаментозной терапии и способа реваскуляризации миокарда. У пожилых пациентов чаще, чем у молодых, развиваются осложнения лечения; снижается количество ресурсов (финансовых, временных), которые пациент может выделить для повышения качества лечения. При этом пожилые пациенты реже получают адекватную помощь как при хронических заболеваниях, так и при острых сосудистых катастрофах. Во многом это связано с поздним обращением за медицинской помощью и низкой комплаентностью к выполнению рекомендаций врача.

Частота коморбидных состояний у пациента со стабильными проявлениями ИБС достигает 62% в возрастной группе от 65 до 74 лет, а среди пациентов 85 лет и старше – более 80% [5, 6]. Отражением коморбидности пожилых пациентов является синдром старческой астении (ССА) или «хрупкости». Концепция ССА, или «хрупкости», заключается в повышении

чувствительности организма к воздействию патологических факторов, что приводит к развитию множественных нарушений деятельности различных органов и систем, уменьшая физиологические резервы организма [7]. Выделяют также состояние, предшествующее развитию ССА, – преастению, которая включает в себя отдельные признаки, количественно недостаточные для постановки диагноза ССА [8]. По данным различных исследований, распространенность ССА варьируется в широких пределах: от 10 до 60% в зависимости от изучаемой популяции и используемого инструмента для выявления ССА [9, 10]. Результаты проведенного нами исследования показали, что у 19% пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла выявляется ССА, при этом 58% пациентов имеют критерии преастении. Наличие ССА ассоциировалось с такими факторами риска, как пожилой и старческий возраст, женский пол, сахарный диабет 2-го типа, а также с такими коморбидными состояниями, как церебральный атеросклероз, нарушения ритма сердца [11].

Следует подчеркнуть, что существующие принципы обследования пациентов с ИБС для подтверждения диагноза и определения тактики ведения пациента не имеют принципиальных различий у пациентов различных возрастных групп [12]. Вместе с тем пожилой пациент с подозрением на ИБС имеет меньше шансов, чем молодой пациент, для выполнения эффективного алгоритма своевременной диагностики скрытой коронарной недостаточности (СКН). Это связано с частой атипичностью синдрома стенокардии, трудностью оценки симптомов при ограничении физической активности, когнитивным дефицитом различной степени выраженности, наличием многочисленных коморбидных состояний, которые затрудняют клиническую оценку пациента [13]. Планируя проведение стресс-теста для выявления СКН у пациента пожилого возраста, следует помнить и о том, что ограничение физических возможностей, а также такие коморбидные состояния, как периферический атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких, могут быть препятствием к достижению желаемой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ограничить эффективность таких тестов. В связи с этим у пожилых пациентов предпочтительней проведение стресс-теста с медикаментозной пробой с добутамином. Кроме того, учитывая существующие предтестовые изменения ЭКГ, характерные для пожилых пациентов (нарушения реполяризации в виде постоянной депрессии сегмента ST, снижение амплитуды зубца T), при проведении стресс-тестов следует отдавать предпочтение визуализирующим методам контроля ишемии миокарда (стресс-эхокардиография). Однако и для стресс-эхокардиографии у пациентов пожилого возраста имеются ограничения за счет коморбидной патологии (ожирение, патология костно-мышечной системы и т.д.). Также пожилые пациенты характеризуются высокой частотой выявления бессимптомной ишемии миокарда. Этому способствует и более высокая частота выявления у пожилых сахарного диабета 2-го типа. В связи с этим в план обследования пожилого пациента с ИБС необходимо включать холтеровское мониторирование ЭКГ. Детальный анализ основных ограничений в использовании различных биомаркеров, характеризующих сердечно-сосудистую патологию, а также результатов

визуализации миокарда для диагностики и оценки риска у пациентов пожилого возраста представлен в обзорной статье D. E. Forman с соавторами [14].

Существует ошибочное мнение в отношении меньшей эффективности поведенческих мер вторичной профилактики у пациентов пожилого возраста. Вместе с тем эффективность аэробной физической активности, здорового питания, отказа от курения справедлива у пациентов различных возрастных групп, хотя известно, что пожилые пациенты менее комплаентны к таким методам немедикаментозной терапии [15–17]. В этой связи основным и эффективным методом улучшения качества жизни и прогноза у пожилого пациента с ИБС является назначение оптимальной медикаментозной терапии. Медикаментозное лечение стабильных форм ИБС у пациентов пожилого возраста также представляет определенные трудности. Хотя существующие рекомендации по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (в нашей стране сохранил актуальность диагноз «ИБС») утверждают единство подходов к ведению пациентов с ИБС независимо от возраста [12, 18], тем не менее в реальной клинической практике это выглядит по-другому. В частности, пожилым пациентам с ИБС реже проводится коронарография, реже назначаются методы коронарной реваскуляризации (хирургические и эндоваскулярные). Это актуализирует особенно тщательный подбор у пожилого пациента с ИБС медикаментозной терапии, направленной на профилактику рецидивов стенокардии (антиангинальная терапия). При этом она не должна оказывать значимого влияния на «хрупкие» параметры гемодинамики у таких пациентов, что может повысить риск падений, переломов и мозговых ишемических событий. Определяя подходы к терапии у таких пациентов, следует помнить о присущей пожилому возрасту полипрагмазии, высокой вероятности развития побочных эффектов при лекарственном взаимодействии, сопутствующей депрессии, когнитивном дефиците, низком уровне доходов, что неизбежно отражается на качестве и эффективности медикаментозной терапии и реализуется низкой приверженностью к лечению.

В отношении терапии, влияющей на прогноз, позиции европейских и отечественных экспертов-кардиологов едины. Вне зависимости от возраста пациенты с подтвержденным диагнозом ИБС нуждаются в назначении антиагрегантов, статинов, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / сартанов. Однако с учетом возраста, более высокого риска побочных эффектов и осложнений, терапия должна начинаться с максимально переносимых, но эффективных доз лекарственных препаратов. Ацетилсалициловая кислота должна назначаться в дозах до 100 мг и иметь какую-либо форму протекции слизистой желудочно-кишечного тракта от развития гастро- и энтеропатий. При наличии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (что особенно актуально для пожилых пациентов) можно назначать ингибиторы протонной помпы (пантопразол, рабепразол, эзомепразол, омепразол) и (или) иные препараты, профилактирующие повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта и кровотечения (ребамипид); статины обязательны для назначения при наличии ИБС вне зависимости от возраста пациента (только при отсутствии подтвержденного

сердечно-сосудистого заболевания мы можем обсуждать эффективность и безопасность статинов для первичной профилактики у пациентов старше 75 лет). Однако терапию этими препаратами у пожилого пациента вне острого сосудистого события мы, вероятнее всего, начнем со средних терапевтических доз в комбинации с эзетимибом, предполагая, что риск миопатий при назначении статинов является дозозависимым. В научной литературе статинотерапия обсуждается в основном с позиции безопасности. Обоснованной будет оценка возможности межлекарственных взаимодействий с помощью специальных таблиц при выборе конкретного статина с учетом полипрагмазии пожилого пациента.

Медикаментозные препараты, влияющие на показатели гемодинамики у пожилого пациента, необходимо назначать с минимальных доз и титровать до целевых значений частоты сокращений сердца (55–60 в минуту в покое) и артериального давления (АД) ($< 140/90$ мм рт. ст., нижняя граница безопасного снижения при хорошей переносимости в возрасте старше 65 лет – $130/70$ мм рт. ст.) под контролем гемодинамики и показателей безопасности (уровень калия, креатинина крови, появление головокружения, эпизоды синкопальных состояний) [12, 18].

У пожилых пациентов предпочтение следует отдавать высокоселективным β -блокаторам. В отношении назначения β -блокаторов для улучшения прогноза особое внимание необходимо уделять пациентам после перенесенного инфаркта миокарда с наличием систолической дисфункции миокарда. Безусловно, и у этих больных следует помнить о необходимости медленного титрования дозы препаратов. Это позволяет снизить у пациентов пожилого возраста риск развития выраженной брадикардии и других побочных эффектов. Известные побочные эффекты дигидропиридиновых антагонистов кальция и нитратов в виде ортостатической гипотензии особенно выражены у пациентов пожилого возраста. Проблемы, связанные с развитием побочных эффектов лекарственных препаратов с гемодинамическим механизмом действия, привлекают внимание к использованию антиангинальных средств, повышающих устойчивость миокарда к гипоксии, в частности триметазидина.

Экспериментальные исследования дисфункции энергетического обмена миокарда при ишемии проводились с конца 60-х годов XX столетия. Было установлено, что для полноценной сократительной активности кардиомиоцита необходимо достаточное количество энергоносителя аденозинтрифосфата (АТФ) [19]. Позднее было показано, что миокард получает энергоноситель АТФ не только за счет окисления глюкозы, но и при метаболизме (β -окислении) свободных жирных кислот (СЖК), при этом в условиях нормоксии окисление СЖК даже более предпочтительно по энергетическому выходу (количеству молекул АТФ), чем окисление глюкозы [20]. При ишемии миокарда легкой интенсивности выявляются замедление метаболизма СЖК и активирование глюкозного пути энергонакопления. При утяжелении ишемии определяется выраженный дефицит АТФ в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы, активируется трансформация пирувата в лактат с тяжелым ацидозом клеток и тканей, что и является молекулярной основой ишемии и стенокардии.

Триметазидин, поступая в миокард, оказывает влияние как на окисление СЖК (блокирует его путем селективного

ингибирования ключевого фермента окисления СЖК – длинноцепочечной 3-кетотиацилкоэнзимА-тиолазы), так и на метаболизм глюкозы (активирует) [21]. При этом окисление глюкозы в митохондриях кардиомиоцитов позволяет получить большее количество энергозапасующих молекул АТФ на 1 ммоль кислорода, чем β -окисление СЖК, что особенно важно при физической нагрузке в условиях ишемизированного миокарда у пациентов со стабильной ИБС [22].

Триметазидин также оптимизирует метаболизм фосфолипидов и активирует их включение в мембраны кардиомиоцитов, обеспечивая дополнительную целостность клеток в условиях ишемии миокарда. Таким образом, триметазидин повышает эффективность генерации АТФ в ишемизированном миокарде, переключая метаболизм на глюкозу, уменьшает дефицит макроэргов, тяжесть проявлений ацидоза, что и обуславливает его антиишемическую и антиангинальную активность. Дополнительным преимуществом этого лекарственного препарата является отсутствие влияния на гемодинамические параметры (АД и ЧСС), что особенно востребовано при подборе комбинированной антиангинальной терапии у пожилых пациентов. При невозможности эскалации доз β -блокаторов, антагонистов кальция, нитратов на фоне исходной нормотонии и нормокардии у пациента с ИБС, применение триметазидина является вариантом выбора, именно такой подход в качестве второго или первого шага (при невозможности назначения β -блокаторов или антагонистов кальция в качестве препаратов первой линии) описан в действующих клинических рекомендациях по подбору медикаментозных препаратов для антиангинальной терапии [12, 18].

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях триметазидин показал высокую эффективность в отношении антиангинальных свойств и высокую безопасность, сравнимую с плацебо. Так, в крупном метаанализе M. Marzilli, W. W. Klein рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований триметазидина было показано, что триметазидин в качестве дополнения к базисной антиангинальной терапии значимо уменьшал частоту приступов стенокардии и улучшал толерантность к физической нагрузке. Переносимость препарата была в основном хорошей, а возникновение побочных эффектов регистрировалось крайне редко, минимальным был и риск межлекарственных взаимодействий [23]. Доказано, что антиангинальный эффект триметазидина эквивалентен эффекту пропранолола в дозе 20 мг трижды в день, однако он достигается не за счет отрицательного инотропного и хронотропного действий, а за счет оптимизации внутриклеточного энергетического метаболизма [24]. В других исследованиях показано, что триметазидин в комбинации с β -блокаторами у пациентов с ИБС значимо лучше снижает потребность в нитратах короткого действия, чем удвоение дозы β -блокаторов, при этом и риск побочных эффектов высоких доз гемодинамически эффективных препаратов ниже [25]. В другой работе триметазидин оценивался даже в качестве монопрепарата для антиангинальной терапии, и в таком варианте он также показал высокую антиишемическую эффективность [26]. Таким образом, триметазидин имеет убедительную доказательную базу и достойные позиции в клинических рекомендациях при назначении в качестве антиангинального препарата (при недостаточной эффективности препаратов первой линии у па-

циентов со стабильной стенокардией рекомендуется добавить к лечению один из препаратов второй линии – органические нитраты, или ивабрадин, или триметазидин, ранолазин, или никорандил) в зависимости от значений АД и ЧСС у больного с ИБС для эффективной профилактики приступов стенокардии напряжения и достижения I функционального класса. Такой подход имеет уровень доказательности IIa B в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 года.

Более высокая доступность медикаментозного лечения ИБС и повышение приверженности пациентов к назначенной антиангинальной терапии у пожилых пациентов с ИБС могут быть достигнуты за счет активного применения доступных по цене препаратов – дженериков высокого качества, терапевтическая эффективность которых доказана в сравнительных исследованиях с оригинальными препаратами. К таковым относится медикаментозный препарат триметазидина с модифицированным высвобождением действующего вещества *Депренорм ОД 70 мг* (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия), который принимается пациентом раз в день и доказанно уменьшает частоту приступов стенокардии, потребность в нитратах короткого действия и увеличивает толерантность к физической нагрузке. Клиническая эффективность *Депренорма ОД* была показана в исследовании КАРДИОКАНОН, результаты которого могут уверенно использоваться практикующими специалистами [27].

Заключение

Пациенты с ИБС пожилого возраста характеризуются высокой частотой коморбидности, полипрагмазией, низкой приверженностью к назначенной терапии, высоким потенциальным риском побочных эффектов лечения. Это актуализирует потребность практикующих специалистов в применении высокоэффективных, доступных по цене лекарственных препаратов пролонгированного действия. Более широкое использование *Депренорма ОД 70 мг*, единственного препарата триметазидина в указанной дозе, имеющего лекарственную форму в таблетках с модифицированным высвобождением действующего вещества, позволит повысить качество и эффективность антиангинальной терапии как в дополнение к базовому лечению, так и при назначении в виде монотерапии при невозможности применения β -блокаторов, антагонистов кальция и пролонгированных нитратов из-за их гемодинамических эффектов.

Список литературы / References

- Wan H., Goodkind D., Kowal P. International Population Reports: An Aging World. 2015. DC: U.S. Government Publishing Office; 2016: 165. DOI: 10.13140/RG.2.1.1088.9362.
- Federal State Statistics Service Russian Federation. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/en/main/ (accessed: 07.07.2019).
- Hamczyk M., Nevada R., Barettino A., Fuster V. Biological versus chronological aging. JACC. 2020; 75: 919–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062.
- Roth Gt., Mensah G., Johnson C. et al. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. JACC. 2020; 76: 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380 (9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Гайфулин Р. А., Сумин А. Н., Иванов С. В., Барбараш А. С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 2: 6–18.
- Gaifulin R. A., Sumin A. N., Ivanov S. V., Barbarash L. S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 2: 6–18. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-6-18.
- Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatrics. 2008; 8 (1): 24. DOI:10.1186/1471-2318-8-24.
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рункина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46.
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Runikina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty, Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; 1: 11–46. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-1-1-46.
- Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F. et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. Am J Clin Nutr. 2006; 83: 1142–48. DOI: 10.1093/ajcn/83.5.1142.
- Mohr B.A., Bhasin S., Kupelian V. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. J Am Geriatr Soc. 2007; 55: 548–55. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01121.x.
- Кривошапова К. Е., Вегнер Е. А., Терентьева Н. А. и др. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020; (19): 6–10.
- Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Terentyeva N.A. et al. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. Medical Alphabet. 2020; (19): 6–10. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-6-10.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации – 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.
- Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Белялов Ф. И. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2017; 3: 72–6.
- Belyalov F.I. The specifics of ischemic heart disease management in elderly. Russian Journal of Cardiology. 2017; 3: 72–6. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-72-76.
- Daniel E. Forman, James A. de Lemos, Leslie J. Shaw et al. Cardiovascular biomarkers and imaging in older adults. JACC council perspectives. JACC. 2020; 7 (13): 1577–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.055.
- Zeng W., Stason W.B., Fournier S. et al. Benefits and costs of intensive lifestyle modification programs for symptomatic coronary disease in Medicare beneficiaries. American Heart Journal. 2013; 165 (5): 785–92. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.018.
- Patel A.V., Bernstein L., Deka A. et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. Am J Epidemiol. 2010; 172: 419–29. DOI: 10.1093/aje/kwq155.
- Geller C., Schiffler B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2012; 172: 837–44. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1397.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Cave A.C., Ingwall J.S., Friedrich J. et al. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. Circulation. 2000; 101 (17): 2090–6. DOI: 10.1161/01.cir.101.17.2090.
- Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. Heart Fail Rev. 2002; 7 (2): 187–203. DOI: 10.1023/a:1015384710373.
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res. 2000; 86 (5): 580–8. DOI: 10.1161/01.res.86.5.580.
- El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischemia. Cardiovasc Res. 2000; 47 (4): 688–96. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00136-X.
- Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis. 2003; 14 (2): 171–9. DOI: 10.1097/00019501-200304000-00010.
- Peng S., Zhao M., Wan J. et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014; 177 (3): 780–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
- Szwed H., Sadowski Z., Elkowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J. 2001; 22 (24): 2267–74. DOI: 10.1053/euhj.2001.2896.
- Seller P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol. 1987; 33 (2): 205–7. DOI: 10.1007/BF00544569.
- Марцевич С. Ю., Кутисенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. РРК. 2012; 8 (2): 179–84.
- Markevich S. Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. Rational Pharmacother. Card. 2012; 8 (2): 179–84. (In Russ.)

Статья поступила / Received 15.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.03.2021

Принята в печать / Accepted 23.03.2021

Сведения об авторах

Ольга Леонидовна Барбараш, член-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: olb61@mail.ru. ORCID 0000-0002-4642-3610

Василий Васильевич Кашталап, д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии¹, проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: v_kash@mail.ru. ORCID 0000-0003-3729-616X

Кристина Евгеньевна Кривошапова, к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях¹. E-mail: ya.kristi89@yandex.ru. ORCID 0000-0003-2384-5682

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Автор для переписки: Ольга Леонидовна Барбараш. E-mail: olb61@mail.ru.

About authors

Barbarash Olga L.^{1,2} E-mail: olb61@mail.ru. ORCID 0000-0002-4642-3610

Kashalap Vasily V.^{1,2} E-mail: v_kash@mail.ru. ORCID 0000-0003-3729-616X

Krivoshapova Kristina E.¹ E-mail: ya.kristi89@yandex.ru. ORCID 0000-0003-2384-5682

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Barbarash Olga L. E-mail: olb61@mail.ru.

For citation: Barbarash O.L., Kashalap V.V., Krivoshapova K.E. Elderly patient with coronary artery disease. What are common problems that need solving? Medical alphabet. 2021; (11): 8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-8-11>.

Антитромботическая терапия у коморбидных больных с фибрилляцией предсердий с позиций клинических рекомендаций Минздрава России 2020 года. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями

О.Д. Остроумова¹, В.Н. Буторов¹, Н.А. Араблинский², Р.Р. Романовский³, С.В. Батюкина¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

Клиническая практика и научные исследования последних лет показывают важность проблемы полиморбидности при фибрилляции предсердий (ФП). Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом: от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5,0–15,0% в возрасте 80 лет. Лишь у 19,6% пациентов с ФП нет сопутствующих заболеваний, у 69,3% больных наблюдается от одного до трех, а у 11,1% пациентов с ФП – более четырех сопутствующих заболеваний. У пациентов с ФП, имеющих более четырех сопутствующих заболеваний риск смерти от всех причин почти в семь раз выше, чем у пациентов без таковых. Как показал *post hoc* – анализ исследования ARISTOTLE, апиксабан был одинаково эффективен и безопасен как у пациентов без сопутствующей патологии, так и у полиморбидных больных. Эффективность и безопасность апиксабана были показаны при ФП и сопутствующей артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, в том числе у больных с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и хронической обструктивной болезнью легких. Данные научных исследований последних лет нашли отражение в рекомендациях Минздрава России по ФП (2020), где представлен отдельный раздел по ведению больных с сопутствующей полиморбидной патологией. Подчеркивается, что апиксабан показал превосходство над варфарином и другими прямыми оральными антикоагулянтами по эффективности и безопасности как при изолированной ФП, так и у пациентов с сопутствующей патологией, что делает его выбор предпочтительным при лечении полиморбидных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, полиморбидность, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антиантикоагулянты, апиксабан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antithrombotic therapy in multimorbid patients with atrial fibrillation from standpoint of clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation (2020). Effectiveness and safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases

O. D. Ostroumova¹, V. N. Butorov¹, N. A. Arablinsky², R. R. Romanovsky³, S. V. Batyukina¹

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

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Clinical practice and ongoing scientific research in recent years show the importance of the problem of multimorbidity in atrial fibrillation (AF). The prevalence of AF in the general population is 1–2%, while the frequency of its occurrence increases with age – from less than 0.5% at the age of 40–50 to 5–15% at the age of 80. Only 19.6% of patients with AF have no comorbidities, 69.3% of patients have 1 to 3 comorbidities, and 11.1% of patients with AF had 4 and more comorbidities. In patients with AF and with 4 and more comorbidities, the risk of death from all causes is almost seven times higher than in patients without comorbidities. As shown by the *post hoc* analysis of the ARISTOTLE study, apixaban was equally effective and safe in both patients without concomitant pathology and in multimorbid patients. The efficacy and safety of apixaban has been shown in AF and concomitant arterial hypertension, heart failure, coronary heart disease, including in patients with acute coronary syndrome, diabetes mellitus, chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease. The data of scientific research in recent years are reflected in the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on AF (2020), which presents a separate section on the management of patients with concomitant diseases. It is emphasized that apixaban has shown its superiority over warfarin and other direct oral anticoagulants in terms of efficacy and safety, both in isolated AF and in patients with concomitant diseases, which makes its choice preferable in the treatment of multimorbidity AF patients.

KEY WORDS: guideline, atrial fibrillation, concomitant diseases, multimorbidity, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, apixaban.

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма: ее распространенность в общей популяции составляет 1–2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом: от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [1]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин [1]. Прогнозы неутешительны: в ближайшие 50 лет в странах Европейского союза ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с данной патологией [2].

В 2020 году появились клинические рекомендации Министерства здравоохранения России по фибрилляции и трепетанию предсердий у взрослых [3] и Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП [4]. В рекомендациях подчеркивается, что пациентам с неклапанной ФП, не получавшим ранее антикоагулянтную терапию, в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – апиксабана, или дабигатрана этексилата, или ривароксабана (при отсутствии противопоказаний к их назначению) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [3, 4]. Это связано с тем, что антагонисты витамина К (АВК) имеют ряд недостатков, а именно: непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно (диапазон международного нормализованного отношения (МНО) 2–3), медленное развитие и окончание эффекта, необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта, взаимодействие со многими пищевыми продуктами и лекарственными средствами, необходимость в частой коррекции дозы [5]. Сложности лечения АВК привели к созданию новых антитромботических препаратов с более высокой эффективностью в сравнении с антиагрегантными препаратами и по крайней мере сравнимых по эффективности с АВК, с лучшим профилем безопасности, особенно в отношении рисков развития кровотечений, более удобной схемой приема как для врача, так и пациента [6]. В Российской Федерации на момент подготовки статьи были зарегистрированы и используются три ПОАК: дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Фармакологические особенности новых прямых пероральных антикоагулянтов представлены в *таблице 1* [7].

Фибрилляция предсердий у полиморбидных больных

Что же нового появилось в рекомендациях по ФП 2020 года? Прежде всего, в европейских рекомендациях [4] постулируется новая стратегия ведения больных с ФП. Это так называемый ABC-подход к терапии пациентов с ФП и переход от классификации ФП к характеристике заболевания по схеме 4S-AF [4]. Переход к характеристике ФП по схеме 4S-AF обозначает: 1) оценку риска развития инсульта, 2) характеристику тяжести симптомов, 3) оценку тяжести бремени ФП (продолжительность ФП, способность к спонтанным прекращением) и 4) субстрат возникновения, сопутствующая патология и возраст. ABC-подход к терапии пациентов означает: А – антикоагуляция для профилактики инсульта, В – лучший контроль симптомов и С – выявление и лечение

Таблица 1
Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Способ приема	Капсулы, внутрь	Таблетки, внутрь	Таблетки, внутрь
Кратность применения	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Период полувыведения (ч)	12–14	5–9 у молодых и 11–13 у пожилых пациентов	около 12
Выведение почками	85%	1/3	27%
Метаболизм через CYP	Нет	Да (CYP3A4, CYP2J2)	Да (CYP3A4/5, в меньшей степени изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2)

сопутствующей патологии. Как видим, в рекомендациях 2020 года коморбидным состояниям при ФП уделяется особое внимание.

Как в европейских, так и российских рекомендациях [3, 4] имеется специальный раздел, посвященный тактике ведения больных ФП у особых категорий пациентов. Это обусловлено тем, что ФП крайне редко бывает единственным заболеванием. Так, например, согласно результатам исследования B. D. Jani и соавт. [8] (данные 502 637 пациентов в возрасте 37–73 лет из базы данных UK Biobank), только у 19,6% пациентов с ФП не было сопутствующих заболеваний, 69,3% больных имели от 1 до 3 сопутствующих заболеваний, а у 11,1% пациентов с ФП было 4 и больше сопутствующих заболеваний (для сравнения: в группе пациентов без ФП, сопоставимых по полу и возрасту, – 34,7, 60,2 и 11,1% соответственно) [8].

В связи с увеличением продолжительности жизни доля населения пожилого и старческого возраста увеличивается, именно на этот возраст приходится основной пик увеличения количества полиморбидных пациентов [9]. Соответственно растет и количество больных пожилого и старческого возрастов (старше 65 лет) с ФП и сопутствующими заболеваниями. Так, по данным регистрового исследования (the Get With The Guidelines – Atrial Fibrillation registry), с 2014 по 2019 год среди госпитализированных пациентов количество пациентов данной возрастной группы (средний возраст 76 лет) с ФП и тремя и более сопутствующими заболеваниями статистически значимо ($p = 0,002$) возросло с 59,7 до 64,3%, а с ФП и шестью и более сопутствующими заболеваниями – с 9,2 до 11,9% ($p < 0,001$). По данным F. Dalggaard и соавт. [10], среди пациентов с ФП в возрасте 65 лет и старше (медиана возраста 76 лет [71–83 года]) 50,7% имеют 3–5 сопутствующих заболеваний, а 10,7% – шесть и более.

Наличие сопутствующих заболеваний ухудшает прогноз больных с ФП. Так, по данным B. D. Jani и соавт. [8], у пациентов с ФП и четырьмя и более сопутствующими

заболеваниями риск смерти от всех причин был выше почти в семь раз (!), чем у пациентов, у которых сопутствующих заболеваний не было (относительный риск [ОР] с поправкой на возраст, пол, социально-экономический статус, статус курения, прием антикоагулянтной терапии равен 6,80; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 5,23–8,83; $p < 0,001$). М. Proietti и соавт. [11] представили результаты наблюдения 24040 пациентов с ФП в течение 12 лет. У пациентов с ФП и высоким (≥ 4 баллов) индексом коморбидности Чарлсон (специальный индекс, который используют для оценки коморбидности) кумулятивная частота смертей от всех причин была статистически значимо выше по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 баллов ($p < 0,001$). Известно также, что чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем выше риск развития инсульта: ОР = 1,3 (95 % ДИ: 1,2–1,4; $p < 0,001$) [12]. В цитируемой выше работе М. Proietti и соавт. [11] также обнаружено, что пациенты с ФП и высоким индексом коморбидности Чарлсон (≥ 4 балла) имели большую кумулятивную частоту инсульта ($p < 0,001$) по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 балла.

Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний увеличивает риск развития кровотечений у пациентов с ФП. Согласно результатам исследования L. Fauchier и соавт. [13], в котором в течение минимум года и более (медиана периода наблюдения – 3,1 года) наблюдали 1372 567 пациентов с ФП, полиморбидные пациенты с ФП имели большую частоту кровотечений, чем пациенты без сопутствующих заболеваний: 14,7 и 4,1 % ежегодно соответственно ($p < 0,001$). По данным М. Proietti и соавт. [11] пациенты с ФП и высоким индексом коморбидности Чарлсон (≥ 4 балла) имели большую кумулятивную частоту больших кровотечений ($p < 0,001$) по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 баллов. Заслуживает особого внимания тот факт, что у пожилых пациентов с ФП индекс коморбидности Чарлсон оказался наиболее значимым предиктором развития больших кровотечений (0,622) по сравнению со всеми четырьмя анализируемыми шкалами оценки риска кровотечений (0,463, 0,473, 0,443, 0,445 соответственно для шкал HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, HEMORR 2HAGES) (!) [13].

Представляет интерес, что у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями самым часто назначаемым антикоагулянтом оказался апиксабан [10].

Так, среди пациентов с ФП и 0–2 сопутствующими заболеваниями апиксабан назначался в 49,0 % случаев, с 3–5 сопутствующими заболеваниями – в 43,5 %, с шестью и более сопутствующими – в 41,8 % случаев. Для сравнения: ривароксабан соответственно – в 23,4, 20,0 и 16,0 % случаев, дабигатран – в 4,3, 4,0, 3,7 % случаев соответственно [10].

По данным специального проведенного субанализа исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [14], в котором у пациентов сравнивали эффективность и безопасность апиксабана (Эликвис®) и варфарина, относительный риск развития ишемического

инсульта (ИИ) и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,42 (95 % ДИ: 1,15–1,76), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 1,64 (95 % ДИ: 1,20–2,23) по сравнению с пациентами с ФП с 0–2 сопутствующими заболеваниями (группа сравнения). ОР смерти от всех причин у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,66 (95 % ДИ: 1,44–1,92), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 3,56 (95 % ДИ: 2,99–4,23). Наконец, ОР развития больших кровотечений у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,35 (95 % ДИ: 1,14–1,60), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 1,89 (95 % ДИ: 1,51–2,37) (группу сравнения составили пациенты с 0–2 сопутствующими заболеваниями). В данный *post hoc* – анализ были включены 16800 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Полиморбидность (в исследовании ARISTOTLE полиморбидность определялась как три и более сопутствующих заболеваний) имела место у 64 % ($n = 10713$) пациентов, принявших участие в этом исследовании, при этом 51 % ($n = 8491$) больных имели 3–5 сопутствующих заболеваний, а 13 % ($n = 2222$) – шесть и более сопутствующих заболеваний, от 0 до 2 сопутствующих заболеваний имели 36 % пациентов ($n = 6087$), включенных в исследование ARISTOTLE. По сравнению с группой пациентов с 0–2 сопутствующими заболеваниями, полиморбидные пациенты с ФП были старше (74 против 69 лет), принимали одновременно в два раза больше препаратов (10 против 5) и имели больший средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,9 против 2,7) (во всех случаях $p < 0,001$). Примечательно, что апиксабан был одинаково эффективен и безопасен во всех трех анализируемых подгруппах, статистически значимые различия между ними отсутствовали [14].

Фибрилляция и трепетание предсердий у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП: она присутствует у них в 84,5 % случаев [10]. Сочетание ФП и АГ является прогностически неблагоприятным фактором [11]. Во-первых, АГ сама по себе – фактор риска развития ИИ и геморрагических осложнений, особенно внутримозговых кровоизлияний (ВМК) [15]. Во-вторых, неконтролируемая АГ увеличивает риски развития как ИИ, так и геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, она может также способствовать рецидивам аритмии [16]. АГ включена в шкалу оценки риска тромбоемболий CHA₂DS₂-VASc, а также в шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (уровень систолического артериального давления (АД) выше 160 мм рт. ст.) [17]. Кроме того, АГ – фактор риска развития хронической болезни почек (ХБП), а ХБП, в свою очередь, является фактором, который необходимо учитывать при назначении ПОАК [18].

Согласно рекомендациям Минздрава России (2020) лечение АГ и тщательный контроль АД рекомендованы всем больным с ФП с целью профилактики рецидивов аритмии, ишемических и геморрагических осложнений [3, 19]. Известно, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может предотвращать структурное ремоделирование миокарда и повторные эпизоды аритмии [17]. Поэтому пациентам с ФП и АГ с целью снижения вероятности рецидивов ФП рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) в сочетании с антиаритмической терапией (ААТ) [19]. Совместное применение иАПФ или АРА и медикаментозной ААТ может уменьшать частоту повторных эпизодов ФП после кардиоверсии по сравнению с изолированным назначением антиаритмических препаратов [20]. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал меньший риск рецидивов ФП на фоне антигипертензивной терапии [21, 22].

В исследование ARISTOTLE сопутствующая АГ имела место у 87,5 % пациентов с ФП [23]. По результатам специально проведенного субанализа было показано, что у пациентов с повышенным АД (выше 140/90 мм рт. ст. на любом визите на протяжении периода наблюдения) риск развития ИИ/СЭ был статистически значимо выше (ОР = 1,53; 95 % ДИ: 1,25–1,86), чем у пациентов с нормальным АД. Риск инсульта, как геморрагического (ОР = 1,85; 95 % ДИ: 1,26–2,72), так и ишемического (ОР = 1,50; 95 % ДИ: 1,18–1,90), также был статистически значимо выше у пациентов с повышенным АД. У пациентов с повышенным АД также обнаружены более высокий риск развития любых кровотечений (ОР = 1,11; 95 % ДИ: 1,04–1,18), больших и клинически значимых небольших кровотечений (ОР = 1,14; 95 % ДИ: 1,01–1,28), а также тенденция к увеличению риска инфаркта миокарда (ОР = 1,38; 95 % ДИ: 0,99–1,92) [23]. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в профилактике инсульта или СЭ были обнаружены у всех пациентов: с наличием и отсутствием АГ в анамнезе на момент включения в исследование ($P_{\text{interaction}} = 0,27$), с повышенным и нормальным АД на момент включения в исследование ($P_{\text{interaction}} = 0,43$), с повышением АД на протяжении всего периода наблюдения в исследовании и, наконец, с контролируемой АГ (ниже 140/90 мм рт. ст.) на протяжении исследования ($P_{\text{interaction}} = 0,97$).

Пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью

У 50,9 % больных с ФП имеется сопутствующая сердечная недостаточность (СН) [10]. Наличие СН ухудшает прогноз пациентов с ФП. Так, летальность пациентов с сочетанием ФП и СН в течение года наблюдения составляет 10,7 %, а летальность пациентов с ФП без сопутствующей СН – всего 3,0 % ($p < 0,0001$) [10]. Частота развития инсульта и СЭ в течение года наблюдения составляет соответственно 13,4 и 4,0 % ($p < 0,0001$) [10]. По данным цитируемого выше исследования В. D. Jani и соавт. [8], наличие сопутствующей патологии ассоциировано с повышенным риском смертности от всех причин [ОР 2,96; 95 % ДИ: 1,83–4,80].

В российских рекомендациях по ФП 2020 года [3] указывается, что пациентам с диагностированной ФП и СН с систолической дисфункцией рекомендовано начать лечение СН на ранних стадиях.

В специально проведенном субанализе исследования ARISTOTLE [24] сравнили риск развития нескольких комбинированных конечных точек, включая ИИ, СЭ, смерть и ИИ, большие кровотечения, смерть в трех подгруппах пациентов: 1) пациенты с ФП без СН и без систолической дисфункции левого желудочка, 2) пациенты с ФП с СН без систолической дисфункции левого желудочка, 3) пациенты с ФП с систолической дисфункцией левого желудочка с/без симптомов СН. Частота наступления обеих комбинированных конечных точек была максимальной в третьей подгруппе пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка (ИИ, СЭ, смерть – 8,06 и ИИ, большие кровотечения, смерть – 10,46 на 100 пациенто-лет), минимальной – в первой подгруппе пациентов с ФП без СН и без систолической дисфункции левого желудочка (1,54 и 5,27 соответственно), срединное положение занимали пациенты второй подгруппы (5,32 и 7,24 соответственно; $p < 0,0001$ для всех сравнений). При этом ОР развития неблагоприятных событий, входящих в обе комбинированные конечные точки, был статистически значимо ниже на фоне лечения апиксабаном по сравнению с терапией варфарином (ОР = 0,89; 95 % ДИ: 0,81–0,98; $p = 0,02$ и ОР = 0,85; 95 % ДИ: 0,78–0,92; $p < 0,001$ соответственно).

Сравнительная эффективность ПОАК, АВК у пациентов с ФП и СН изучалась в ретроспективном наблюдательном исследовании, выполненном на основе базы данных медицинского страхования Medicare (США) с использованием метода псевдорандомизации [25]. У пациентов с ФП и СН на фоне применения всех ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) в сравнении с варфарином наблюдалась меньшая частота основных неблагоприятных сердечных событий – инфаркта миокарда, инсульта и смертности от всех причин [25]. При сравнении апиксабана с дабигатраном обнаружено, что в группе апиксабана риск возникновения больших кровотечений был статистически значимо меньше по сравнению с дабигатраном на 29 % ($p = 0,004$), аналогичные закономерности были выявлены и в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений (в группе апиксабана риск меньше на 44 %; $p < 0,001$) и риска смерти от всех причин (ниже на 20 % в группе апиксабана; $p = 0,005$) [25]. При сравнении апиксабана с ривароксабаном также обнаружено снижение ОР возникновения больших кровотечений в группе апиксабана (меньше на 45 %; $p < 0,001$) и желудочно-кишечных кровотечений (меньше на 57 %; $p < 0,001$). Риск смерти от всех причин в группе апиксабана был ниже на 14 % ($p = 0,002$) [25].

Пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца

У 63,9 % больных с ФП имеется сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) [26], сочетание этих двух заболеваний неблагоприятно влияет на прогноз пациентов. Так, в исследовании G. Vatra и соавт. [27] показано,

что сочетание ИБС и ФП увеличивает риск инфаркта миокарда на 14–16%, инсульта – на 119–144% (!), смерти – на 49–72%.

В исследовании ARISTOTLE [28] сопутствующую ИБС имели 36,5% больных с ФП. В одном из субанализов данного исследования оценивались эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [29]. Было показано, что клинические исходы при применении апиксабана не зависят от наличия или отсутствия ИБС. Так, апиксабан был одинаково эффективен как у пациентов с ФП с наличием сопутствующей ИБС, так и у больных с ФП без ИБС. При этом риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС, которые принимали апиксабан, был статистически значимо ниже, чем у больных, получавших терапию варфарином (ОР = 0,784; 95% ДИ: 0,624–0,985) [29].

Сравнительная эффективность ПОАК и АВК у пациентов с ФП и ИБС изучалась в ретроспективном наблюдательном исследовании Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients (ARISTOPHANES) [30] на основе базы данных медицинского страхования Medicare (США) с использованием метода псевдорандомизации.

У пациентов с ФП и сопутствующей ИБС на фоне применения всех ПОАК (апиксабана, дабигатрана и ривароксабана) наблюдался меньший риск ИИ/СЭ в сравнении с терапией варфарином [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже, чем в группе варфарина, при использовании апиксабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30]. Риск развития ИИ, СЭ у пациентов с ФП и ИБС при назначении апиксабана был статистически значимо ниже (на 24%), чем при назначении дабигатрана (ОР = 0,76; ДИ 0,60–0,96) [27], кроме того, на 19% ниже был и риск возникновения больших кровотечений (ОР = 0,81; ДИ 0,70–0,93) [30]. Аналогичные данные обнаружены и при сравнении апиксабана с ривароксабаном. Так, риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС при лечении апиксабаном был на 15% меньше, чем при терапии ривароксабаном (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,75–0,97), а риск возникновения больших кровотечений в группе апиксабана был на 45% ниже, чем в группе ривароксабана (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,51–0,59) [30].

Особого внимания заслуживают пациенты с ФП и высоким риском инсульта при развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно рекомендациям Минздрава России по ФП (2020) [3] в случае проведения им чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием рекомендовано назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой [АСК] и клопидогрелем) на срок 1–6 месяцев. Клопидогрел назначают в течение 12 месяцев с момента ОКС [3]. Конкретная продолжительность назначения АСК (то есть тройной антитромботической терапии: пероральные антикоагулянты + клопидогрел + АСК) определяется соотношением рисков развития тромботических и геморрагических осложнений. Факторами, способствующими увеличению продолжительности тройной антитромботической терапии, являются использова-

ние стентов с антипролиферативным покрытием первого поколения и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков тройной антитромботической терапии – наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX) [3].

В свою очередь к факторам высокого риска кровотечений относят: внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другую внутримозговую патологию; недавнее желудочно-кишечное кровотечение (ЖКТ) или анемию из-за потери крови из ЖКТ или другую патологию ЖКТ, повышающую риск кровотечения; печеночную недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатию; старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении); терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП), что требует назначения диализа или когда расчетная СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² [3].

При высоком риске тромботических осложнений АСК назначают на срок до 6 месяцев, при высоком риске развития кровотечения – на срок до месяца.

Пациентам с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии рекомендовано предпочесть назначение ПОАК, а не варфарина [3]. Через 12 месяцев после ЧКВ пациентам с ФП рекомендован переход на монотерапию пероральными антикоагулянтами [3]. При отсутствии противопоказаний в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение полной дозы ПОАК (апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки; дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки; ривароксабан 20 мг однократно в сутки) [3]. При использовании ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 15 мг предпочтительнее 20 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов. При использовании дабигатрана этексилата у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 110 мг предпочтительнее 150 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов [3].

Тикагрелор и прасугрел не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в комбинации с АСК и пероральным антикоагулянтом [3].

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с АВК у больных с ФП и ОКС, в том числе в составе тройной антитромботической терапии, изучали в исследовании Open-Label 2×2 Factorial Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS) [31]. В группе апик-

сабана, по сравнению с группой АВК, риск развития ИИ был ниже, кроме того, риск смерти от всех причин и госпитализаций при применении апиксабана, по сравнению с АВК, был ниже на 17%. Обращает на себя внимание тот факт, что риск смерти от всех причин и госпитализаций был одинаков при применении АСК и плацебо, другими словами – на фоне двойной (апиксабан + клопидогрел) и тройной (апиксабан + клопидогрел + АСК) антитромботической терапии. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений при лечении апиксабаном был на 31 % ниже, чем при лечении АВК. При добавлении АСК к комбинации антикоагулянта и ингибитора P2Y₁₂ (клопидогрел) риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был выше на 89 % (!) [31]. Частота развития инфаркта миокарда при лечении апиксабаном и при лечении АВК была сопоставима (соответственно 6,6 и 7,4 случая на 100 пациентов в год; ОР = 0,89; 95 % ДИ: 0,65–1,23). Частота тромбозов стента также не отличалась в двух исследуемых группах пациентов (соответственно 1,3 и 1,6 случая на 100 пациентов в год; ОР = 0,90; 95 % ДИ: 0,59–1,38).

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом

У 37,1 % больных с ФП имеется сопутствующий сахарный диабет (СД) [26]. Как известно, СД – независимый фактор риска развития инсульта, он включен в шкалу оценки риска ИИ CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [32]. Кроме того, СД – фактор риска развития ХБП [33], а, в свою очередь, ХБП является фактором, который необходимо учитывать при назначении ПОАК [3]. У пациентов с ФП длительный анамнез СД, по всей видимости, повышает вероятность тромбоэмболических событий, но не оказывает влияния на риск кровотечений на фоне приема ОАК [3]. Хотя имеются и другие данные. Так, по данным М. Brambatti и соавт. [34], у больных с ФП и СД риск развития ИИ, СЭ повышен на 40 %, риск развития больших кровотечений – на 44 %, а сердечно-сосудистой смерти – на 68 % по сравнению с пациентами с ФП без СД.

В свою очередь, наличие диабетической ретинопатии, которая отражает степень декомпенсации СД, не увеличивает вероятность внутриглазных кровоизлияний на фоне антикоагулянтной терапии [3].

Для снижения риска тромбоэмболических осложнений и улучшения долгосрочного прогноза ФП пациентам с ФП и СД рекомендована компенсация СД [3]. У пациентов с СД и ФП также рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая уровни АД и липидов крови [3].

В исследование ARISTOTLE было включено 25 % пациентов с ФП и сопутствующим СД [35]. По результатам специально проведенного субанализа данного исследования, апиксабан, по сравнению с варфарином, продемонстрировал одинаковую эффективность как у больных с ФП и сопутствующим СД (1,9 % случаев в год ИИ, СЭ при лечении варфарином и 1,4 % случаев в год при лечении апиксабаном), так и у пациентов без СД (1,5 % случаев в год ИИ, СЭ при лечении варфарином против 1,2 % случаев в год при лечении апиксабаном), $p = 0,71$ [36].

Эффективность и безопасность ПОАК и АВК у пациентов с ФП и СД изучались в цитируемом выше ретроспективном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES [30]. У пациентов с ФП и сопутствующим СД на фоне применения апиксабана, дабигатрана и ривароксабана риск развития ИИ/СЭ был ниже в сравнении с варфарином (ОР соответственно равен 0,71, 0,78 и 0,82) [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже по сравнению с варфарином при использовании апиксабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30].

Риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующим СД при назначении апиксабана был на 19 % меньше, чем при назначении дабигатрана (ОР = 0,81; 95 % ДИ: 0,61–1,07), при этом в группе апиксабана также был ниже риск больших кровотечений (на 12 %; ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,65–0,93) по сравнению с группой варфарина [30]. Риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующим СД при назначении апиксабана был на меньше на 16 % меньше (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,70–1,01), а риск возникновения больших кровотечений меньше на 41 % (ОР = 0,59; ДИ: 0,53–0,66), чем при назначении ривароксабана [30].

Пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек

У 34,4 % больных с ФП имеется сопутствующая ХБП [26]. По данным регистра ORBIT-AF [35], у 30 % пациентов с ФП отмечается ХБП III, IV или V стадии, а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА, сопутствующую патологию почек имеют примерно половина пациентов с ФП [37]. Наличие ФП у пациентов с ХБП сопряжено с ухудшением внутривисцеральной гемодинамики, более быстрыми темпами снижения СКФ и нарастания альбуминурии [38].

По сравнению с пациентами с наличием только ФП или только ХБП, у пациентов с сочетанием данных заболеваний имеется повышенный риск инсульта и смертности из-за чрезмерного риска развития как тромбоэмболических осложнений, так и тяжелых кровотечений, что крайне усложняет выбор антикоагулянтной терапии [39, 40].

Всем пациентам с ФП рекомендовано определение уровня креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта с целью выявления сопутствующей патологии почек и правильного подбора дозы антикоагулянтных и антиаритмических препаратов [3].

В рекомендациях Минздрава России (2020) [3] указывается, что выбор антикоагулянта определяется скоростью клубочковой (СКФ). При СКФ более 30 мл/мин возможно назначение варфарина, апиксабана – 5 мг два раза в сутки, дабигатрана – 150 мг два раза в сутки; ривароксабана – 15 мг в сутки. При СКФ выше 15–30 мл/мин возможно назначение варфарина, апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки, ривароксабана – 15 мг в сутки. При СКФ ниже 15 мл/мин возможно назначение только варфарина [3].

Принятие решения о необходимости антикоагулянтной терапии и выборе антикоагулянта у больных с ХБП и клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин или находящихся на программном гемодиализе должно осуществляться мультиспециально.

тидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента [3]. В последнее время появились результаты небольших исследований, свидетельствующих о сопоставимой с варфарином безопасности использования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин или находящихся на программном гемодиализе [3].

По данным субанализа исследования ARISTOTLE, апиксабан, по сравнению с варфарином, в одинаковой степени снижал риск развития ИИ, СЭ как у больных с ФП без ХБП (1,1 % случаев в год при лечении варфарином и 1,0 % случаев в год при лечении апиксабаном), так и у больных с ФП и ХБП (2,7 % случаев в год при лечении варфарином и 2,1 % случаев в год при лечении апиксабаном; $p = 0,72$) [36].

Сравнительная эффективность ПОАК и АВК у пациентов с ФП и ХБП также изучалась в исследовании ARISTOPHANES [30]. У пациентов с ФП и сопутствующей ХБП на фоне применения апиксабана, дабигатрана и ривароксабана риск ИИ, СЭ в сравнении с варфарином был ниже (ОР соответственно равен 0,66, 0,62 и 0,77) [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже, чем на фоне лечения варфарином, при использовании апиксабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями легких

У пациентов с ФП распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем у пациентов без ФП. Так, например, по данным B. D. Jani и соавт. [8], сопутствующая (ХОБЛ) имеется у 2,7 % больных с ФП, тогда как у пациентов без ФП она встречается статистически значимо реже – в 1,6 % случаев ($p < 0,001$). Наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировано с более высоким риском смертности от всех причин (ОР = 3,31; 95 % ДИ: 2,14–5,11) [8].

В рекомендациях Минздрава России по ФП (2020) [3] говорится о том, что при возникновении ФП на фоне обострения хронической легочной патологии, так же, как в случае острого респираторного заболевания, в первую очередь следует провести коррекцию гипоксемии и ацидоза.

В исследование ARISTOTLE сопутствующая ХОБЛ имела место у 10,8 % пациентов с ФП [41]. По результатам специально проведенного субанализа было показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития ИИ, СЭ не был существенно повышен по сравнению с пациентами без ХОБЛ (скорректированный ОР = 0,85; 95 % ДИ: 0,60–1,21; $p = 0,356$), однако наличие ХОБЛ ассоциировалось с более высоким риском смертности от всех причин (скорректированный ОР = 1,60; 95 % ДИ: 1,36–1,88; $p < 0,001$). Апиксабан одинаково эффективно снижал частоту ИИ, СЭ, по сравнению с варфарином, как у пациентов с ФП и сопутствующей ХОБЛ (ОР = 0,92; 95 % ДИ: 0,52–1,63), так и у больных с ФП без ХОБЛ (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,65–0,95) ($p = 0,356$ между группами).

Кроме того, следует помнить о том, что у всех пациентов с ФП рекомендовано исключить синдром обструктивного ночного апноэ [3], так как апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях, их размера и изменение состояния

вегетативной нервной системы. С целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания рекомендовано назначение оптимальной терапии, направленной на коррекцию обструктивного ночного апноэ [3]. В рекомендациях подчеркивается, что своевременная коррекция факторов риска может улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с ФП.

Заключение

Клиническая практика и научные исследования последних лет показывают важность проблемы полиморбидности при ФП. Наличие коморбидных заболеваний диктует необходимость индивидуального подбора антикоагулянтной терапии. Данные научных исследований последних лет нашли отражение в рекомендациях Минздрава России по ФП (2020), где представлен отдельный раздел по ведению больных с сопутствующей полиморбидной патологией. Поскольку при сочетании ФП с многими сопутствующими заболеваниями растет риск как инсульта, СЭ, так и кровотечений, следует особенно тщательно подходить к вопросу выбора схемы антикоагулянтной терапии, конкретного ПОАК и его дозы. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями широко изучены как в специально проведенных субанализах исследования ARISTOTLE, так и в исследованиях реальной клинической практики. Апиксабан показал превосходство над варфарином и другими ПОАК как по эффективности, так и безопасности в ряде клинических ситуаций, что делает его выбор предпочтительным при лечении полиморбидных пациентов с ФП.

Список литературы / References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Год утверждения: 2020. IDK382/1. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1 Дата обращения: 01.03.2021. Clinical guidelines. Atrial fibrillation and flutter. Year of approval: 2020. IDK382/1. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1 Date of access: 01.03.2021.
4. Hindricks G., Potpara T., Nikolaos D. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*, 2008; 133 (6 Suppl): 160S–198S. DOI: 10.1378/chest.08-0670.
6. Renda G, Ricci F, Giugliano RP et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1363–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.038.
7. Eriksson B. I., Quinlan D. J., Eikelboom J. W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41–57. DOI: 10.1146/annurev-med-062209-095159.
8. Jani B. D., Nicholl B. I., McQueenie R. et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace* 2018; 20 (F1_3): f329–f336. Clinical Research. DOI: 10.1093/eurpace/eurx322.
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66> Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
10. Dalgaard F., Haolin Xu, Matsouka R. A. et al. Management of Atrial Fibrillation in Older Patients by Morbidity Burden: Insights From Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e017024. DOI: 10.1161/JAHA.120.017024.
11. Proietti M., Marzona I., Vannini T. et al. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. *Am Heart J* 2019; 94 (12): 2427–2436. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.06.012.

12. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S. et al. BMC Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *Cardiovascular Disorders* 2016; 16: 61. DOI: 10.1186/s12872-016-0235-1.
13. Fauchier L., Bisson A., Bodin A. et al. Bleeding risks with frailty and multimorbidity in patients with atrial fibrillation. A nationwide analysis of 1.4 million subjects. *European Heart Journal* 2020; 41 (Suppl. 2): 685. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0685>
14. Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H., Vinereanu D., Lopes R.D. et al. ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019; 208: 123–131. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.017.
15. Скорцова В.И., Шестова И.М., Кокорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1. Skvortsova V.I., Shestova I.M., Kokorina E.P. and others. Organization of care for patients with stroke in Russia. Results of 10 years of implementation of a set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1.
16. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I60, I61, I62. Минздрава РФ. Год утверждения: 2020. https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Дата обращения 01.03.2021. Clinical guidelines. Hemorrhagic stroke. Coding for the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: I60, I61, I62. Ministry of Health of the Russian Federation. Approved year: 2020. https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Date of treatment 03/01/2021.
17. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.015.
18. Darius H., Clemens A., Healey J.S. et al. Comparison of Dabigatran versus Warfarin in Diabetic Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. *Circulation* 2012; 126: A15937. Abstract 15937: DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.141.
19. Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A. et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 239–252. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
20. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336. DOI: 10.1161/01.cir.0000022665.18619.83.
21. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–1839. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.070.
22. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T. et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–222. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.01.007.
23. Rao M.P., Halvorsen S., Wojdyla D. et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: 1–8. e002015. DOI: 10.1161/JAHA.115.002015.
24. McMurray J.J.V., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 451–60. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
25. Amin A., Garcia Reeves A.B., Li X. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One* 2019; 14 (3): e0213614. DOI: 10.1371/journal.pone.0213614.
26. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C. et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care* 2014; 52 (8): 688–94. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000166.
27. Batra G., Svennblad B., Held C. et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart* 2016; 102 (12): 926–933. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308678.
28. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
29. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170 (2): 215–220. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
30. Lip G.Y.H., Keshishian A., Li X. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.
31. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
32. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
33. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. 2019. DOI: 10.14341/DM22151. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. 30.03.2021. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. Дата обращения 01.03.2021. Clinical guidelines 'Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus.' Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th edition. 2019. DOI: 10.14341/DM22151. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. 03/30/2021.
34. Brambatti M., Darius H., Oldgren J. et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015 Oct 1; 196: 127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
35. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
36. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
37. Bansal N., Zelnick L.R., Alonso A. et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1386–1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
38. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. 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: e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
39. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney diseases. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.
40. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41. DOI: 10.1159/000180580.
41. Durheim M.T., Cyr D.D., Lopes R.D., Christopher B. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int. J. Cardiology* 2016; 202: 589–594. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.062.

Статья поступила / Received 17.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 24.03.2021

Принята в печать / Accepted 26.03.2021

Сведения об авторах

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

Буторов Василий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: butorovvn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9369-2098>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса лечебного факультета². E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Романовский Ростислав Русланович, ординатор II года по специальности «терапия»³. E-mail: rostislavxd45@gmail.com. eLibrary SPIN: 2231–7114. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

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

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

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

Для цитирования: Остроумова О.Д., Буторов В.Н., Араблинский Н.А., Романовский Р.Р., Батюкина С.В. Анти тромботическая терапия у коморбидных больных с фибрилляцией предсердий с позиций клинических рекомендаций Минздрава России 2020 года. Эффективность и безопасность апиxabана у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-12-19>.

About authors

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

Butorov Vasily N.¹ E-mail: butorovvn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9369-2098>

Arablinsky Nikita A.² E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Romanovsky Rostislav R.³ E-mail: rostislavxd45@gmail.com. eLibrary SPIN: 2231–7114. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

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

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

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

Author for correspondence: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Butorov V.N., Arablinsky N.A., Romanovsky R.R., Batyukina S.V. Antithrombotic therapy in multimorbid patients with atrial fibrillation from standpoint of clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation (2020). Effectiveness and safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases. *Medical alphabet*. 2021; (11): 12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-12-19>.

Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий

О. Д. Остроумова¹, М. С. Черняева^{2,3}, Д. И. Бахтеева³, Н. А. Араблинский⁴, Д. А. Сычев¹

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

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Последнее время все больше внимания уделяется проблеме лекарственно-индуцированной (ЛИ) фибрилляции предсердий (ФП). Известно, что развитие ЛИ ФП может быть ассоциировано с приемом сердечно-сосудистых и противоопухолевых лекарственных средств (ЛС), ЛС, влияющих на центральную нервную систему или органы дыхания. Однако имеются и другие ЛС, которые могут провоцировать ЛИ ФП, о чем практикующие врачи осведомлены в гораздо меньшей степени. Данная статья представляет собой обзор современной литературы о ЛИ ФП, ассоциированной с приемом других групп ЛС и отдельных препаратов, не вошедших в вышеперечисленные группы. Анализ имеющейся литературы показал, что частота развития ЛИ ФП достигает 6,9% при приеме золедроновой кислоты и 1,5% – при приеме алендроната, хотя данные разных авторов в отношении причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП неоднозначны. Использование высоких доз глюкокортикостероидов (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон) также ассоциировано с повышенным риском развития ФП (ОШ = 6,07; 95% ДИ: 3,90–9,42). Лечение нестероидными противовоспалительными средствами также связано с более высоким риском развития ЛИ ФП по сравнению с лицами, не принимающими таковые, – коэффициент заболеваемости 1,17 (95% ДИ: 1,10–1,24) для неселективных и 1,27 (95% ДИ: 1,20–1,34) для ингибиторов циклооксигеназы-2. В литературе имеются описание клинических случаев возникновения ЛИ ФП на фоне приема иммунодепрессантов (азатиоприн, метотрексат + этанерцепт, финголимод, циклоспорин); ЛС, влияющих на мочеполовую систему (варденафил, sildenafil, йохимбина гидрохлорид, гексопреналин); местного анестетика бупивакаина, анаболических стероидов (тестостерона энантат, станозолол, ципионат тестостерон, нандролон деканат, экстраболон) и никотин-содержащего средства (никотин-содержащая жевательная резинка).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, нежелательные лекарственные реакции, бисфосфонаты, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, sildenafil, варденафил, йохимбина гидрохлорид, анестетики, анаболические стероиды, никотин.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation

O. D. Ostroumova¹, M. S. Cherniaeva^{2,3}, D. I. Bakhteeva³, N. A. Arablinskiy⁴, D. A. Sychev¹

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

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Recently, more and more attention has been paid to the problem of drug-induced (DI) atrial fibrillation (AF). It is known that the development of DI AF can be associated with the intake of cardiovascular and anticancer drugs, drugs that affect the central nervous system or respiratory organs. However, there are other drugs that can provoke DI AF, which practitioners are less aware of. This article is a review of the current literature on DI AF associated with the intake of other groups of drugs and individual drugs that are not included in the above groups. Analysis of the available literature has shown that the incidence of DI AF reaches 6.9% when taking zoledronic acid and 1.5% when taking alendronate, although data from different authors regarding the causal relationship between bisphosphonate therapy and the development of AF are ambiguous. The use of high doses of glucocorticosteroids (at a daily dose of ≥ 7.5 mg in terms of prednisolone) is also associated with an increased risk of AF (OR = 6.07; 95% CI: 3.90–9.42). Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs is also associated with a higher risk of developing DI AF compared to those who do not use it – the incidence rate is 1.17 (95% CI: 1.10–1.24) for nonselective and 1.27 (95% CI: 1.20–1.34) for cyclooxygenase-2 inhibitors. The literature contains a description of clinical cases of DI AF while taking immunosuppressants (azathioprine, methotrexate + etanercept, fingolimod, cyclosporine), drugs that affect the genitourinary system (varafenafil, sildenafil, yohimbine hydrochloride, hexoprenaline), local anesthetics, bupacero testosterone, stanozolol, testosterone cypionate, nandrolone decanoate extraboline) and nicotine-containing products (nicotine-containing chewing gum).

KEY WORDS: atrial fibrillation, drug-induced atrial fibrillation, adverse drug reactions, bisphosphonates, glucocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, sildenafil, varafenafil, yohimbine hydrochloride, anesthetics, anabolic steroids, nicotine.

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма, наблюдаемым в клинической практике, ее развитие обусловлено генетическими факторами, вредными привычками, различными заболеваниями

и др. [1]. В ряде работ показано, что прием некоторых классов лекарственных средств (ЛС) также может быть ассоциирован с развитием ФП у пациентов без явных факторов риска, в таком случае ее называют лекарствен-

но-индуцированной (ЛИ) [2–5]. Нами ранее уже были описаны более подробно работы, в которых представлены исследования или клинические случаи возникновения (ЛИ) ФП или ЛИ трепетание предсердий (ТП) на фоне сердечно-сосудистых [6] и противоопухолевых ЛС [7]. С развитием ЛИ ФП или ТП может быть также ассоциирован прием ЛС, влияющих на центральную нервную систему или бронхолегочную систему [2–5].

Данная статья представляет собой обзор современной литературы о ЛИ ФП, ассоциированной с приемом некоторых групп ЛС и отдельных препаратов, о наличии у которых подобной нежелательной лекарственной реакции (НЛР) мало известно практикующим врачам, – бисфосфонаты, противовоспалительные ЛС, иммунодепрессанты, ЛС для лечения заболеваний мочеполовой системы, анестетики, анаболические стероиды, никотинсодержащие ЛС и некоторые другие медикаменты.

Бисфосфонаты

Проведено большое количество исследований, касающихся возможной ассоциации между приемом бисфосфонатов и развитием ФП, однако их результаты противоречивы. Первые данные о том, что прием бисфосфонатов может быть ассоциирован с развитием ЛИ ФП, были получены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial [8]. В нем принимали участие 7765 женщин (в возрасте от 65 до 89 лет) в постменопаузе с остеопорозом, которые были рандомизированы на две группы: пациентки, которым вводилась золедроновая кислота (5 мг внутривенно) ($n = 3875$; средний возраст 73,1 года) и группа плацебо ($n = 3861$; средний возраст 73,0 года). Количество пациентов с новыми случаями ФП в группе золедроновой кислоты было статистически значимо больше (6,9%), чем в группе плацебо (5,3%; $p = 0,003$). Это клиническое исследование показало, что ежегодные инфузии золедроновой кислоты в течение 3-летнего периода увеличивают риск развития ФП у женщин в постменопаузе с остеопорозом. В отличие от результатов исследования HORIZON Pivotal Fracture Trial [8], в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON Recurrent Fracture Trial [9] между группами золедроновой кислоты и плацебо не выявлено существенных различий по частоте развития «серьезной ФП». В это исследование были включены 2127 пациентов (мужчины и женщины старше 50 лет, средний возраст 74,5 года) в течение 90 дней после перелома шейки бедренной кости. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1065 пациентам была назначена для ежегодного внутривенного введения золедроновая кислота (в дозе 5 мг), 1062 пациента вошли в группу плацебо. В результате ФП возникла у 12 пациентов в группе золедроновой кислоты (1,1 %) и у 14 пациентов в группе плацебо (1,3%; $p = 0,84$).

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Fracture Intervention Trial (FIT) [10] 6459 женщин в постменопаузе с остео-

порозом (в возрасте 55–80 лет, средний возраст 69 лет) были рандомизированы в группу приема алендроната 5 мг перорально раз в день или в группу плацебо. У пациентов, получавших алендронат, наблюдалась тенденция к увеличению частоты «серьезной ФП» (определение «серьезной ФП» в публикации не представлено) (47 случаев; 1,5 %) по сравнению с группой плацебо (31 случай; 1,0%; относительный риск [ОР] = 1,51; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,97–2,40; $p = 0,07$); между группами не было значимой разницы по частоте всех случаев развития ФП (81 случай [2,5 %] против 71 [2,2 %], ОР = 1,14; 95 % ДИ: 0,83–1,57; $p = 0,42$) [11]. Аналогично в ретроспективном анализе еще одного крупного плацебо-контролируемого исследования (15000 пациентов, средний возраст 74 года) у больных с остеопорозом не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте возникновения ФП на фоне приема ризедроновой кислоты по сравнению с плацебо [12].

В 2008 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило специальное заявление, касающееся безопасности ЛС на основе бисфосфоната в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. Эксперты FDA заявили, что «нет четкой связи между приемом бисфосфоната и частотой „серьезных“ или „не-серьезных“ случаев возникновения ФП у пациентов, принимающих бисфосфонаты» [13]. Однако в последующем были опубликованы результаты многочисленных когортных исследований, указывающие на наличие возможной взаимосвязи между использованием бисфосфонатов и повышенным риском возникновения ФП [14–18]. Кроме того, результаты нескольких метаанализов свидетельствуют о том, что препараты из группы бисфосфонатов увеличивают риск возникновения ФП [19–23].

В целом данные относительно наличия причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП неоднозначны, и остается неясным, способствуют ли препараты из этой группы развитию новых случаев ФП. Причины несоответствия результатов клинических испытаний и различных когортных исследований и исследований по типу «случай – контроль» не совсем ясны, хотя эти исследования отличаются друг от друга по структуре дизайна, клинко-демографическим характеристикам включенных пациентов, методам статистического анализа полученных данных и др. Тем не менее, основываясь на имеющихся литературных данных, можно сделать вывод о том, что у пациентов с остеопорозом не следует отказываться от применения бисфосфонатов исходя только из опасений относительно развития ЛИ ФП. Представляется целесообразным проводить мониторинг признаков и симптомов ФП у пациентов, которые получают препараты из группы бисфосфонатов, особенно если у них имеются другие факторы риска ее развития. При этом необходимо понимать, что проведение рутинной электрокардиограммы (ЭКГ) и даже однодневного холтеровского мониторирования ЭКГ не всегда гарантирует выявление новых случаев ФП.

Механизмы, при помощи которых препараты из группы бисфосфонатов, алендронат и золедроновая кислота, могут вызывать ФП, неясны. Предполагается, что бисфосфонаты могут провоцировать развитие ФП путем высвобождения провоспалительных цитокинов, с высоким уровнем которых ассоциировано ее развитие [24–26]. Кроме того, показано, что препараты из группы бисфосфонатов сокращают длительность потенциала действия миокардиоцитов предсердий и сокращают рефрактерный период предсердий, что позволяет предположить, что они оказывают прямое электрофизиологическое воздействие на предсердие [27]. Для определения механизмов бисфосфонат-индуцированной ФП требуются дальнейшие исследования.

Противовоспалительные ЛС

Глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, флутиказон). Ассоциация между приемом глюкокортикостероидов (ГКС), прежде всего метилпреднизолона, с развитием ЛИ ФП выявлена в нескольких исследованиях. ЛИ ФП, как правило, возникает на фоне введения высоких доз метилпреднизолона (пульс-терапия) [28–31], однако она может развиваться и при пероральном приеме преднизолона в более низких дозах [32–34]. Так, в исследовании по типу «случай – контроль» Rotterdam Study [35], приняли участие 7983 пациента в возрасте от 55 лет, которых разделили на две группы в зависимости от дозы ГКС: больные, которые принимали перорально или парентерально высокие дозы ГКС (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон), и пациенты, которые принимали низкие или средние дозы ГКС (в суточной дозе $< 7,5$ мг в пересчете на преднизолон). Согласно полученным результатам, использование высоких доз ГКС было статистически значимо связано с повышенным риском развития ФП (отношение шансов [ОШ] = 6,07; 95 % ДИ: 3,90–9,42), в то время как применение ГКС в низких или средних дозах не было ассоциировано с повышенным риском возникновения ФП (ОШ = 1,42; 95 % ДИ: 0,72–2,82). Риск развития новых случаев ФП был значительно выше у больных, получавших ГКС в течение ≥ 1 месяца, чем у пациентов, не принимавших ГКС (ОШ = 3,75; 95 % ДИ: 2,38–5,87). В другом исследовании типа «случай – контроль», проведенном С. Де и соавт. [36], среди 1560 пациентов в возрасте от 40 до 89 лет, страдающих ФП (персистирующая [$n = 1035$] и пароксизмальная [$n = 525$] форма) и включенных в базу данных первичного звена здравоохранения Великобритании, выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием ФП и лечением ГКС (ОР = 2,49; 95 % ДИ: 1,56–3,97).

А. Отер и соавт. [37] описали клинический случай развития пароксизма ФП на фоне приема ингаляционного ГКС флутиказона пропионата. Пациент 15 лет с аллергической бронхиальной астмой в анамнезе последние 2 года циклично (с сентября по март) получал базисную терапию флутиказона пропионатом ингаляционно (100 мкг два раза в день). Для лечения сопутствующего сезонного аллергического ринита в течение нескольких последних

лет принимал цетиризин перорально и интраназальный спрей мометазона фуруат (по 50 мкг в каждый носовой ход). На фоне проводимой терапии обострения приступов бронхиальной астмы не было. В сентябре 2009 года пациент начал очередной курс сезонной терапии флутиказона пропионата ингаляционно (100 мкг два раза в день), однако спустя 2 месяца через 2 часа после утренней дозы флутиказона пропионата ингаляционно (100 мкг) во время занятий в школе пациент почувствовал сонливость и потерял сознание. На тот момент никаких других ЛС, включая цетиризин и мометазона фуруат (прием данных ЛС был прекращен более 3 месяцев назад) пациент не принимал. Он был немедленно госпитализирован в отделение неотложной помощи, где на ЭКГ впервые в жизни была зафиксирована ФП. По данным неврологического обследования и компьютерной томографии головного мозга, патологии не выявлено. Индекс массы тела пациента находился в пределах нормы, результаты лабораторных анализов, включая клинический анализ крови, сывороточный креатинин, натрий, калий, кальций, а также гормоны щитовидной железы, были нормальными. Кроме того, в анамнезе у пациента не было сердечно-сосудистых или не сердечно-сосудистых заболеваний, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) не выявила структурных изменений. Прием запрещенных ЛС или наркотических препаратов, злоупотребление алкоголем или кофеином пациент отрицал. Терапия флутиказона пропионатом была прекращена в связи с подозрением на его вклад в возникновение ФП у пациента, а также в связи с отсутствием сухих хрипов и приступов удушья в предыдущие 2 года и хорошими показателями спирометрии. Синусовый ритм самостоятельно восстановился через час. Через 2 месяца при повторном визите жалоб, характерных для ФП, пациент не испытывал, на ЭКГ и при холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Для контроля бронхиальной астмы пациенту был рекомендован прием монтелукаста перорально в дозе 5 мг/сут.

Напротив, в целом ряде исследований было показано, что ГКС эффективны для профилактики ФП, в частности после аортокоронарного шунтирования [38–41]. Причины, по которым ГКС, с одной стороны, эффективны для профилактики ФП после аортокоронарного шунтирования, а с другой – могут быть причиной развития ЛИ ФП или ЛИ ТП у других пациентов, окончательно не ясны. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ФП может возникать в результате воспалительного процесса, воспаление может быть особенно важным в качестве патофизиологического механизма развития послеоперационной ФП, следовательно, ГКС могут снижать риск развития ФП после аортокоронарного шунтирования благодаря их противовоспалительным свойствам [42]. Механизмы, посредством которых ГКС могут способствовать возникновению ЛИ ФП, включают задержку натрия и воды, что приводит к повышению артериального давления (АД) [35], а также усиление транспорта ионов калия в клетку и укорочение потенциала действия миокарда предсердий [43, 44].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

В исследовании типа «случай – контроль» С. De и соавт. [36], описанном выше, в котором приняли участие 1 560 пациентов в возрасте 40–89 лет, страдающих ФП, было показано, что лечение НПВС было ассоциировано с наличием ФП (ОР = 1,44; 95 % ДИ: 1,08–1,91), причем в большей степени у тех пациентов, которые принимали НПВС более года (ОР = 1,80; 95 % ДИ: 1,20–2,72). В другом исследовании типа «случай – контроль», проведенном М. Schmidt и соавт. [45], обнаружено, что использование НПВС ассоциировалось с повышенным риском развития ЛИ ФП или ТП по сравнению с лицами, не принимающими НПВС – коэффициент заболеваемости составил 1,33 (95 % ДИ: 1,26–1,41) для неселективных НПВС и 1,50 (ДИ 1,42–1,59) для селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). После корректировки по возрасту, полу и факторам риска ФП или ТП коэффициент заболеваемости составил 1,17 (95 % ДИ: 1,10–1,24) для неселективных НПВС и 1,27 (95 % ДИ: 1,20–1,34) для ингибиторов ЦОГ-2. Причем выявленная взаимосвязь была более сильной у пациентов, которые впервые начали принимать НПВС (скорректированный коэффициент заболеваемости составил 1,46 (95 % ДИ: 1,33–1,62) для неселективных НПВС и 1,71 (95 % ДИ: 1,56–1,88) для ингибиторов ЦОГ-2); относительный риск развития ФП/ТП у них был больше на 40–70 % (самый низкий для неселективных НПВС, самый высокий для селективных ингибиторов ЦОГ-2). Метаанализ G. Liu и соавт. [46], в который было включено три исследования типа «случай – контроль» [45, 47, 48] и два когортных исследования [49, 50] (в общей сложности 7250 633). В исследованиях типа «случай – контроль» приняли участие суммарно 450 098 («случай» – 41 380, «контроль» – 408 718 пациентов) и 6800 535 пациентов были включены в когортные исследования. В результате анализа было продемонстрировано, что использование НПВС было ассоциировано с повышением риска развития ФП на 12 % (ОР = 1,12; 95 % ДИ: 1,06–1,18), и на 53 % у тех пациентов, которые впервые начали принимать НПВС (ОР = 1,53; 95 % ДИ: 1,37–1,70). Использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 также было ассоциировано с повышенным риском возникновения ФП (ОР = 1,24; 95 % ДИ: 1,18–1,30). S.-Y. Chuang и соавт. [51] провели анализ национальной базы данных Тайваня (National Health Insurance Research Database, NHIRD) для поиска взаимосвязи между приемом НПВС и риском возникновения ФП. В результате было показано, что пациенты, принимающие НПВС, имеют повышенный риск развития ФП по сравнению с пациентами, их не принимающими (скорректированное ОШ = 1,18; 95 % ДИ: 1,14–1,23). При дальнейшей оценке влияния различных НПВС на риск возникновения ФП авторы обнаружили более высокий риск возникновения ФП у пациентов, которые использовали неселективные НПВС (ОШ = 1,18; 95 % ДИ: 1,13–1,23), а также у больных, принимающих комбинацию селективных и неселективных НПВС (ОШ = 1,30; 95 % ДИ: 1,21–1,39).

Иммунодепрессанты

Азатиоприн. А. Cassinotti и соавт. [52] описали клинический случай 52-летнего мужчины со стероидозависимым язвенным колитом, нуждающегося в иммуносупрессивной терапии азатиоприном. Впервые прием препарата был начат 3 года назад, но азатиоприн был отменен через несколько месяцев, так как пациент сообщил о возникновении сердцебиения, липотимии, тошноты и рвоты. Учитывая продолжающийся стероидозависимый язвенный колит и отсутствие клинической документации о данной НЛР с сомнительной причинно-следственной связью между ее развитием и приемом азатиоприна, врачи решили повторно назначить пациенту данный препарат под тщательным клиническим наблюдением и после получения информированного согласия. После начала приема 50 мг азатиоприна у пациента появились общее недомогание, тошнота и рвота. На ЭКГ была зафиксирована ФП, пациент сообщил, что симптомы были аналогичны тем, которые были ранее. Азатиоприн был отменен, для восстановления синусового ритма был назначен пропранолон, на фоне лечения которым произошло восстановление синусового ритма. Уровень гормонов щитовидной железы, электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций), а также данные ЭКГ и рентгенографии грудной клетки были в пределах нормы. После отмены азатиоприна на повторных ЭКГ выявлялся синусовый ритм, в течение последующих 18 месяцев наблюдения других эпизодов ФП не отмечено.

G. Riccioni и соавт. [53] представили случай 62-летней женщины с язвенным колитом, получавшей иммуносупрессивную терапию азатиоприном. Пациентка страдала этим заболеванием более 4 лет и получала различные виды лечения (производные салициловой кислоты и пероральные кортикостероиды). Лечение азатиоприном впервые было начато 2 года назад, но через несколько месяцев было прекращено, так как пациентка сообщила о появлении сердцебиения и одышки, тогда на ЭКГ был впервые зафиксирован пароксизм ФП. По этой причине она была госпитализирована в кардиологическое отделение и перенесла фармакологическую кардиоверсию (внутривенное введение амиодарона). Через 3 дня после восстановления синусового ритма азатиоприн был повторно назначен для лечения язвенного колита. Через месяц у пациентки вновь был зафиксирован пароксизм ФП и назначена антикоагулянтная терапия. Азатиоприн был немедленно отменен, синусовый ритм восстановился самопроизвольно через 5 дней. При более тщательном обследовании патологии сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Уровни гормонов щитовидной железы, электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций) были в пределах нормы.

H. Dodd и соавт. [54] описали случай возникновения азатиоприн-индуцированной ФП у мужчины 60 лет. Пациенту был назначен азатиоприн в дозе 50 мг три раза в сутки для лечения псориаза. Четыре дня спустя у пациента началась лихорадка, а в течение следующих 48 часов температура достигла 40 °С, что сопровождалось синусовой тахикардией. Прием азатиоприна был

приостановлен. Спустя несколько дней, после того как лихорадка и тахикардия были полностью купированы, азатиоприн был повторно назначен и через 5 часов у пациента вновь развилась лихорадка с 39 °С и пароксизм ФП. Азатиоприн был немедленно отменен, синусовый ритм восстановился спонтанно в течение часа. Уровень гормонов щитовидной железы и электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций) были в пределах нормы. Механизмы, которые могут лежать в основе негативного влияния азатиоприна на сердечный ритм, в настоящее время неясны. Однако в последнем клиническом случае у пациента была лихорадка, которая также является predisposing фактором к развитию тахиаритмий. В том же номере журнала G. Murphy и соавт. [55] сообщили еще об одном случае развития ФП у 53-летнего мужчины, которому был назначен азатиоприн в дозе 50 мг три раза в день для лечения буллезного пемфигоида. Хотя авторы описывают ЛИ ФП, ассоциированной с приемом азатиоприна, особенностью данного случая было персистирование ФП в течение года после отмены препарата, что потребовало длительной терапии дигоксином.

Метотрексат + этанерцепт. M. Wooten и соавт. [56] представили клинический случай, в котором описывают развитие ФП у мужчины 57-лет через 5 месяцев после начала комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом по поводу ревматоидного артрита.

Финголимод. D. Paolicelli и соавт. [57] провели постмаркетинговое исследование по изучению отдаленных сердечно-сосудистых НЛР в итальянской когорте пациентов, получающих финголимод 0,5 мг раз в сутки для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. В исследование было включено 212 пациентов (средний возраст $37,7 \pm 9,5$ года). Перед первым введением финголимода всем испытуемым была сделана ЭКГ с интерпретацией кардиолога. После введения финголимода за пациентами наблюдали в течение 6 часов, и каждые 3 месяца проводили холтеровское мониторирование ЭКГ. С 3-го месяца наблюдения у одного из пациентов (женщина 54 лет) была выявлена ФП, для лечения которой ей были назначены бета-адреноблокаторы.

L. Rolf и соавт. [58] описали клинический случай развития финголимод-индуцированной ФП у 42-летнего мужчины с рассеянным склерозом и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. До начала терапии проведено скрининговое обследование, состоящее из ЭКГ (ритм синусовый, частота сердечных сокращений [ЧСС] 62 уд./мин), анализа крови для определения функции печени, клинического анализа крови, результаты которых не выявили каких-либо противопоказаний к назначению финголимода. Пациенту был назначен финголимод 0,5 мг в сутки и примерно через 2,5 часа после первой дозы зафиксировано пять коротких эпизодов тахикардии в течение 10 мин. Каждый эпизод длился 6–15 с, ЧСС достигало 210 уд./мин, между данными эпизодами тахикардии ЧСС находилось в пределах 75 уд./мин, АД оставалось стабильным на уровне 130/70 мм рт. ст. Во время эпизодов тахикардии пациент предъявлял жа-

лобы на сердцебиение, боль в груди, парестезии в конечностях и чувство жара (температура тела при этом составляла 36,8 °С), причем ранее подобные симптомы пациент никогда не испытывал. На ЭКГ зафиксирован пароксизм ФП, для восстановления синусового ритма назначен соталол 40 мг однократно, после чего ночью еще несколько раз возникали пароксизмы ФП, на следующий день синусовый ритм восстановился окончательно. Врачами было принято решение о возобновлении лечения финголимодом, однако примерно через 2,5 часа после приема второй дозы финголимода повторилась короткая серия пароксизмов ФП (в течение 30 минут) с теми же признаками и симптомами, что и в первые раз. После отмены финголимода синусовый ритм самостоятельно восстановился на следующий день.

Циклоспорин. P. Wallemacq и соавт. [59] описали случай возникновения ФП на фоне внутривенного введения циклоспорина в дозе 250 мг у 23-летней девушки, проходящей лечение от болезни Ходжкина. Пациентка по ошибке получила циклоспорин внутривенно вместо транексамовой кислоты. Через 15 минут у девушки появились жалобы на перебои в работе сердца, беспокойство и потливость, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Для купирования ФП введен дигоксин 0,25 мг внутривенно, после чего через 2 часа синусовый ритм восстановился. F. Lo Vecchio и соавт. [60] описали случай возникновения ФП на фоне перорального приема циклоспорина в дозе 1 000 мг в виде суспензии (по ошибке вместо микофеноловой кислоты для предоперационной подготовки). У пациента была терминальная стадия хронической почечной недостаточности как следствие гломерулонефрита, и он готовился к трансплантации почки. Сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе не было. Дополнительно пациент принимал кетоконазол и фосфатсвязывающие средства. Через час после приема циклоспорина у пациента развилось возбуждение, выявлен мелкий тремор верхних и нижних конечностей, АД 130/70 мм рт. ст., на ЭКГ была зафиксирована ФП с ЧСС 75 уд./мин. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови через 60 минут после приема препарата внутрь составляла 2438 нг/мл (целевой терапевтический диапазон: 100–300 нг/мл) и упала до 123 нг/мл через 18 часов после приема препарата. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через час после возникновения вышеперечисленных симптомов. По мнению авторов, повышение пиковой концентрации циклоспорина могло произойти в результате межлекарственного взаимодействия с кетоконазолом. Циклоспорин метаболизируется изоферментом CYP3A4, тогда как кетоконазол ингибирует этот фермент и, как следствие, замедляет метаболизм циклоспорина, что будет приводить к его накоплению в сыворотке крови.

ЛС, влияющие на мочеполовую систему

Силденафил. K. Hayashi и соавт. [61] представили клинический случай силденафил-индуцированной ФП у 55-летнего мужчины. В возрасте 43 лет у него развился приступ пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, в связи с чем была выполнена ЭКГ, и ди-

агностирован синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Эпизодически при повышении АД пациент принимал таблетку доксазозина 1 мг. Пациент обратился за медицинской помощью в связи с появлением учащенного сердцебиения и ощущения сильного сдавления грудной клетки через час после приема силденафила 50 мг. При поступлении: АД 90/54 мм рт. ст., ЧСС около 220 уд./мин, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Для купирования приступа была проведена электрическая кардиоверсия, однако синусовый ритм восстановить не удалось. Синусовый ритм восстановился спонтанно через 4 часа после приема силденафила. В дальнейшем пациенту была выполнена катетерная абляция, после чего повторных эпизодов ФП у него зафиксировано не было.

G. Awan и соавт. [62] описали 50-летнего мужчину с гипертрофической кардиомиопатией, у которого дважды развивалась ФП вскоре после перорального приема силденафила. Пациент обратился за медицинской помощью по поводу появившихся одышки, сердцебиения и головокружения через 20 минут после перорального приема 50 мг силденафила. В анамнезе у мужчины резекция левой нижней доли легкого по поводу онкологического заболевания (за 5 лет до обращения) и хроническая обструктивная болезнь легких. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний пациент отрицал. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка и ФП. Синусовый ритм восстановлен после внутривенного введения эсмолала гидрохлорида. Рецидив ФП случился у пациента через 6 недель вскоре после приема 50 мг силденафила. После восстановления синусового ритма с помощью внутривенной инфузии эсмолала гидрохлорида с учетом наличия, по данным Эхо-КГ, гипертрофической кардиомиопатии, пациенту был назначен соталола гидрохлорид (80 мг перорально два раза в сутки). На фоне проводимого лечения в течение последующего 12-месячного периода наблюдения рецидивов ФП не зарегистрировано.

Варденафил. H. Veloso и соавт. [63] описали клинический случай впервые выявленного пароксизма ФП у 50-летнего здорового мужчины через 15 минут после приема внутрь 10 мг варденафила. Мужчина обратился к отделению неотложной помощи с жалобами на перебои в работе сердца, которые длились 2 часа. Пациент отрицал использование других ЛС или этанола. На ЭКГ зафиксирована ФП с ЧСС 140 уд./мин. По данным Эхо-КГ, патологии не выявлено. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через 4 часа. Через 7 месяцев при повторном обследовании данных о рецидиве ФП у пациента выявлено не было.

Йохимбина гидрохлорид. S. Varkey [64] опубликовал клинический случай развития ФП у 38-летнего мужчины с инсулинозависимым сахарным диабетом. Пациент был госпитализирован в спутанном сознании через 17 часов после приема 350 мг йохимбина. Препарат назначен психиатром-консультантом в связи с наличием эректильной дисфункции и депрессией. На ЭКГ зафиксирована ФП с ЧСС 150 уд./мин. Синусовый ритм восстановился самостоятельно на следующий день. Авторы полагают,

что йохимбин-индуцированная ФП может быть обусловлена норадренергической блокадой альфа-2-адренорецепторов в центральной нервной системе. В высоких дозах йохимбин не действует на альфа-2-адренорецепторы, а вместо этого вызывает блокаду периферических альфа-1-адренорецепторов.

Гексопреналин. M. Frederiksen и соавт. [65] описали клинический случай возникновения ФП при введении гексопреналина для лечения преждевременных родов у 20-летней женщины на 33-й неделе беременности. Стартовая доза гексопреналина составляла 0,15 мкг/мин, затем ее увеличили до 0,30 мкг/мин в течение 20 мин, эта доза была сочтена эффективной, и инфузия гексопреналина продолжена с той же скоростью. Через 1,5 часа после начала терапии развился пароксизм ФП, синусовый ритм восстановился самостоятельно через несколько часов после прекращения приема гексопреналина.

Бупивакаин

Бупивакаин относится к группе местных анестетиков, M. Pratila и соавт. [66] представили клинический случай развития ФП у мужчины 77 лет со стабильной стенокардией во время эпидуральной анестезии бупивакаином. Механизм бупивакаин-индуцированной ФП может быть связан с блокированием натриевых каналов этим препаратом. Маловероятно, что бупивакаин увеличивает автоматизм предсердий в частично деполяризованных клетках предсердий из-за ингибирования Na^+/K^+ -насоса, потому что этот эффект проявляется только при превышении терапевтических концентраций [67].

Анаболические стероиды

D. Lau и соавт. [68] описали клинический случай развития ФП при употреблении анаболических стероидов у 36-летнего бодибилдера со структурно нормальным сердцем. Появление клинических симптомов ФП коррелировало с началом приема анаболических стероидов: этаната тестостерона (250 мг–1,5 г в неделю) и станозолола (50–200 мг в неделю), обе инъекции осуществлялись внутримышечно в течение 12 недель. После проведения электрической кардиоверсии в плановом порядке синусовый ритм был восстановлен, пациенту назначили варфарин. Однако через 15 дней произошел рецидив ФП. Было принято решение начать прием флекаинида (100 мг два раза в сутки) и метопролола (150 мг два раза в сутки), через 4 месяца предпринята повторная попытка электрической кардиоверсии. При повторной Эхо-КГ перед кардиоверсией обнаружено, что левое предсердие значительно увеличилось (до 50 мм), в то время как размеры и сократительная функция левого желудочка остались неизменными. Первая попытка кардиоверсии (300 Дж) оказалась неудачной, синусовый ритм восстановился со второй попытки (360 Дж). Пациент прекратил прием анаболических стероидов, антиаритмические ЛС были отменены, более года сохранялся синусовый ритм. Авторы полагают, что различные процессы структурного ремоделирования и изменения метаболизма миокарда на фоне приема анаболических

стероидов могут привести к изменению уровня возбудимости предсердий и нарушениям проводимости предсердной проводимости.

Еще один клинический случай развития ФП на фоне приема анаболических стероидов представили M. Sullivan и соавт. [69]. 22-летний бодибилдер, принимавший большие дозы анаболических стероидов (200 мг ципионата тестостерона, 200 мг деканоата экстраболина и 120 мг станозолола два раза в неделю в течение 5 недель), обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на перебои в работе сердца, одышку, общую слабость, тревогу и потливость. Ранее пациент за медицинской помощью не обращался и не имел каких-либо хронических заболеваний, отрицал наличие ревматизма, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний щитовидной железы. При обследовании на ЭКГ зарегистрирована ФП, на Эхо-КГ выявлен значительный гипокинез межжелудочковой перегородки, толщина стенок миокарда на верхней границе нормы, функция левого желудочка сохранена, умеренная гипертрофия левого предсердия и умеренная митральная и трикуспидальная регургитация. Синусовый ритм восстановился через 2 суток на фоне терапии пропранололом 20 мг два раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 325 мг раз в сутки. Прием анаболических стероидов был прекращен, по данным повторных холтеровских мониторингов ЭКГ (через 3 и 10 недель) данных за рецидив ФП не обнаружено.

Никотин

N. Choragudi и соавт. [70] описали клинический случай развития ФП на фоне применения никотинсодержащей жевательной резинки у 39-летнего мужчины без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациент обратился в клинику с жалобами на сердцебиение, продолжающееся в течение последних 2 недель. В течение 7 месяцев, предшествовавших обращению в клинику, пациент пытался бросить курить и самостоятельно принимал никотинсодержащую жевательную резинку первоначально одну штуку каждые 2 часа, постепенно уменьшая дозу. В ту неделю, когда у него впервые появилось учащенное сердцебиение, во время работы он жевал более одной никотинсодержащей жевательной резинки в час. При обследовании на ЭКГ выявлена ФП, при более детальном обследовании, включающем Эхо-КГ, исследование функции щитовидной железы и электролитов крови, патологии выявлено не было. Пациенту назначен гепарин внутривенно, дилтиазем внутривенно для контроля ЧСС, синусовый ритм был восстановлен при помощи внутривенного введения ибутилида. В течение 6-месячного периода наблюдения пациент не возобновлял использование никотинсодержащей жевательной резинки, приступы сердцебиения не возникали, на ЭКГ фиксировался синусовый ритм.

В двух более ранних работах также описано развитие ФП на фоне употребления высоких доз никотинсодержащей жевательной резинки. Так, P. Stewart и соавт. [71] описали случай пароксизма ФП у здорового 35-летнего

мужчины, который употреблял большие дозы никотинсодержащей жевательной резинки в течение длительного периода времени, а N. Rigotti и соавт. [72] представили случай возникновения пароксизма ФП на фоне употребления больших доз никотинсодержащей жевательной резинки у 52-летней женщины с ишемической болезнью сердца в анамнезе. В обоих случаях синусовый ритм был восстановлен с помощью терапии дигоксином.

Кофеин

Кофеин – это метилксантин, основным биологическим действием которого является конкурентный антагонизм рецептора аденозина [73]. Нормальное потребление кофеина не ассоциировано с повышенным риском развития ФП или ТП [74]. Однако на фоне передозировки кофеина вследствие его симпатомиметических эффектов возникают НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе тахикардии, такие как суправентрикулярная тахикардия, ФП и фибрилляция желудочков [74]. Анализ доступной литературы не выявил сообщений о возникновении ФП на фоне применения кофеинсодержащих ЛС, однако необходимо упомянуть, что рядом авторов представлены работы, описывающие развитие ФП на фоне применения кофеинсодержащих продуктов (шоколад, кофе, энергетические напитки и т.д.) [75–78] и биологически активных добавок [79–81].

Заключение

Анализ литературы показал, что у небольшой части пациентов на фоне приема ЛС из разных фармакологических групп может развиваться ЛИ ФП. Описаны клинические случаи возникновения ЛИ ФП на фоне приема ингаляционного ГКС флутиказона пропионата, иммунодепрессантов (азатиоприн, метотрексат + этанерцепт, финголимод, циклоспорин), ЛС, влияющих на мочеполовую систему (варденафил, силденафил, йохимбина гидрохлорид, гексопреналин), местного анестетика (бупивакаин), анаболических стероидов (тестостерона энантат, станозолол, тестостерона ципионат, деканоат экстраболин), никотинсодержащего средства (никотинсодержащая жевательная резинка). Результаты крупных рандомизированных контролируемых испытаний не позволяют сделать однозначный вывод о наличии причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП, тем не менее в ряде постмаркетинговых исследований показано, что частота развития ЛИ ФП достигает 6,9 % при приеме золедроновой кислоты и 1,5 % – при приеме алендроната. Доказательная база в отношении влияния противовоспалительных ЛС, таких как метилпреднизолон и различных НПВС, на риск развития ФП больше и представлена несколькими крупномасштабными исследованиями и метаанализами. Использование высоких доз ГКС (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон) было ассоциировано с повышенным риском развития ФП (ОШ = 6,07), риск развития новых случаев ФП был значительно выше у больных, получавших ГКС в течение ≥ 1 месяца, чем у пациентов, не принимавших ГКС.

Лечение неселективными НПВС или ингибиторами ЦОГ-2 ассоциировалось с повышенным риском развития ЛИ ФП или ТП по сравнению с лицами, не принимающими НПВС, выявленная взаимосвязь была более сильной у пациентов, которые впервые начали прием неселективных НПВС-ингибиторов ЦОГ-2, относительный риск развития ФП/ТП у них увеличился на 40–70 % (самый низкий для неселективных НПВС, самый высокий для селективных ингибиторов ЦОГ-2).

Практикующим врачам необходимо оценивать потенциальную возможность развития ЛИ ФП на фоне приема назначенных ЛС, особенно у пожилых людей, поскольку пожилой и старческий возраст ассоциирован с употреблением большого количества ЛС и высокой заболеваемостью ФП. Целесообразно мониторировать признаки и симптомы ФП у пациентов, которые получают ЛС, ассоциированные с развитием ФП, особенно если у них имеются другие факторы риска ее развития. Это будет способствовать своевременной диагностике и лечению ЛИ ФП и предотвратит развития осложнений ФП.

Список литературы / References

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020; 612. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- van der Hooft C.S., Heeringa J., van Herpen G., et al. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44 (11): 2117–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.053>.
- Kaakeh Y., Overholser B.R., Lopshire J.C., Tisdale J.E. Drug-induced atrial fibrillation. *Drugs*. 2012; 72 (12): 1617–30. <https://doi.org/10.2165/11633140-000000000-00000>.
- Tamargo J., Caballero R., Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation. Expert opinion on drug safety. 2012; 11 (4): 615–34. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.698609>.
- Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Комарова А.Г., и другие. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (6): 5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-5-13>.
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и другие. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (4): 178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1809–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMOa067312>.
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *The New England journal of medicine*. 2007; 357 (18): 1799–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMOa074941>.
- Black D.M., Reiss T.F., Nevitt M.C., et al. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1993; 3 (3): S29–S39. <https://doi.org/10.1007/BF01623005>.
- Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (18): 1895–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc076132>.
- Karam R., Camm J., McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 712–3.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationHealthcareProfessionals/ucm136201.htm> (accessed 2017 Nov 3)
- Grosso A., Douglas L., Hingorani A., et al. Oral Bisphosphonates and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis. *PLoSOne*. 2009; 4 (3): e4720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004720>.
- Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial Fibrillation in Fracture Patients Treated with Oral Bisphosphonates. *Journal of internal medicine*. 2009; 265 (5): 581–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x>.
- Erichsen R.T., Christiansen C.F., Frøsløv T., et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy and Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Cancer Patients: A Nationwide Cohort Study. *British journal of cancer*. 2011; 105 (7): 881–3. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.338>.
- Gregg S., Wilkinson I., Baillargeon J., et al. Atrial Fibrillation and Stroke Associated with Intravenous Bisphosphonate Therapy in Older Patients with Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28 (33): 4898–905. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7524>.
- Herrera L., Leal I., Lapi F., et al. Risk of Atrial Fibrillation Among Bisphosphonate Users: A Multicenter, Population-Based, Italian Study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015; 26 (5): 1499–506. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-3020-y>.
- Yoon Kong Loke, Jeevanantham V., Singh S. Bisphosphonates and Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*. 2009; 32 (3): 219–28. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932030-00004>.
- Bhuriya R., Singh M., Molnar J., et al. Bisphosphonate Use in Women and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of cardiology*. 2010; 142 (3): 213–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.041>.
- Sharma A., Chatterjee S., Arbab-Zadeh A., et al. Risk of Serious Atrial Fibrillation and Stroke with Use of Bisphosphonates: Evidence from a Meta-Analysis. *Chest*. 2013; 144 (4): 1311–22. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0675>.
- Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A. Risk of Atrial Fibrillation with Use of Oral and Intravenous Bisphosphonates. *The American journal of cardiology*. 2014; 113 (11): 1815–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.008>.
- Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., et al. Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122646>.
- Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (18): 1895–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc076132>.
- Hewitt R.E., Lissina A., Green A.E., et al. The Bisphosphonate Acute Phase Response: Rapid and Copious Production of Proinflammatory Cytokines by Peripheral Blood Gd T Cells in Response to Aminobisphosphonates Is Inhibited by Statins. *Clinical and experimental immunology*. 2005; 139 (1): 101–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02665.x>.
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>.
- Tisdale J.E., Allen M.R., Overholser B.R., et al. Influence of Zoledronic Acid on Atrial Electrophysiological Parameters and Electrocardiographic Measurements. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015; 26 (6): 671–7. <https://doi.org/10.1111/jce.12641>.
- McLuckie A.E., Savage R.W. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest*. 1993; 104: 622–3. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.622>.
- Moretti R., Torre P., Antonello R.M., et al. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *European journal of neurology*. 2000; 7: 130. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00026.x>.
- Ueda N., Yoshikawa T., Chihara M., et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatric Nephrology*. 1988; 2: 29–31. <https://doi.org/10.1007/BF00870376>.
- Yamamura K., Ohga S., Nishiyama K., et al. Recurrent atrial fibrillation after high-dose methylprednisolone therapy in a girl with lupus-associated hemophagocytic syndrome. *Lupus*. 2011; 20: 871–5. <https://doi.org/10.1177/0961203310392429>.
- Aslam A.K., Vasavada B.C., Sacchi T.J., Khan I.A. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *American journal of therapeutics*. 2001; 8: 303–5. <https://doi.org/10.1097/00045391-200107000-00013>.
- Dogukan A., Ilkay E., Poyrazoglu O.K., et al. Atrial fibrillation due to oral methylprednisolone in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2008; 51: 63–4. <https://doi.org/10.1017/18059694.2017.34>.
- Iqbal F.M., Beeharilal P.S., Sadat K., et al. Steroid induced atrial fibrillation. *Comprehensive therapy*. 2008; 34: 111–4.
- van der Hooft C.S., Heeringa J., Brusselle G.G., et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2006; 166: 1016–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1016>.
- De C.R., Ruigomez A., Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2010; 170: 1450–5. <https://doi.org/10.1001/archintmed.2010.305>.
- Oteri A., Bussolini A., Sacchi M., et al. A case of atrial fibrillation induced by inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics*. 2010; 126 (5): e1237–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0419>. Epub 2010 Oct 18.
- Baker W.L., White C.M. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007; 41: 587–98. <https://doi.org/10.1345/aph.1H594>.
- Hälonen J., Hälonen P., Järvinen O., et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7. <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1562>.
- Marik P.E., Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Journal of critical care*. 2009; 24: 458–63. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2008.10.016>.
- Prasongsukarn K., Abel J.G., Jamieson W.R., et al. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005; 130: 93–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.09.014>.
- Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Lavoie J., et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovascular research*. 2006; 69: 865–75. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.028>.
- Fujimoto S., Kondoh H., Yamamoto Y., et al. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *American journal of nephrology*. 1990; 10: 231–6. <https://doi.org/10.1159/000168087>.
- Ozen S., Tokgozoglu L., Saatci U. Are late potentials operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy. *International journal of cardiology*. 1992; 36: 234–5. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(92\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0167-5273(92)90014-1).

45. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., et al. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: Population Based Case-Control Study. *BMJ*. 2011; 343: d3450. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3450>.
46. Liu G., Yan Y., Zheng X., et al. Meta-analysis of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2014; 114 (10): 1523-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.015>.
47. De Caterina R., Ruigómez A., Rodríguez L.A. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2010; 170: 1450e-1455. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.305>.
48. Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J., et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *International journal of cardiology*. 2013; 168: 312e-316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.058>.
49. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *European heart journal*. 2012; 33: c1928-e1933. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>.
50. Krijthe B.P., Heeringa J., Hofman A., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014; 4: e004059. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004059>.
51. Chuang S., Hsu P., Lin F., et al. Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Atrial Fibrillation Among a Middle-Aged Population: A Nationwide Population-Based Cohort. *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84 (6): 1290-1300. <https://doi.org/10.1111/bcp.13558>.
52. Cassinotti A., Massari A., Ferrara E., et al. New onset of atrial fibrillation after introduction of azathioprine in ulcerative colitis: case report and review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*. 2007; 63: 875-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0328-y>.
53. Riccioni G., Bucciarelli V., Di Ilio E., et al. Recurrent atrial fibrillation in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine: case report and review of the literature. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011; 24 (1): 247-9. <https://doi.org/10.1177/039463201102400131>.
54. Dodd H.J., Tatnall F.M., Sarkany I. Fast atrial fibrillation induced by treatment of psoriasis with azathioprine. *British medical journal*. 1985; 291: 706. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6497.706>.
55. Murphy G., Fulton R.A., Keegan D.A.J. Fast atrial fibrillation induced by azathioprine. *British medical journal*. 1985; 291 (6501): 1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6501.1049>.
56. Wooten M.D., Reddy G.V., Johnson R.D. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. *Delaware medical journal*. 2000; 72: 517-19.
57. Paoletti D., Manni A., Dierenzo V., et al. Long-term Cardiac Safety and Tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A Postmarketing Study. *Journal of clinical pharmacology*. 2015; 55 (10): 1131-6. <https://doi.org/10.1002/jcph.519>.
58. Rolf L., Muris A., Damoiseaux J., et al. Paroxysmal atrial fibrillation after initiation of fingolimod for multiple sclerosis treatment. *Neurology*. 2014; 82 (11): 1008-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000218>.
59. Wallemacq P.E., Lesne M.L. Accidental massive IV administration of cyclosporine in man. *Drug intelligence and clinical pharmacy*. 1985; 19 (1): 29-30. <https://doi.org/10.1177/106002808501900106>.
60. LoVecchio F.A., Goltz H.R. Atrial fibrillation following acute overdose with oral cyclosporine. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000; 34: 405. <https://doi.org/10.1345/aph.19134>.
61. Hayashi K., Minezaki K.K., Narukawa M., et al. Atrial fibrillation and continuous 161. hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Japanese heart journal*. 1999; 40: 827-30. <https://doi.org/10.1536/jhj.40.827>.
62. Awan G.M., Calderon E., Dawood G., Alpert M.A. Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The American journal of the medical sciences*. 2000; 320 (1): 69-71. <https://doi.org/10.1097/00000441-200007000-00011>.
63. Veloso H.H., de Paola A.A.V. Atrial fibrillation after vardenafil therapy. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2005; 22: 823. <https://doi.org/10.1136/emj.2004.015982>.
64. Varkey S. Overdose of yohimbine. *BMJ*. 1992; 304: 548. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6826.548-a>.
65. Frederiksen M.C., Toig R.M., Depp R. III. Atrial fibrillation during hexoprenaline therapy for premature labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983; 145: 108-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90350-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90350-2).
66. Pratila M.G., Pratila V. Dysrhythmia occurring during epidural anesthesia with bupivacaine. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1982; 49: 130-2.
67. Ifran A., Kaptan K., Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *American journal of hematology*. 2005; 80: 247. <https://doi.org/10.1002/ajh.20441>.
68. Lau D.H., Stiles M.K., John B., et al. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *International journal of cardiology*. 2007; 117: e86-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.199>.
69. Sullivan M.L., Martinez C.M., Gallagher E.J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *The Journal of emergency medicine*. 1999; 17: 851-7. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00095-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00095-5).
70. Choragudi N.L., Aronow W.S., DeLuca A.J. Nicotine gum-induced atrial fibrillation. *Heart disease*. 2003; 5: 100-1. <https://doi.org/10.1097/01.hdx.0000061700.11321.1a>.
71. Stewart P.M., Catterall J.R. Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *British heart journal*. 1985; 54: 222-3. <https://doi.org/10.1136/hrt.54.2.222>.
72. Rigotti N.A., Eagle K.A. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA*. 1986; 255: 1018.
73. Chou T.M., Benowitz N.L. Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. *Comparative biochemistry and physiology. Part C, Pharmacology, toxicology & endocrinology*. 1994; 109 (2): 173-89.
74. Frost L., Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005; 81 (3): 578-82. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.578>.
75. Patané S., Marté F., La Rosa F.C., Rocca R. Atrial Fibrillation Associated with Chocolate Intake Abuse and Chronic Salbutamol Inhalation Abuse. *International journal of cardiology*. 2010; 145 (2): e74-e76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.159>.
76. Artin B.I., Singh M., Riche Ch., et al. Caffeine-related Atrial Fibrillation. *American journal of therapeutics*. 2010; 17 (5): e169-71. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181df8cf8>.
77. Jennifer R., Di Rocco I., During A., et al. Atrial Fibrillation in Healthy Adolescents After Highly Caffeinated Beverage Consumption: Two Case Reports. *Journal of medical case reports*. 2011; 5: 18. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-18>.
78. Mattioli A.V., Pennella S., Manenti A., Farinetti A. Energy Drink Overconsumption Can Trigger Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular medicine*. 2016; 17 (12): 902-904. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000416>.
79. Armstrong M. Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response Following Use of Dietary Supplement Containing 1,3 Dimethylamylamine and Caffeine. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*. 2012; 12 (4): 1-4.
80. Ciszowski K., Biedroń W., Gomółka E. Acute Caffeine Poisoning Resulting in Atrial Fibrillation After Guarana Extract Overdose. *Przegląd Lekarski*. 2014; 71 (9): 495-8.
81. Thyagarajan B., Alagusundaramoorthy S.S., Agrawal A. Atrial Fibrillation Due to Over The Counter Stimulant Drugs in A Young Adult. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015; 9 (8): OD05-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13483.6330>.

Статья поступила / Received 19.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 25.03.2021
Принята в печать / Accepted 29.03.2021

Сведения об авторах

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

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины², врач-терапевт³, E-mail: doctor@cherniaeva.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>; eLibrary SPIN: 2244-0320

Бахтеева Дамира Исхаковна, врач-терапевт³, E-mail: bdamirya1994@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса⁴, E-mail: neki1868@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор¹, E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва
²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва
⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Черняева Марина Сергеевна. E-mail: doctor@cherniaeva.ru.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Бахтеева Д.И., Араблинский Н.А., Сычев Д.А. Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 20-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-20-28>.

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci, prof., head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Chernyaeva Marina S.² E-mail: doctor@cherniaeva.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Bakhteeva Damira I.³ E-mail: bdamirya1994@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Arablinsky Nikita A.⁴ E-mail: neki1868@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

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

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia
²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia
⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Chernyaeva Marina S. E-mail: doctor@cherniaeva.ru.

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Bakhteeva D.I., Arablinsky N.A., Sychev D.A. Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation. *Medical alphabet*. 2021; (11): 20-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-20-28>.



Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19 в практике врача поликлиники

В. В. Никифоров, Н. В. Орлова, В. В. Ломайчиков

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

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, остаются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями. В условиях пандемии COVID-19 возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики респираторного синдрома. Клиника ОРВИ, в зависимости от возбудителя, может иметь свои особенности. Грипп и COVID-19 имеют общие пути передачи возбудителя и схожие симптомы, поэтому оптимальным в дифференциальной диагностике является применение тест-систем на оба вируса. На фоне гриппа и других ОРВИ могут развиваться осложнения со стороны различных органов и систем. В статье подробно рассмотрены вопросы клинического течения ОРВИ, дифференциальная диагностика, современные подходы к терапии и профилактике. Подробно рассмотрены осложнения гриппа со стороны сердечно-сосудистой системы. Приведены данные собственных наблюдений о риске развития острого коронарного синдрома у лиц, перенесших COVID-19. Профилактикой развития осложнений гриппа и других ОРВИ является раннее назначение противовирусной терапии. Многочисленные исследования подтверждают эффективность в терапии гриппа и других ОРВИ индукторов интерферонов. В статье приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность терапии индуктором интерферонов – препаратом Кагоцел. На фоне его применения отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений, сокращение длительности заболевания, предотвращение развития осложнений. В исследованиях препарат показал высокий уровень безопасности. В статье рассмотрены исследования по эффективности химиопрофилактики гриппа и других ОРВИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые респираторные вирусные инфекции, дифференциальный диагноз, COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения, острый коронарный синдром, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute respiratory viral infections in COVID-19 pandemic in practice of polyclinic doctor

V. V. Nikiforov, N. V. Orlova, V. V. Lomaychikov

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

SUMMARY

Acute respiratory viral infections (ARVI), including influenza, remain the most common infectious diseases. In the context of COVID-19 pandemic, there is a need for differential diagnosis of respiratory syndrome. The clinic of ARVI, depending on the pathogen, may have its own characteristics. Influenza and COVID-19 have common pathways of transmission of the pathogen and similar symptoms, so the optimal differential diagnosis is the use of test systems for both viruses. Against the background of influenza and other acute respiratory infections, complications from various organs and systems can develop. The article discusses in detail the issues of the clinical course of ARVI, differential diagnosis, modern approaches to therapy and prophylactic. Complications of influenza from the cardiovascular system are considered in detail. The data of our own observations on the risk of developing acute coronary syndrome in persons who have undergone COVID-19 are presented. Prevention of the development of complications of influenza and other acute respiratory infections is the early appointment of antiviral therapy. Numerous studies confirm the effectiveness of interferon inducers in the treatment of influenza and other ARVI. The article presents the results of clinical studies confirming the effectiveness of therapy with the interferon inducer Kagocel. Against the background of its use, a decrease in the severity of clinical manifestations, a reduction in the duration of the disease, and the prevention of complications were noted. In studies, the drug has shown a high level of safety. The article discusses studies on the effectiveness of chemoprophylaxis of influenza and other acute respiratory infections.

KEY WORDS: acute respiratory viral infections, differential diagnosis, COVID-19, cardiovascular complications, acute coronary syndrome, treatment.

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

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп и COVID-19, являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями. ОРВИ имеют большое социальное значение, не только связанное с высокой заболеваемостью, которая обуславливает частую причину случаев временной нетрудоспособности, но и значительную нагрузку на систему здравоохранения в период эпидемий и пандемий [1]. Пандемия COVID-19 имеет огромное негативное влияние на экономику всех стран, связанное с карантинными мерами по закрытию государственных границ, временной остановкой предприятий, изменением приоритетов потребления, закрытием ряда сфер услуг. На фоне предыдущих эпидемий гриппа

отмечался рост обострений хронических заболеваний других, кроме дыхательной, органов и систем, а также встречались немногочисленные летальные случаи, ассоциированные с гриппом. В пандемию COVID-19 заболеваемость и смертность, так или иначе связанные с COVID-19, приняли угрожающие для человечества масштабы.

К сожалению, в России в плане регистрации заболеваемости гриппом и ОРВИ имеются некоторые проблемы. Так, Роспотребнадзор несколько лет назад запретил ставить диагноз «грипп» без лабораторного подтверждения. Это, естественно, повлекло за собой ложное, только по отчетности, снижение заболеваемости гриппом. Грипп, естественно, никуда не делся, просто легкие его формы

Таблица 1
Заболееваемость острыми респираторными инфекционными заболеваниями по РФ в 2017–2020 годах

Нозология	2020	2019	2018	2017
Грипп	51 467	54 745	38 838	51 143
Пневмония (внебольничная)	2722292 (!)	760 074	721 926	604 878
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	33 188 474	29 835 672	30 883 968	31 825 739

переехали в раздел острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, а тяжелые осложненные формы пополнили раздел отчетов «пневмония (внебольничная)», что представлено в таблице 1. Катастрофический рост внебольничных пневмоний в 2020 году можно объяснить развитием пандемии COVID-19, когда лабораторная его диагностика (тест-системы) еще не была разработана. Не прибавляет ясности и частое объединение в отчетных документах гриппа и ОРВИ в одну графу «грипп и ОРВИ», так как это совершенно разные по течению и исходам заболевания.

Пандемия COVID-19 продолжается уже более года, она совпала с осенне-весенним подъемом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями. Общие пути передачи ОРВИ и схожесть респираторного синдрома обуславливают необходимость дифференцированного подхода к диагностике. Важность своевременной диагностики ОРВИ связана с различиями этиотропной терапии COVID-19, гриппа и других респираторных инфекций. Клиника ОРВИ, включая грипп и COVID-19, наряду с общими клиническими симптомами, в зависимости от возбудителя, имеет свои особенности (табл. 2).

Уточнить этиологию ОРВИ, в том числе коронавируса 2 (SARS-CoV-2), может только лабораторное тестирование. Широко распространены тестирование на вирусы гриппа типа А и В и лабораторные методы диагностики

COVID-19. Возможно применение молекулярной диагностической панели широкого спектра действия для быстрого выявления наиболее распространенных респираторных патогенов, включающей респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV, вирусы гриппа типа А и В. Применение данной панели эффективно в случае наличия у пациента микст-инфекции [2]. По данным Роспотребнадзора, в текущем эпидемиологическом сезоне заболеваемости гриппом нет, среди циркулирующих вирусов определяются преимущественно вирусы парагриппа (11,0%), аденовирус (12,3%), РС-вирусы (2,4%), другие вирусы негриппозной этиологии (73,9%).

Среди осложнений ОРВИ наиболее часто встречается поражение дыхательной системы: гайморит, трахеит, острый бронхит, пневмония, обострение ХОБЛ. На фоне подавления вирусами иммунной системы часто присоединяется бактериальная инфекция. Высокий риск осложненного течения ОРВИ имеют пожилые пациенты, а также больные с хроническими заболеваниями. Осложнения гриппа могут быть со стороны других органов и систем – сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной и др.

ОРВИ могут приводить к обострению хронических заболеваний пациента. Смертность от ОРВИ включает острую токсическую смерть в первые дни заболевания, летальные исходы, обусловленные бактериальными осложнениями (2–3 неделя заболевания) – в первую очередь пневмониями, и отсроченную смертность, связанную с обострениями и осложнениями сопутствующей патологии. В период эпидемии гриппа летальность больных с сопутствующей соматической патологией и в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно возрастает.

Связь роста числа сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с перенесенным гриппом, подтверждена в многочисленных исследованиях [3, 4]. Наряду с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), обусловленными гриппом, в эпидемический сезон увеличивается число заболеваний сердца, являющихся осложнениями других ОРВИ [5].

Таблица 2
Дифференциальная диагностика ОРВИ [модифицированная: Н. В. Орлова, 2017]

Показатель	Грипп	COVID-19	Парагрипп	Аденовирус	РС-вирус	Риновирус
Подъем заболеваемости	Зима	Осень, зима, весна	Осень, зима	Осень, зима, весна	Зима, весна	Осень, весна
Начало заболевания	Внезапное	Постепенное	Постепенное	Острое	Чаше острое	Острое
Характерная температура	Более 38,0 °С	Менее 38,5 °С	Более 38,0 °С	Более 38,0 °С	Менее 37,5 °С	Менее 37,5 °С
Интоксикация	Выраженная	Выраженная	Умеренная	Умеренная или выраженная	Умеренная	Слабая
Поражение респираторного тракта	Трахеит	Вирусная пневмония	Ларингит	Фаринготрахеит	Бронхит, бронхиолит, пневмония	Ринит
Кашель	Сухой надсадный	Сухой	Сухой, лающий, хриплый	Влажный	Сухой с приступами удушья	Редко
Гиперемия глотки	Яркая	Иногда	Слабая	Яркая, увеличение миндалин	Слабая	Слабая
Лимфаденит	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Полиаденит	Редко, шейный, подчелюстной	Отсутствует
Особенности клиники	Сильная головная боль, миалгии, артралгия	Потеря вкуса и (или) обоняния	Возможна осиплость голоса	Возможен конъюнктивит, могут быть диарея, увеличение печени	Возможен астматический синдром	Резко выраженная ринорея

Описаны случаи ССО после перенесенных инфекций таких возбудителей, как респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус человека [6, 7]. Осложнением ОРВИ со стороны сердечно-сосудистой системы может быть развитие миокардита как в остром, так и в отдаленном периодах заболевания [8]. В основе развития миокардита лежат иммунно-воспалительные процессы, инициируемые вирусами [9]. Среди возбудителей ОРВИ миокардит могут вызывать вирусы гриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и др. [10]. Частыми ССО на фоне ОРВИ являются нарушения ритма и проводимости [11]. D. H. Spodick с соавт. подтвердил в исследованиях связь острого инфаркта миокарда (ОИМ) с респираторно-вирусными инфекциями. Расчет отношения шансов показал высокую степень взаимосвязи ОИМ с респираторным синдромом, обусловленным вирусной инфекцией [12]. C. R. Meier с соавт. обнаружил, что пациенты с ОИМ в два раза чаще болели ОРВИ в течение 14 дней перед развитием ОИМ (1922 пациента с перенесенным ОРВИ против 7649 без ОРВИ) [13]. Взаимосвязь гриппа и ОИМ подтверждает исследование, выявившее 30%-ное увеличение ОИМ, подтвержденное аутопсией [14]. Риск ОИМ был в три раза выше в первые 5 дней после постановки диагноза острой респираторной инфекции и снижался линейно и постепенно до достижения исходного уровня через 30 дней после постановки диагноза [15]. Выявлена не только взаимосвязь ОИМ и инсульта с перенесенной острой респираторной инфекцией, но также риск осложнений и вероятность летального исхода. Риск ССО исследователи связывали с развитием нарушений в свертывающей системе крови на фоне инфекции [16]. Развитие острого коронарного синдрома у пациентов со стабильным течением ССЗ на фоне ОРВИ объясняют нарушением целостности атеросклеротической бляшки на фоне активации воспалительной системы, изменения эндотелия и повышения тромбообразования [15, 16]. Развитие ССО на фоне ОРВИ развивается преимущественно у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями [17]. Несколько ретроспективных исследований выявили снижение риска ССО у больных, вакцинированных против гриппа [18, 19].

Многочисленные исследования свидетельствуют о возможном развитии осложнений респираторных вирусных инфекций не только на фоне гриппа, но и других ОРВИ. Нами были проанализированы случаи поступления больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в ГКБ № 13 Москвы с мая по декабрь 2020 года. Поступили 453 больных с диагнозом ОКС, из них 109 (24%) человек ранее перенесли коронавирусную инфекцию. Сравнение данных анамнеза и результатов клиничко-лабораторного обследования выявило, что у пациентов с ОКС с перенесенным COVID-19 развитие заболевания произошло в более молодом возрасте: 64,4 [62,0; 66,9] года в сравнении с пациентами без перенесенного COVID-19 – 68,2 [66,2; 71,4] года, среди пациентов с перенесенным COVID-19 было меньше курильщиков – 18,3%; без COVID-19 – 24,8%, был ниже ИМТ – 29,6 [27,9; 31,5] против 31,4 [29,1; 34,0] кг/м², реже отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа – 21,8 против 35,3% ($p = 0,045$), реже – ранее перенесенный ОИМ – 35,8 против 41,2%. В лабораторных показателях у больных с ОКС с перенесенным COVID-19 отмечены

более низкие уровни глюкозы сыворотки крови, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов соответственно: 6,44 [6,01; 6,87], 4,39 [4,02; 4,75], 2,33 [2,03; 2,63], 2,00 [0,45; 4,46], 1,70 [1,39; 2,01] ммоль/л в сравнении с показателями больных без перенесенного COVID-19 – соответственно 7,10 [6,8; 7,92], 4,91 [4,12; 5,41], 2,61 [2,12; 3,00], 2,45 [1,78; 4,01], 2,02 [1,92; 2,40] ммоль/л. Таким образом, данные анализа свидетельствуют, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск ОКС независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий.

Назначение противовирусной терапии способствует не только сокращению сроков заболевания, но является эффективной мерой профилактики развития осложнений. Залогом эффективности терапии ОРВИ, включая грипп и COVID-19, является максимально раннее (первые сутки заболевания) назначение этиотропной противовирусной терапии. Таким образом, назначение противовирусной терапии проводится до лабораторной верификации диагноза.

К противовирусным препаратам прямого действия для лечения гриппа относятся осельтамивир, занамивир, умифеновир, рибавирин, пиремивир [20]. В терапии COVID-19 рекомендуется применение противовирусных препаратов фавипиравир и ремдесивир [21]. Препараты прямого противовирусного действия для других ОРВИ на сегодняшний день отсутствуют. Этот факт требует применения противовирусных препаратов патогенетической направленности. Для терапии ОРВИ применяются как интерфероны (ИФН) в «чистом» виде, так и иммуномодулирующие препараты, так или иначе воздействующие на интерфероновый статус пациента: синтетические соединения – флюореноны (тилорон), акридоны (мегломина акридонатацетат), пуриновые производные (изопринозин), природные соединения – полифенолы (Кагоцел), двуспиральные РНК (Ларифан), технологически обработанные антитела к интерферону-гамма, CD4 и гистамину (Эргоферон). ИФН блокируют репликацию вируса внутри клетки, обладают антипролиферативным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Индукторы ИФН, которые могут быть по своему происхождению синтетическими и природными, стимулируют выработку организмом трех видов интерферонов. Среди природных индукторов интерферонов высокой противовирусной активностью обладает Кагоцел®.

Данный препарат включен в рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению как ОРВИ, так и гриппа [22]. Он разработан учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи РАН. Кагоцел® стимулирует выработку разных типов интерферонов в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, повышает противовирусную защиту организма и может применяться как в лечебных, так и профилактических целях. Эффективность Кагоцела® в лечении ОРВИ и гриппа, а также его безопасность подтверждены в 29 клинических исследованиях, включавших в общей сложности более 22 тысяч участников.

Результаты самого крупного международного исследования по оценке терапевтической эффективности препарата Кагоцел® были опубликованы в журнале «Терапевтический архив» в 2016 году [23]. В исследовании принимали участие 18946 человек из четырех стран – России, Грузии, Молдавии

и Армении. Противовирусная терапия для системного использования (группа J05A) назначалась 17316 (91,4%) пациентам, при этом индуктор интерферона – препарат Кагоцел® получали 17266 (91,1%) пациентов. Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания показал, что у пациентов, получавших Кагоцел®, снижение частоты симптомов было более выраженным, чем у пациентов группы сравнения. Применение Кагоцела® минимизировало риски развития осложнений ОРВИ и гриппа [23].

В 2016 году были также представлены результаты исследования, проведенного в Красноярске с декабря 2015 по февраль 2016 года, по оценке терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у больных гриппом при позднем сроке госпитализации (после 3 суток от начала болезни). В исследование были включены 51 госпитализированный больной с клиническими проявлениями ОРВИ, включая грипп (лихорадка, катаральный и интоксикационный синдромы), поступившие в стационар на 3–4-й день от начала болезни со средней степенью тяжести заболевания. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с назначенной схемой терапии: 1 группа – 17 больных, которым назначался препарат Кагоцел; 2 группа – 19 больных, которым назначался препарат Умифеновир (Арбидол); и 3 группа – 15 больных, которым назначалась комбинация препаратов Умифеновир и Кагоцел. Эффективность лечения оценивали по длительности лихорадки, продолжительности катарального симптома (ринорея и заложенность носа, боль в горле и першение, кашель), интоксикационного симптома (слабость, боль в суставах, головная боль), продолжительности сроков госпитализации. В результате проведенного исследования отмечены хорошая переносимость Кагоцела® (отсутствие нежелательных явлений) и его эффективность на поздних сроках назначения (до 4 суток госпитализации) как в составе монотерапии, так и в комбинации. Применение Кагоцела® предотвращало развитие осложнений ОРВИ, сокращало сроки клинических проявлений и сроки госпитализации [24].

Кроме представленных результатов исследований по эффективности Кагоцела в терапии ОРВИ, признание препарата медицинским сообществом было подтверждено в мае 2019 года. По версии Smartpharma® Awards 2019 года, препарат Кагоцел® был признан лучшим в номинации «Противовирусное средство № 1 в России от гриппа и ОРВИ для взрослых и детей с 3 лет». Премия состоялась под эгидой компании «Доктор на работе» – крупнейшей русскоязычной социальной сети для врачей [25].

Исследование эффективности препарата и раскрытие его потенциала не останавливаются и по сей день. В 2020 году в условиях *in vitro* было проведено интересное перспективное исследование в ФГБУ «48-й Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, в котором оценивалась биологическая активность Кагоцела в отношении пандемического штамма *SARS-CoV-2* путем титрования вирусосодержащей суспензии в культуре клеток Vero C 1008 по показателям коэффициента ингибирования цитопатической активности вируса и репродукции вируса. Эксперименты осуществлялись в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [26]. Через 24 часа инкубирования после

инфицирования клеток при внесении препарата Кагоцел® цитопатический эффект вируса не был выявлен. В контрольной группе клеток деструкцию монослоя наблюдали в 50% случаев. Даже при 10-кратном увеличении дозы инфицирования Кагоцел® 100% подавлял цитопатическую активность вируса *SARS-CoV-2*. Данное исследование подтверждает неспецифичность действия противовирусного препарата Кагоцел®, который индуцирует комплексный иммунный ответ, включающий различные механизмы, не ограничиваясь интерферонами I типа, что обуславливает его противовирусную активность при заболеваниях, вызванных различными респираторными вирусами. Таким образом, Кагоцел® может стать одним из перспективных лекарственных средств в отношении амбулаторных форм COVID-19 [27]. Для подтверждения эффективности препарата в отношении вируса *SARS-CoV-2* у человека инициировано двойное слепое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.

Кагоцел® обладает высокой степенью безопасности. По данным производителей, фиксирующих побочные реакции, их число составило 0,0000905% от количества проданных за 16 лет обращения на рынке Кагоцела® упаковок препарата. Преимущественно это были случаи аллергии, предусмотренные инструкцией [28].

Начиная с 2011 года (распоряжение Правительства РФ № 1938-р от 11.11.2010) и по 2021 год Кагоцел® присутствует в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Наиболее эффективной профилактикой вирусных заболеваний является вакцинация. По данным Роспотребнадзора, осенью 2020 года против гриппа было привито более 83,6 миллиона человек, что составило 56,9% численности населения страны. Это явилось одной из причин отсутствия сезонного подъема заболеваемости гриппом. В то же время для специфической профилактики ОРВИ негриппозной этиологии вакцины отсутствуют. В России созданы вакцины от COVID-19, которые показали высокий профиль эффективности и безопасности. Все желающие старше 18 лет, в том числе пожилые граждане, не имеющие противопоказаний, могут привиться от вируса *SARS-Cov-2*.

Известно, что одним из обязательных условий проведения специфической профилактики гриппа и COVID-19 является отсутствие симптомов ОРВИ за 2–4 недели до планируемой вакцинации. Эффективным способом профилактики ОРВИ в этот период может явиться прием лекарственных препаратов из группы интерферонов и их индукторов, следовательно, ЛП данной группы целесообразно принимать для профилактики ОРВИ перед проведением вакцинации. Проведение в течение месяца до вакцинации профилактического курса лекарственным препаратом Кагоцел® позволит минимизировать риск развития ОРВИ и провести плановую вакцинацию в срок, определенный добровольцем.

В качестве профилактического препарата против ОРВИ Кагоцел® применяется по схеме 7-дневными циклами: два дня подряд по две таблетки взрослым или по одной детям с 3 лет раз в день, далее 5 дней перерыв, затем цикл повторяется. Длительность профилактического курса составляет от недели до нескольких месяцев [29].

Е. П. Тихонова с соавт. представили результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования по применению Кагоцел® с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъема заболеваемости у студентов-медиков [30].

Исследование продемонстрировало высокую эффективность препарата Кагоцел® для профилактики ОРВИ и гриппа в профилактическом режиме длительностью 28 дней (четыре цикла). Наибольший индекс профилактической эффективности был выявлен для студентов, не вакцинированных от гриппа. У вакцинированных студентов Кагоцел® усиливал защитный эффект вакцинации, уменьшая риск развития заболевания. В случае же развития ОРВИ студенты, принимавшие Кагоцел®, переносили заболевание в более легкой форме [30].

Заключение

ОРВИ, включая грипп и COVID-19, являются наиболее распространенными заболеваниями в мире. Многочисленные исследования свидетельствуют о риске развития осложнений как во время ОРВИ, так и в отдаленном периоде после перенесенного заболевания. Назначение противовирусной терапии на ранних сроках заболевания уменьшает выраженность клинических проявлений и снижает риск развития осложнений. Эффективным способом неспецифической профилактики ОРВИ в период перед вакцинацией, а также при отсутствии вакцинопрофилактики, наряду с соблюдением гигиенических мер и использованием средств индивидуальной защиты, является применение индукторов интерферонов. Наиболее эффективной мерой профилактики гриппа и COVID-19 является вакцинация.

Список литературы / References

1. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (1): 69–89.
2. Файзулов Е.Б., Лободанов С.А., Никонова А.А. Дифференциальная диагностика ОРВИ методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012. № 1 (62). С. 12–19. Fayzulov E. B., Lobodanov S. A., Nikonova A. A. Differential diagnosis of ARVI by multiplex PCR with real-time detection. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2012. No. 1 (62). S. 12–19.
3. Wong CM, Chan KP, Hedley AJ, Peiris JS. Influenza-associated mortality in Hong Kong. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1611–7.
4. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 255–62.
5. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–86.
6. Zambon MC, Stockton J, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1410–6.
7. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 897–901.
8. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trend in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113 (6): 876–90.

9. Kühl U. et al. Viral Persistence in the Myocardium is Associated with Progressive Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2005. Vol. 112, No. 13. P. 1965–1970.
10. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. *Журнал инфектологии*. 2017. Том 9. № 4. С. 14–24. Sharipova E. V., Babachenko I. V., Levina A. S. Damage to the cardiovascular system in viral infections. *Journal of Infectology*. 2017. Volume 9. No. 4. P. 14–24.
11. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92 (3): 316–20.
12. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 481–2.
13. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467–71.
14. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 1205–10.
15. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–8.
16. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
17. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 415–22.
18. Heffelfinger J, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Influenza vaccination and risk of incident myocardial infarction. *Hum Vaccin* 2006; 2: 161–6.
19. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*. 2002; 33: 513–8.
20. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Суранова Т.Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига. 2018. 24 с. Nikiforov V. V., Kolobukhina L. V., Suranova T. G. and others. Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for providing medical care to patients. Method. recommendations. M.: Spetskniga. 2018. 24 p.
21. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10, 08.02.2021. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 10, 08.02.2021.
22. Клинические рекомендации («Грипп у взрослых») (утв. Минздравом России) 2017 г. Clinical guidelines (Influenza in adults) [approved by the Ministry of Health of Russia] 2017.
23. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE. Терапевтический архив. 2016; 88 (11): 68–75. Fazyllov V. Kh., Sitnikov I. G., Silina E. V. Treatment of patients with acute respiratory viral infections and influenza in everyday clinical practice (results of the multicenter international observational study FLU-EE. Therapeutic archive. 2016; 88 (11): 68–75.
24. Сергеева И.В. Применение препарата Кагоцел в комплексной терапии гриппа. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. Sergeeva I. V. The use of the drug Kagocel in the complex therapy of influenza. Modern problems of science and education. 2016. No. 5.
25. <https://www.vidal.ru/novosti/kagocel>
26. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств ФБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2012 г. Guidelines for conducting preclinical trials of medicinal products of Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2012.
27. Логинова С.Я., Шуккина В.Н., Савенко С.В., Борисевич С.В. Противовирусная активность препарата Кагоцел in vitro в отношении SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65. № 3–4. С. 4. Logina S. Ya., Shchukina V. N., Savenko S. V., Borisevich S. V. Antiviral activity of the Kagocel preparation in vitro against SARS-CoV-2. Antibiotics and chemotherapy. 2020. Vol. 65. No. 3–4. P. 4.
28. <https://lenta.ru/news/2020/02/21/kagocel/>
29. https://medi.ru/instrukciya/kagocel_11824
30. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С. Оценка профилактического эффекта индуктора поздних интерферонов в отношении острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста. *Лечащий врач* № 10/2018; С. 28–31. Tikhonova E. P., Kuzmina T. Yu., Kalinina Yu. S. Evaluation of the prophylactic effect of the late interferon inducer against acute respiratory viral infections in young people. *Attending Physician* No. 10/2018; S. 28–31.

Статья поступила / Received 18.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 24.03.2021

Принята в печать / Accepted 29.03.2021

Сведения об авторах

Никифоров Владимир Владимирович, д.м.н., проф. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>. eLibrary SPIN: 9044–5289

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>. eLibrary SPIN: 8775–1299

Ломайчиков Валерий Валерьевич, ассистент. E-mail: lomaychikov@yandex.ru

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

Автор для переписки: Никифоров Владимир Владимирович. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com.

About authors

Nikiforov Vladimir V., DM Sci, prof. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>

Orlova Natalia V., DM Sci, prof. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>.

Lomaychikov Valery, assistant. E-mail: lomaychikov@yandex.ru

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

Corresponding author: Nikiforov Vladimir V. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com.

Для цитирования: Никифоров В.В., Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID 19 в практике врача поликлиники. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-29-33>.

For citation: Nikiforov V. V., Orlova N. V., Lomaychikov V. V. Acute respiratory viral infections in COVID 19 pandemic in practice of polyclinic doctor. *Medical alphabet*. 2021; (11): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-29-33>.

Клинический случай в амбулаторной практике: острый тонзиллит на фоне COVID-19

Н. В. Орлова, В. В. Ломайчиков

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

РЕЗЮМЕ

За прошедший период пандемии COVID-19 был накоплен опыт о путях распространения инфекции, сформированы новые подходы к лечению, созданы препараты для вакцинопрофилактики. Сведения о COVID-19 пополняются новыми данными об особенностях клинического течения, включая редкие проявления заболевания. Клинические симптомы COVID-19 характеризуются значительным разнообразием и обусловлены тропностью вируса SARS-CoV-2 к различным тканям. В статье описан клинический случай COVID-19. При невыраженном интоксикационном синдроме у пациентки выявлен сопутствующий острый тонзиллит. В статье приведен обзор литературы по клиническим симптомам COVID-19 и механизмам их развития. Рассмотрена дифференциальная диагностика вирусного и бактериального тонзиллита, эффективность антибактериальной терапии тонзиллита цеффиксимом. Клинический случай иллюстрирован фотографиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, тонзиллит, дифференциальная диагностика, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case in outpatient practice: acute tonsillitis against background of COVID-19

N. V. Orlova, V. V. Lomaychikov

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

SUMMARY

Over the past period of the COVID-19 pandemic, experience has been gained on the ways of spreading the infection, new approaches to treatment have been formed, and preparations for vaccine prevention have been created. Information about COVID-19 is updated with new data on the features of the clinical course, including rare manifestations of the disease. The clinical symptoms of COVID-19 are characterized by a significant variety and are due to the tropism of the SARS-CoV-2 virus to various tissues. The article describes a clinical case of COVID-19. With severe intoxication syndrome, the patient was found to have concomitant acute tonsillitis. The article provides a review of the literature on the clinical symptoms of COVID-19 and the mechanisms of their development. The differential diagnosis of viral and bacterial tonsillitis is considered. Efficacy of antibacterial therapy of tonsillitis with cefixime. The clinical case is illustrated with photos.

KEY WORDS: COVID-19, tonsillitis, differential diagnosis, treatment.

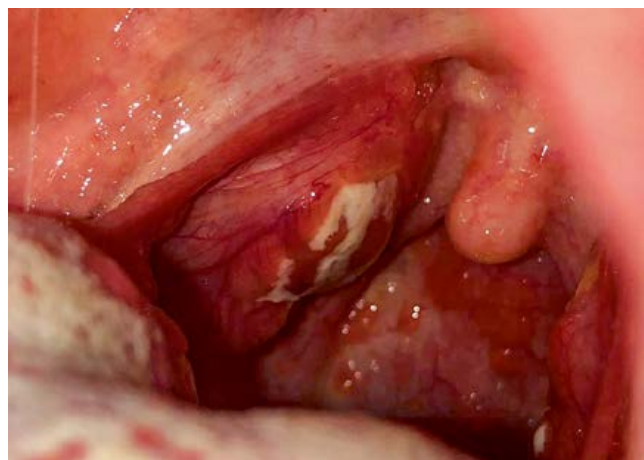
CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

В марте 2020 года ВОЗ объявила о пандемии COVID-19, а новый вирус получил название *SARS-CoV-2* [1]. За прошедший период пандемии был накоплен опыт о путях распространения инфекции, сформированы новые подходы к лечению, созданы препараты для вакцинопрофилактики. Сведения о COVID-19 пополняются новыми данными об особенностях клинического течения, включая редкие проявления заболевания. Клиническое течение характеризуется: интоксикационным синдромом – подъемом температуры тела, головной болью, ломотой в теле и болью в мышцах, слабостью; респираторным синдромом: кашлем, одышкой, ощущением заложенности в грудной клетке, болью в горле, отделением мокроты, заложенностью носа; диспепсическим синдромом – тошнотой, рвотой, поносом. Среди жалоб пациентов часто встречается гипосмия или anosmia [2, 3]. Среди ранних осложнений COVID-19 выделяют острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок, ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии [4]. Микробная коинфекция играет важную роль в развитии осложнений, повышая трудности диагностики и лечения, ухудшая прогноз COVID-19

и увеличивая смертность [5]. Врачи из Испании среди наиболее частых возбудителей коинфекции указывают на *Streptococcus pneumoniae* и золотистый стафилококк [6]. Пациенты с тяжелыми формами заболевания обычно находятся в отделении интенсивной терапии, где у них могут развиваться вторичные инфекции, особенно бактериальные, чему способствуют длительная интубация и центральная венозная катетеризация (ЦВК), что приводит к увеличению смертности [7]. Несмотря на то что многие пациенты в стационаре получают иммуносупрессивную терапию, отмечены низкие показатели бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19. Например, в больницах Лондона этот показатель составляет 6% [8].

Одна из проблем пандемии нового коронавируса *SARS-CoV-2* связана с потенциальным развитием антибиотикорезистентности в связи с необоснованным широкомасштабным применением противомикробных препаратов [9]. Многочисленные типы антибиотиков, такие как азитромицин, были использованы для профилактики и лечения бактериальной коинфекции и вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 [10].



Рисунки 1, 2. Изменения небных миндалин при первичном осмотре.

В литературе сообщается о низкой распространенности бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19, и при этом частом использовании эмпирических антимикробных препаратов широкого спектра действия [11]. Например, в Лондоне при оказании первичной медицинской помощи обычно назначаемыми антибиотиками в течение 14 дней после положительного теста на *SARS-CoV-2* были амоксициллин (34,9%) и доксициклин (27,4%). [12]. Таким образом, проблема диагностики и лечения коинфекции при COVID-19 является актуальной. Описание отдельных клинических случаев может вносить определенный вклад в решение вопроса о выборе тактики лечения.

Клинический случай

Пациентка П., 18 лет, обратилась за медицинской помощью в поликлинику с жалобами на сильные боли в горле, потерю обоняния и вкуса, слабость. Считает себя больной в течение 5 дней, когда появились небольшая слабость, заложенность носа и потеря обоняния. Температуру тела не измеряла, чувствовала себя удовлетворительно, продолжала посещать учебу в институте. На 3-й день заболевания появились сильные боли в горле, потеря ощущения вкуса. Лечилась самостоятельно: полоскала горло отваром ромашки, начала принимать арбидол. Свое состояние пациентка расценивала как простуду, за медицинской помощью не обращалась, режим самоизоляции не соблюдала, продолжала посещать занятия по месту учебы. На 5-й день заболевания в связи с усилившимися болями в горле по совету родителей обратилась в поликлинику.

Эпидемиологический анамнез: за границу в последние 10 месяцев не выезжала; в семье заболевших COVID-19 нет; с лицами, вернувшимися из зарубежной поездки, в течение последнего месяца контактов не было; по месту учебы контактировала со студентами, у которых через 2 дня был выявлен COVID-19.

Вредных привычек нет. Хронические сопутствующие заболевания: atopический дерматит, ранее при болях в горле неоднократно самостоятельно принимала Аугментин.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 38,5 °С, кожные покровы чистые, бледные, отеков нет. Язык обложен белым налетом.

При осмотре глотки: небные миндалины гиперемизированные, гипертрофированные (II степени), отечные, покрыты белым налетом; гиперемия и инфильтрация небных дужек. Задняя стенка глотки отечная, гиперемизированная, инфильтрированная с увеличенными лимфоидными гранулами (рис. 1, 2). Подчелюстные лимфатические узлы увеличены до 1,0 см, умеренно болезненные, мягкие, эластичные, смещаемые, не спаянные друг с другом и окружающими тканями. Результаты лабораторного обследования: клинический анализ крови: гемоглобин – 131,0 (120,0–140,0) г/л; эритроциты $3,97 (3,90–4,70) \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $10,20 (4,50–10,40) 10^9/л$; тромбоциты – $283,0 (150,0–400,0) 10^9/л$; лимфоциты 12,80 (19,00–37,00)%; моноциты – 6,8 (3,0–12,0)%; гранулоциты – 80,40 (24,00–71,00)%. Мазок из носо- и ротоглотки на COVID-19: обнаружена РНК *SARS-CoV-2*. Мазок из зева: *Streptococcus pyogenes* выше 10^5 КОЕ – обильный рост, чувствительный к препаратам: амоксициллин, клавулановая кислота, кларитромицин, азитромицин, цефотаксим, цефиксим, офлоксацин, цефтриаксон.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, 97%, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 75 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, размеры печени не увеличены, пальпация безболезненная, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Дизурических нарушений нет. Стул ежедневный, оформленный.

Диагноз: COVID-19, легкое течение, острый тонзиллит (*Streptococcus pyogenes*).

Назначено лечение: постельный режим; фавипиравир, прием по схеме 1600 мг два раза в сутки в 1-й день, далее по 600 мг два раза в сутки во 2–10-й дни. Эмпирически, до результатов бактериологического анализа, был назначен Цефиксим ЭКСПРЕСС 400 мг раз в сутки 7 дней, при подъеме температуры выше 38,5 °С рекомендовано прием парацетамола, полоскание горла раствором фурацилина, орошение горла мирамистином, обильное питье [13].

В последующие дни осуществлялся контроль самочувствия больной по телефону, состояние пациентки расценивала как удовлетворительное, боли в горле уменьшились, температура тела сохранялась еще 3 дня на уровне 37,2 °С.



Рисунки 3, 4. Небные миндалины после лечения.

На 10-й день после обращения в поликлинику осмотрен врачом общей практики: состояние удовлетворительное, сохраняется потеря вкуса и обоняния, температура тела 36,7 °С. Со слов больной, она принимала курс Цефиксима ЭКСПРЕСС, а фавипиравир принимать не стала. Дыхание через нос свободное, при осмотре глотки: слизистые розовые, налета на небных миндалинах нет, размер миндалин значительно уменьшился (рис. 3, 4). По органам патологии нет: дыхание в легких везикулярное, ЧДД 16 в мин, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, 98%.

Проведен забор контрольного мазка из носо- и ротоглотки с анализом, двукратное исследование на SARS-CoV-2: РНК не обнаружена. Больная была выписана на учебу.

Результаты анализа: антитела класса IgM к коронавирусу COVID-19 (анти-SARS-CoV-2 IgM), полуколичественное определение 0,87 отн. ед. (референсные значения: 0,9–1,1 – пограничный результат); антитела класса IgG к коронавирусу COVID-19 (анти-SARS-CoV-2 IgG), полуколичественное определение 10,27 отн. ед. ($\geq 1,1$ – обнаружено).

Обсуждение

В связи со схожей клинической картиной (увеличение небных миндалин) тонзиллит дифференцируют с фарингитом, дифтерией, скарлатиной, корью, инфекционным мононуклеозом, агранулоцитозом, лейкозом. Наиболее часто тонзиллит обусловлен стафилококками, стрептококками, диплококками, пневмококками. При определенных условиях, в том числе при снижении иммунитета под воздействием вирусной инфекции, тонзиллит может спровоцировать сапрофитная флора [14, 15]. Тонзиллит и COVID-19 могут иметь общую симптоматику – лихорадку, боль в горле, интоксикацию, головную боль. Боль в горле довольно часто встречается у пациентов с COVID-19, однако она малоинтенсивная и носит генерализованный характер. При тонзиллите боль выраженная и локализуется в области миндалин. При коронавирусной инфекции чаще отмечается субфебрилитет, при COVID-19 уже с первых дней лихорадка достигает 38,5 °С и выше. Для COVID-19 характерны такие симптомы, как быстрое развитие одышки и кашля, которые не характерны для тонзиллита. В отличие от COVID-19, при тонзиллите

увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы. При осмотре глотки при COVID-19 отмечается покраснение горла, при тонзиллите миндалины увеличены, часто присутствует гнойный налет или пробки – признак бактериальной инфекции.

Приведенный клинический случай наряду с симптомами COVID-19 демонстрирует низкую социальную ответственность и низкую приверженность лечению пациентов данной возрастной группы. При относительно хорошем самочувствии пациентка с респираторными симптомами продолжала посещать учебное заведение, тем самым подвергая риску инфицирования окружающих. Это подтверждает обоснованность введения противоэпидемических мероприятий по переводу на дистанционное обучение школьников и студентов.

В клиническом течении заболевания обращает на себя внимание сочетанная патология – COVID-19 и острый тонзиллит. В данном случае острый тонзиллит можно расценивать как присоединившуюся бактериальную инфекцию. При осмотре глотки выявлена картина, соответствующая острому тонзиллиту бактериального генеза. Наличие бактериальной инфекции подтверждается результатами бактериологического исследования, регрессом симптомов на фоне приема антибиотика Цефиксим ЭКСПРЕСС.

Наиболее часто среди сопутствующей коинфекции при COVID-19 выделяют возбудителей – *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* [16, 17]. В исследованиях у пациентов с COVID-19 вторичные бактериальные инфекции, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, значительно ухудшали прогноз и увеличивали риск летального исхода [18].

Обоснованность назначения антибактериальной терапии при тонзиллите имеет важное значение. Среди возбудителей тонзиллита наиболее опасным является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) в связи с высоким риском развития таких осложнений, как острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит. При тонзиллите другой этиологии также возможны осложнения. Стафилококковый тонзиллит может осложниться паратонзиллярным абсцессом, флегмоной шеи,

ПОКАЗАНИЯ¹:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- стрептококковый тонзиллит и фарингит
- синуситы
- острый бронхит
- обострение хронического бронхита
- острый средний отит
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- неосложненная гонорея
- шигеллез

**ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЙ
АНТИБИОТИК
ШИРОКОГО СПЕКТРА
ДЕЙСТВИЯ ИЗ ГРУППЫ
ЦЕФАЛОСПОРИНОВ
III ПОКОЛЕНИЯ**



1. ИМП Цефиксим ЭКСПРЕСС
2. С. В. Яковлев, Е. В. Довгань; «Аспекты эффективности антибиотиков»; 2014 г.

Цефиксим ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- можно применять независимо от приема пищи¹
- таблетку развести в воде и выпить полученную суспензию или проглотить таблетку, запивая достаточным количеством воды¹
- может назначаться людям с затрудненным глотанием



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- минимальное воздействие на микрофлору кишечника²

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

менингитом, сепсисом. В связи с этим врачи отмечают важность своевременного назначения антибактериальной терапии [19].

В международных рекомендациях для лечения стрептококкового тонзиллита (БГСА) препаратами первой линии рекомендуются пероральные аминопенициллины, особенно защищенные аминопенициллины. Альтернативой являются цефалоспорины или эритромицин. При этом в США при назначении пероральных цефалоспоринов отмечена более высокая приверженность к лечению, обусловленная простыми и (или) кратковременными схемами приема цефалоспоринов. Метаанализы свидетельствуют о превосходстве цефалоспоринов (91–94 %) над пенициллином (81–86 %) в отношении клинической эффективности и эрадикации стрептококковой инфекции [20]. В большинстве стран цефалоспорины рекомендованы как препараты выбора второй линии в случае аллергии на амоксициллин и при часто рецидивирующих тонзиллофарингитах [19, 21]. Обсуждаются преимущества различных курсов цефалоспоринов по длительности терапии 3–6–10 дней [22]. Пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим является одним из препаратов с высокой антибактериальной эффективностью при лечении тонзиллита, а также инфекций других ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей. В отношении БГСА, по данным метаанализа 35 многоцентровых исследований с 7000 пациентов, цефиксим проявил эффективность в 94 % случаев [23].

Анализ исследований, проведенных по изучению эффективности 10-дневного курса цефиксима у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом, выявил его значительное превосходство в сравнении пенициллином. Преимуществом цефиксима в сравнении с пенициллином является длительное сохранение его высоких концентраций в тканях миндалин во время лечения, в то время как под действием В лактамаз в миндалинах происходит быстрая инактивация пенициллина. Кроме БГСА, отмечается высокая эффективность цефиксима в отношении других бактериальных возбудителей тонзиллита в том числе *S. pyogenes*, выявленного в приведенном клиническом случае [24]. Положительной характеристикой антибиотика Цефиксим ЭКСПРЕСС является возможность его применения коротким курсом, что значительно повышает приверженность к лечению. Рандомизированное исследование по сравнению 5-дневного курса цефиксима и 10-дневного курса пенициллина у детей не выявило достоверных различий по клинической эффективности и рецидивированию тонзиллита. Повышению приверженности способствует удобный режим приема цефиксима – раз в сутки, что обусловлено относительно длительным периодом полувыведения (3,7 часа) [25].

Цефиксим обладает широким спектром антимикробной активности, включая возбудителей, продуцирующих β-лактамазы, и благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Препарат является эффективным в терапии инфекций ЛОР-органов, нижних дыхательных путей (острый бронхит, ХОБЛ), средством выбора для

лечения неосложненных инфекций мочевыводительной системы, в том числе беременных и детей), а также и неосложненной гонореи. Препарат отличается хорошей переносимостью и удобством применения, особенно в поликлинических условиях, входит в стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации по оказанию первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите [26].

Заключение

Клинические симптомы COVID-19 характеризуются значительным разнообразием и обусловлены тропностью вируса *SARS-CoV-2* к различным тканям. Информация о клиническом течении заболевания пополняется новыми данными. Безусловно, поступающая информация о новых симптомах заболевания требует статистической обработки и доказательств. В то же время необоснованное назначение антибактериальной терапии при COVID-19 приняло широкие масштабы, что влечет за собой увеличение распространенности бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Относительно низкие показатели выявленной коинфекции COVID-19 позволяют предположить, что эти наблюдения являются редкими и связь непосредственно с *SARS-CoV-2* требует изучения. Более глубокое понимание взаимосвязи между бактериальной инфекцией и COVID-19 будет способствовать разработке целенаправленных противомикробных мероприятий и предотвращению необоснованного назначения антимикробных препаратов в соответствии с рекомендациями ВОЗ [27].

Список литературы / References

1. World Health Organization. 11 march 2020. <https://www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
2. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Elot C. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>.
3. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>.
4. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (8.02.2021). *Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii 'Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)' versiya 10 (8.02.2021)*.
5. Chen X, Liao B, Cheng L. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Sep; 104 (18): 7777–7785.
6. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
7. Benmalek R, Mechal H, Choukrallah H. Bacterial co-infections and superinfections in COVID-19: a case report of right heart infective endocarditis and literature review. *Pan Afr Med J*. 2020 May 20; 35 (Suppl 2):40.
8. Hughes S., Troise O., Donaldson H. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1395–1399.
9. Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sánchez E. et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75: 1681–1684.
10. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct; 72 (10): 2097–2111.
11. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1622–1629.
12. Zhu N, Aylin P, Rawson T. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 16; S 1198–743X(21)00082–3.
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллофарингит», 2016 год. *Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii 'Ostryy tonzillofaringit'*, 2016.

14. Kasenomm P, Piirsoo A, Kull M, Kull M, Mikelsaar M. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2005. 5: 7.
15. Skoulakis C, Tigroglou E, Gkarelis K, Klapa D, Damani A et al. Level of *Streptococcus pyogenes* in patients with recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Scand. J. Infect Dis*. 2008. 40: 899–903.
16. Franks TJ, Chong PY, Chui P, Galvin JR, Lourens RM. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol*. 2003. 34: 743–748. DOI: 10.1016/S0046-8177(03)00367-8.
17. Tse G-K, To K-F, Chan P-S, Lo AWI, Ng K-C. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004. 57: 260–265. DOI: 10.1136/jcp.2003.013276.
18. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. Vaillancourt M, Jorth P. *mBio*. 2020 Aug 7; 11 (4): e01806–20. DOI: 10.1128/mBio.01806–20. PMID: 32769090.
19. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.
20. Casey J.R., Pichichero M.E. The evidence base for cephalosporin superiority over penicillin in streptococcal pharyngitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57 (Suppl. 3): 39–45.
21. Shulman S., Bisno A., Clegg H. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical Infectious Diseases*. 2012.
22. Altamim S., Khalil A., Khalawi K. A. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: CD004872.
23. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N4, p. 866–882.
24. Дронов И.А., Геппе Н.А., Малявина У.С. Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите у детей. *Лечащий врач* № 1, 2014.
Dronov I.A., Geppe N.A., Malyavina U.S. Problemy vybora antibakterialnoy terapii pri streptokokkovom tonsillofaringite u detey. *Lechashchiy vrach* N1, 2014.
25. Геппе Н.А., Дронов И.А., Малявина У.С., Афонина Е.Ю. Применение цеффиксима для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей. *Педиатрия*. 2010, № 6, с. 108–113.
Geppe N.A., Dronov I.A., Malyavina U.S., Afonina E. Yu. Primeneniye tsefiksima dlya empiricheskoy terapii vnebolnichnykh infektsiy dykhatelnykh putey u detey. *Pediatriya*. 2010. N6. P. 108–113.
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1205н от 20.12. 2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите».
27. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii N 1205n ot 20.12. 2012 'Ob utverzhdenii standartov pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri ostrom tonsillite'.

Статья поступила / Received 10.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры.
E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>;
eLIBRARY SPIN: SPIN-код: 8775-1299.

Ломайчиков Валерий Валерьевич, ассистент кафедры.
E-mail: lomaychikov@yandex.ru.

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

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

About authors

Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Lomaychikov Valery V. E-mail: lomaychikov@yandex.ru.

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

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Клинический случай в амбулаторной практике: острый тонзиллит на фоне COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-34-39>.

For citation: Orlova N.V., Lomaychikov V.V. Clinical case in outpatient practice: acute tonsillitis against background of COVID 19. *Medical alphabet*. 2021; (11): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-34-39>.



Онлайн
28-29 апреля 2021

**22-Й КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
И НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ (РОХМИНЭ)
14-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
"КЛИНИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЯ"
VII-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ ФМБА РОССИИ**

[HTTP://2021.ROHMINE.ORG](http://2021.ROHMINE.ORG)

Влияние витаминно-минеральных комплексов на состав грудного молока

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Е. В. Прокопенко², А. Н. Водолазская³

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

²ООО «МС Групп», Москва

³ООО «Эль-Клиник», Москва

РЕЗЮМЕ

Рациональное вскармливание является одним из важнейших условий, обеспечивающих адекватное созревание различных органов и тканей, оптимальные параметры физического, психомоторного, интеллектуального развития, устойчивость младенца к действию инфекций и других неблагоприятных внешних факторов. Идеальной пищей для младенца является грудное молоко матери, так как оно имеет родственную связь с тканями ребенка и является «золотым стандартом» оптимального питания. Характер вскармливания на первом году жизни в большой мере определяет состояние здоровья ребенка не только в младенчестве, но и в последующие годы его жизни. Недостаточное или неправильное питание матери во время беременности и лактации является следствием продуцирования молока с пониженным содержанием витаминов и эссенциальных пищевых веществ, что может являться одной из причин развития алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста, отрицательно сказаться на показателях роста, нервно-психического развития ребенка. Лучшим способом восполнения дефицита микронутриентов в рационе питания кормящих матерей является прием биологически активных добавок к пище в виде витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивный статус, полигиповитаминозы, микроэлементозы, микронутриентная недостаточность, витамины, минералы, лактация, кормящая женщина, грудное вскармливание, материнское молоко, ребенок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of vitamin and mineral complexes on the composition of breast milk

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, E. V. Prokopenko², A. N. Vodolazskaya³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²MS Group Co., Moscow, Russia

³El-Clinic Co., Moscow, Russia

SUMMARY

Rational feeding is one of the most important conditions that ensure adequate maturation of various organs and tissues, optimal parameters of physical, psychomotor, intellectual development, infant resistance to infections and other unfavorable external factors. The ideal food for an infant is mother's breast milk, because it has a relationship with the tissues of the child and is the 'gold standard' for optimal nutrition. The nature of feeding in the first year of life largely determines the state of health of the child, not only in infancy, but also in the subsequent years of his life. Insufficient or improper nutrition of the mother during pregnancy and lactation is a consequence of the production of milk with a low content of vitamins and essential nutrients, which may be one of the reasons for the development of alimentary-dependent conditions in young children, negatively affect growth indicators, nervous and mental development of a child. The best way to replenish the micronutrient deficiency in the diet of nursing mothers is to take biologically active food supplements in the form of vitamin and mineral complexes.

KEY WORDS: nutritional status, polyhypovitaminosis, microelementosis, micro-nutritional deficiency, vitamins, minerals, lactation, breastfeeding woman, breastfeeding, breast milk, child.

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

... во время минут любви у груди матери ребенок испытывает настоящее счастье. Это полная релаксация, это рассвет всех физиологических процессов, связанных с ростом и созреванием. Когда ребенок находится рядом с мамой, когда он накормлен ее молоком, вот здесь он интенсивнейшим образом растет и развивается.
«Здоровый наследник» (2007)

И. М. Воронцов (1935–2007), советский, российский педиатр, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ПП, заслуженный деятель науки РФ, действительный член Королевского общества врачей Великобритании, почетный академик Международной академии интегративной антропологии, главный педиатр Северо-Западного федерального округ России

Грудное вскармливание является одним из самых эффективных путей для обеспечения здоровья детей. По данным эпидемиологических исследований, если бы грудное вскармливание проводилось практически повсеместно, ежегодно можно было бы спасти жизни

примерно 820 тысяч детей [131]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), кормление исключительно грудным молоком должно применяться до конца 6-месячного возраста ребенка и затем продолжаться в течение последующих месяцев

с одновременным введением прикорма [23, 133]. Однако во всем мире лишь 40 % детей в возрасте до 6 месяцев находятся на грудном вскармливании.

Периоды внутриутробного развития и младенчества характеризуются интенсивным ростом и развитием органов и тканей ребенка, при этом потребность в пищевых веществах, как правило, выше, чем на других этапах жизни, а их дефицит может оказать выраженное негативное влияние на состояние здоровья ребенка в будущем. Запасы макро- и микронутриентов у кормящей женщины могут быть истощены в результате беременности и потери крови во время родов. В процессе лактации пищевые и биологически активные вещества поступают из организма матери в молоко. Для удовлетворения повышенной потребности в пищевых веществах необходимо рациональное сбалансированное питание с использованием различных групп продуктов и дополнительным приемом биологически активных добавок к пище – источников витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и минералов [3, 11, 13, 28, 29].

Положительный эффект грудного вскармливания на здоровье ребенка неоспорим. Исследования за последние десятилетия показали, что грудное вскармливание связано со снижением риска развития у ребенка инфекционных, аллергических, аутоиммунных заболеваний и ожирения [14, 16]. Грудное молоко является наиболее удобным, доступным и полноценным источником пищи для младенцев в первые месяцы жизни. Оно богато пищевыми и биологически активными веществами, необходимыми для роста и развития ребенка [17]. Жирные кислоты, витамины и минеральные вещества оказывают выраженное влияние на нервное развитие ребенка, метаболические процессы, развитие соединительной ткани и мышц, перенос кислорода и синтез ДНК. Активность иммунной и антиоксидантной систем также будет зависеть от адекватного поступления макро- и микронутриентов с грудным молоком [1, 21, 22, 56]. Недостаток пищевых веществ может привести к развитию таких заболеваний, как рахит, анемия и рецидивирующие инфекционные заболевания [27, 29].

В отличие от детских смесей, которые имеют стандартный и фиксированный состав, состав грудного молока варьируется в зависимости от многих факторов, важнейшим из которых является питание матери. Возраст женщины, образ жизни, гормональный статус, факторы окружающей среды, время лактации и т.д. также могут оказывать влияние на состав молока [29, 34]. Состав грудного молока меняется со временем, чтобы приспособиться к меняющимся потребностям ребенка [43, 46, 52].

Состав материнского молока зависит от питания матери в настоящее время, ее пищевого статуса, а также от изменения метаболизма нутриентов под действием гормонов, вырабатываемых в период лактации. Изменения в питании матери, которые изменяют состав грудного молока, могут иметь положительные, нейтральные или отрицательные последствия для ребенка [31, 35, 57, 60, 61].

Качественное и количественное влияние рациона питания матери и приема отдельных биологически активных добавок к пище на состав грудного молока изучалось в большом количестве исследований. Были получены раз-

нообразные и порой противоречивые результаты. В недавно опубликованном систематическом обзоре влияния рациона матери на состав грудного молока [53] было обнаружено, что связь некоторых элементов с питанием матери была сильнее, у других нутриентов менее сильная.

Однако при истощении резервов матери концентрация пищевых веществ в грудном молоке может снижаться, что может привести к негативным последствиям для здоровья ребенка и матери.

Организм матери всегда отдает приоритет потребностям ребенка, развивается феномен метаболической автономии, гарантирующий относительно адекватный состав молока даже при низких запасах нутриентов в организме матери. Концентрация углеводов, белков, жиров кальция и железа в молоке достаточно стабильна независимо от пищевого статуса матери. Вместе с тем содержание витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, йода и селена в грудном молоке напрямую зависит от количества и качества рациона питания матери. Такие различия в содержании разных нутриентов в молоке оставляют открытым вопрос, может ли использование биодобавок матерями повлиять на состав молока больше, чем рацион матери.

Исследование, проведенное на нигерийских матерях и их младенцах при рождении и в возрасте 6 месяцев, показало, что концентрации жирных кислот и витаминов, таких как витамины А, С и В₆, отражают соответствующее потребление этих питательных веществ в рационе матери [113]. Напротив, другие исследования показали, что содержание минералов в грудном молоке, как правило, считается более связанным с рационом питания матери [70, 85, 163, 164].

На популяционном уровне причиной сниженного содержания микронутриентов (витаминов А, Е, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, биотина, пантотеновой кислоты) в женском молоке могут быть тенденции к изменению рационов питания женщин в развитых странах (приверженность различным диетам, таким как палеодиета, вегетарианская, кетодиета) и образ их жизни (увлечение фаст-фудом и др.). Еще большее влияние на состав грудного молока оказывает индивидуальный характер питания.

Например, ранее считали, что риск дефицита витамина В₁₂ возможен только у строгих вегетарианцев, однако в последние годы было показано, что у ово- и лактовегетарианцев, а также лиц, потребляющих небольшое количество мяса, также возможен риск дефицита витамина В₁₂ [27, 40].

Изменения в рационе матери влияют в первую очередь на состав грудного молока, не оказывая выраженного влияния на его объем. В тех областях, где дефицит этих микроэлементов является обычным явлением, увеличение потребления матери с помощью улучшения питания или биодобавок в первую очередь улучшит качество грудного молока.

Влияние витаминов на состав грудного молока

Витамин А. После родов потребность организма матери в витамине А увеличивается. При этом у младенцев при рождении отмечается низкий уровень витамина и здоровье ребенка напрямую зависит от содержания витамина А в грудном молоке. В популяциях, где распространен дефи-

цит витамина А, в настоящее время рекомендуется, чтобы все матери как можно скорее после родов принимали дополнительно витамин А в высокой дозе (200 000 МЕ/сут). Исследования показали, что это способствует улучшению статуса витамина А в организме матери, в грудном молоке и у ребенка. С этой целью используются как натуральные источники витамина А (красное пальмовое масло обеспечивает 90 мг/сут β-каротина), так и биодобавки ретинола пальмитата (658,0–7,218 мкг/сут) или мультивитаминные комплексы, содержащие β-каротин (90 мг/сут). Благодаря им наблюдается повышение концентрации ретинола или β-каротина в молозиве (1–5 дней) или зрелом (более 14 дней) грудном молоке [47]. Концентрация витамина А в молоке увеличивалась пропорционально увеличению витамина А в рационе в диапазоне 50–7,205 мкг эквивалентов активности ретинола [124]. Влияние разных форм витамина А на его содержание в грудном молоке было изучено в 26 исследованиях, корреляция была обнаружена в подавляющем большинстве случаев [47, 90, 125]. Однако в нескольких работах достоверной связи между приемом витамина А с изменением его в составе грудного молока установить не удалось, что служит основанием для углубленного изучения метаболизма витамина А у кормящих матерей [47, 98].

Витамин D. В условиях недостаточной инсоляции и низкой концентрации витамина D в молоке матери необходим дополнительный его прием [38]. Продemonстрирована сильная положительная связь между приемом витамина D матерью во время исключительно грудного вскармливания и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ребенка [37]. В настоящее время величина физиологической потребности в витамине D у кормящих матерей установлена на значении 500 МЕ, что может быть недостаточным для адекватного переноса от матери к ребенку [68]. Для предотвращения развития дефицита витамина D и повышения содержания 25(OH)D в грудном молоке может потребоваться дополнительный прием 4000–6400 МЕ/сут витамина D [83]. Недавнее исследование не показало значительных изменений в уровнях 25(OH)D в грудном молоке, но показатели у женщин, получавших витамин D, значительно отличались от группы плацебо [88] как у матери, так и у ее ребенка [83].

Витамин K. В большинстве исследований матери, принимавшие витамин K, имели значительно более высокие концентрации витамина K (филлохинона) в молоке [38]. Коррекция витамина K необходима всем новорожденным, так как его эндогенная выработка кишечными бактериями начинается только через несколько дней после рождения.

Витамин E. Примерно 83 % общего содержания витамина E в грудном молоке составляет α-токоферол. Присутствуют также небольшие количества β-, γ- и δ-токоферолов [7]. Концентрация токоферолов высока в молозиве (8 мг/л) и снижается и стабилизируется до 2–3 мг/л в зрелом человеческом молоке. Обсервационное исследование,

проведенное в Греции, показало положительную корреляцию между содержанием витамина E в грудном молоке и потреблением матерью общего жира ($r = 0,24$; $P = 0,047$)

Дополнительный прием матерью α-токоферола повышает концентрацию витамина E в молозиве в молозиве и переходном молоке [35, 137], но не в зрелом молоке [100].

Концентрация антиоксидантных витаминов А и E ниже в зрелом молоке по сравнению с молозивом и снижается в течение лактации. Вместе с тем общий антиоксидантный статус зрелого молока выше, чем у молозива [1]. Концентрация непривитаминных каротиноидов (лютеин и ликопин) снижается по мере созревания молока, в то время как содержание провитаминов А (α- и β-криптоксантин) остается неизменным [73]. Динамика содержания каротиноидов и токоферола была проанализирована у 540 китайских женщин в течение лактации (до 240 дней) [87]. В этой популяции концентрации лютеина, зеаксантина и α-токоферола были повышены в первые 4 дня, снижались до 12-го дня после родов и далее оставались стабильными. Зеаксантин и γ-токоферол оставались стабильными в течение всего времени лактации. При добавлении лютеина в дозе 6 или 12 мг/сут наблюдались более высокие концентрации лютеина и зеаксантина в грудном молоке на 140 и 250 % соответственно по сравнению с плацебо [73]. Дополнительные доказательства получены в исследовании с участием корейских матерей, где более высокое потребление лютеина с пищей было связано с более высоким содержанием лютеина в грудном молоке [120]. В этом исследовании среднее потребление лютеина составляло 4,70 (от 0,64 до 17,05) мг/сут, в то время как средняя концентрация лютеина в грудном молоке составляла 3,50 (от 0,50 до 31,30) мкг/дл.

Витамин C. Концентрация витамина C в 8–10 раз выше в грудном молоке, чем в плазме крови матери. Российское обсервационное исследование показало положительную корреляцию между уровнем витамина C в грудном молоке и потреблением витамина C с пищей матери ($r = 0,84$; $P = 0,01$) [74]. Другое обсервационное исследование, проведенное в Финляндии, сообщило о значимой корреляции между содержанием витамина C в грудном молоке и потреблением витамина C с пищей матери в течение 1–2 месяцев после родов ($r = 0,39$; $P < 0,01$) и 4–5 месяцев после родов ($r = 0,46$; $P < 0,01$) [37]. Добавление витамина C приводит к значительному повышению уровня аскорбиновой кислоты в материнском молоке [20], однако в одном исследовании не было значительных изменений в материнском молоке после приема витамина C [17], что требует дальнейшего изучения.

Витамины группы B играют важную роль в клеточном метаболизме, включая синтез и регуляцию ДНК, метаболизм жирных кислот и аминокислот, а также глюконеогенез, либо в качестве кофакторов/коферментов, либо в качестве предшественников этих кофакторов. Прием биодобавок с витаминами группы B во время лактации быстро повышает их концентрацию в грудном молоке, что было подробно рассмотрено Allen *et al.* [3]. Концентрация тиамина

в молоке при потреблении матерью тиамин в дозе 2 мг/сут аналогична тем значениям, которые наблюдаются у хорошо питающихся матерей [33]. Насыщение грудного молока витамином B₆ (от 0,89 до 1,31 нмоль/л), по-видимому, происходит при потреблении 2,5 мг/сут витамина B₆ [26]. Прием витаминных комплексов, содержащих B₁, B₂, B₆ и B₁₂ [40, 69], был связан с повышением уровня этих витаминов в грудном молоке. Российское обсервационное исследование сообщило о достоверных корреляциях между содержанием тиамина в грудном молоке и рационе матери ($r = 0,75$; $P = 0,001$) и между содержанием рибофлавина в грудном молоке и рационе матери ($r = 0,74$; $P = 0,001$) [75].

Заметное снижение кобаламина в молоке наблюдается с 4-го месяца лактации, и это связано с сопутствующим снижением кобаламина плазмы и голотранскобаламина у младенцев, что указывает на нарушение кобаламинового статуса [47]. Уровень витамина B₁₂ часто бывает низким в молоке матерей, употребляющих вегетарианскую диету, что может привести к дефициту этого соединения у грудного ребенка.

У женщин с адекватным *фолиевым статусом* секреция фолиевой кислоты в грудном молоке достигает максимального порога и не зависит от фолатного статуса матери. Однако выраженный дефицит фолатов у матери будет негативно влиять на их концентрацию в молоке [22, 58].

Биотин. Концентрация биотина в молоке матери в сотни раз выше, чем в материнской плазме, что говорит о том, что он активно транспортируется из плазмы через альвеолярную клетку в молоко. Содержание биотина в молоке чрезвычайно изменчиво: от 0 до 27 мкг/л, в то время как концентрация в плазме у матери варьировала от 142 до 1090 нг/л [109]. Содержание биотина в молоке увеличивается с прогрессированием лактации от 2 до 6 месяцев, что напрямую связано с концентрацией биотина в плазме матери ($R = 0,21-0,44$), и заметно увеличивается примерно с 13 до 485 мкг/л при добавлении в рацион суточной дозы 3 мг биотина [109].

Пантотеновая кислота. Содержание пантотеновой кислоты в человеческом молоке составляет в среднем около 2,6 мкг/л и достоверно коррелирует ($R = 0,51$) с рационом питания матери [56]. Женщины, получавшие пантотеновую кислоту в биодобавках (более 1,0 мг/сут), имели значительно более высокие значения пантотеновой кислоты в грудном молоке (4,8 мкг/л), чем в молоке у женщин, не принимавших дополнительно витамин B₅ (2,6 мкг/л).

Холин. Добавление холина в дозе 750 мг/сут увеличивало концентрацию свободного холина, бетаина и фосфадилхолина в грудном молоке [36], в то время как более высокие дозы (930 мг/сут) приводили к существенно более высоким концентрациям фосфадилхолина и глицерофосфата (основной метаболита холина в грудном молоке), а также триметиламин N-оксида, который необходим для поддержания осмотического равновесия и поддержания концентрации глицина [106]. Также холин нужен для образования глутатиона, который ограниченно синтезируется в период раннего развития [51].

Влияние минеральных биодобавок на состав грудного молока

Концентрация минералов в материнском молоке примерно на треть ниже, чем в коровьем [105]. Это обстоятельство вместе с пониженным содержанием белка приводит к более низкой растворимой нагрузке, адекватной для незрелых почек новорожденного. Общее содержание минеральных веществ в молоке человека, как правило, постоянно и включает в себя минералы, такие как натрий, калий, хлорид, кальций, магний и фосфор, а также микроэлементы железо, фтор, цинк, медь, марганец, селен и йод [42]. Несколько исследований продемонстрировали высокую биодоступность минералов из грудного молока, в том числе за счет присутствующих в молоке факторов, улучшающих их всасывание, метаболизм и выведение [31].

Кальций. В период лактации наблюдаются физиологические изменения в метаболизме кальция и костной ткани, которые обеспечивают постоянство кальция в грудном молоке независимо от материнского обеспечения кальцием. Во время беременности усвоение кальция повышено, однако в послеродовом периоде оно возвращается к исходным значениям [21, 104]. При недостаточном содержании кальция в рационе питания матери, чтобы удовлетворить потребности новорожденного, должны поддерживать должные концентрации кальция в грудном молоке, иначе минерал будет вымываться из их костей. Этому способствует высокая концентрация пролактина и рефлекторные дуги, стимулируемые сосанием, которые подавляют секрецию эстрадиола, увеличивают количество остеокластов и способствуют резорбции костной ткани [79]. Исследования, проведенные в Новой Зеландии, не выявили связи между рационом питания и концентрацией кальция в грудном молоке в трех различных этнических группах [22]. Потребление кальция матерями варьировало от 736 до 1041 мг/сут, но не оказывало существенного влияния на содержание кальция в грудном молоке. Хотя кальций присутствует в небольших количествах в грудном молоке, он хорошо усваивается, и его концентрация достаточна у доношенных новорожденных при соотношении кальций/фосфор 2: 1,8. Однако у недоношенных детей концентрации кальция и фосфора слишком низки, чтобы удовлетворить требования минерализации костей [89].

Цинк. Его концентрация в грудном молоке резко снижается в течение первых 3–5 месяцев лактации, и даже увеличение объема молока в первые недели после родов не является достаточным для преодоления этого снижения [94]. Высокая биодоступность цинка в грудном молоке компенсирует его низкую концентрацию, при этом дефицит цинка встречается редко, что предотвращает энтеропатический акродермит у грудных детей [101]. Наблюдательное исследование, проведенное в Греции, показало, что на содержание цинка в грудном молоке значительное влияние оказывает потребление матерью риса (ОР: 3,85; 95 % ДИ: 1,20–12,30), но не фруктов (ОР: 2,87; 95 % ДИ: 0,99–8,34) (27). Наблюдательное исследование, проведенное в Испании, показало достоверную

корреляцию между потреблением цинка с пищей матери и содержанием цинка в переходном ($r = 0,35$; $P < 0,05$) и зрелом ($r = 0,45$; $P < 0,05$) грудном молоке [8]. Другое наблюдательное исследование из Финляндии сообщило о значимой корреляции между цинком грудного молока и общей калорийностью рациона матери ($r = 0,55$; $P < 0,01$) [46].

Данные о влиянии дополнительного приема цинка в форме БАД к пище во время лактации противоречивы. Два исследования показали, что добавление цинка кормящим женщинам положительно влияет на концентрацию цинка в грудном молоке [91, 95] и запасы цинка в организме матери [143]. Однако другое исследование показало, что уровень цинка в молоке значительно снизился у всех кормящих женщин, и не было значительной разницы в скорости снижения уровня цинка между женщинами, которые начали принимать биодобавки во время кормления грудью, и теми, кто их не принимал [46].

Железо. Дефицит этого микроэлемента является редким расстройством у грудных детей, так как даже при низком содержании железа его всасывание из человеческого молока в пять раз превышает всасывание из коровьего и облегчается наличием лактозы и витамина С, а также низким содержанием белка и фосфора в материнском молоке [13]. Наблюдательное исследование, проведенное в Финляндии, показало достоверную корреляцию между концентрацией железа в грудном молоке и общим потреблением энергии матерью ($r = 0,48$; $P < 0,01$) [90]. Однако большинство исследований показало, что добавление железа в питание матери существенно не меняло уровень железа в молоке [20]. Тем не менее наблюдательные исследования показывают снижение уровня железа в грудном молоке анемичных матерей [49] и добавление железа среди женщин с низким исходным уровнем железа увеличивало концентрацию железа в молоке [48]. Исследования среди здоровых кормящих женщин не смогли продемонстрировать связь между потреблением железа матерью и концентрацией железа в грудном молоке [31, 36]. Вместе с тем добавление железа увеличивало общее количество лигандов железа в грудном молоке, измеряемое по общей железосвязывающей способности, и увеличивало долю лактоферрина в общем секретируемом белке [58]. Уровни лактоферрина в грудном молоке были выше среди женщин, принимавших биодобавки с железом [10].

Селен. Итальянское обсервационное исследование показало положительную корреляцию между содержанием селена в грудном молоке и потреблением матерью яиц ($r = 0,20$; $P = 0,04$), но не овощей, фруктов, молока, молочных продуктов, мяса, рыбы, макарон или злаковых блюд [48]. В исследовании, проведенном в США, была обнаружена более высокая концентрация селена в грудном молоке у матерей-вегетарианок, чем у матерей с традиционным питанием ($22,2 \pm 0,8$ по сравнению с $16,8 \pm 1,3$ нг/мл; $P < 0,01$) [43]. Фермент глутатионпероксидаза содержит селен. Наблюдается положительная корреляция между активностью ферментов в молоке и плазме мате-

ри, а также с содержанием линолевой кислоты и селена в молоке. Присутствие фермента в молоке может защитить липиды молока от окислительного повреждения [44]. Предполагают, что жирнокислотный состав рациона матери может влиять на форму и количество выделяемого селена. В большинстве проведенных исследований было обнаружено, что дополнительный прием селена увеличивает концентрацию селена в грудном молоке [48]. Добавление селена как в дозе 20 мкг/сут (близко к количеству секретируемого в грудном молоке) [130], так и 200 мкг/сут [44] приводило к увеличению потребления селена младенцами.

Натрий. Его содержание в человеческом молоке снижается в течение лактации. Эта пониженная концентрация вместе с высоким содержанием калия, по-видимому, полезна для грудного ребенка, однако она не удовлетворяет потребности недоношенных новорожденных, которым требуется большое количество этого минерала [16].

Йод является уникальным микроэлементом, который молочная железа активно накапливает. Концентрация в человеческом молоке напрямую коррелирует с потреблением матерью йода. Прием йода в дозе 75–400 мкг/сут повышает концентрацию его в грудном молоке [9, 15]. В работе Mulrine было показано, что дозозависимое повышение концентрации йода в грудном молоке было в 1,3 и 1,7 раза выше у женщин, получавших 75 и 150 мкг йода в день, по сравнению с меньшими дозами йода [96]. Систематический обзор эпидемиологических и клинических данных показал, что ежедневный прием биодобавки с йодом эффективно повышал концентрацию йода в молоке [45]. Те же авторы также пришли к выводу, что концентрации йода около 150 мкг/л в молоке в течение первых 6 месяцев лактации достаточно для удовлетворения потребностей младенцев. Более низкие дозы (75 или 150 мкг/сут), принимаемые в составе обогащенных продуктов [46] или БАД к пище [63], могут быть недостаточными для обеспечения адекватного йодного статуса у женщин и их детей. Прием матерью однократной дозы 400 мкг йода в виде йодированного масла может быть более эффективной стратегией обеспечения ребенка необходимым количеством йода на срок не менее 6 месяцев, чем назначение йода непосредственно ребенку [90, 97].

ВМК. Сравнительные исследования показали, что дети с адекватной обеспеченностью витаминами получали грудное молоко с более высокой концентрацией витаминов по сравнению с материнским молоком, которым вскармливались младенцы с неадекватной обеспеченностью [3]. Показано, что секреция витаминов А, С, Е, В₁ и В₂ с молоком и его объем у женщин, принимавших витамины в период беременности и кормления грудью, выше, чем у женщин, не принимавших ВМК [75]. Было установлено, что качественный состав грудного молока и содержание в нем витаминов и минералов достаточны для покрытия физиологической потребности в них ребенка только в том случае, если женщина принимает витамины в течение всей беременности и во время кормления грудью [65, 76].

Омега-3 жирные кислоты. Полиненасыщенные жирные кислоты играют важную роль в развитии мозга ребенка. Омега-3 α -линоленовая кислота ускоряет рост и развитие ребенка, а докозагексаеновая кислота (ДГК) необходима для развития и функционирования мозга ребенка, сетчатки глаза и иммунной системы [19, 50, 67, 82]. Исследование, проведенное в Университете Канзаса, показало, что младенцы, матери которых при рождении имели более высокий уровень омега-3 жирных кислот и, в частности, ДГК, имели более длительную продолжительность концентрации внимания и с меньшей вероятностью отвлекались [100].

Греческое обсервационное исследование показало достоверную корреляцию между общим содержанием ПНЖК в грудном молоке и материнским потреблением ПНЖК ($r = 0,29$; $P < 0,05$) и общим содержанием ПНЖК в пище ($r = 0,25$, $P < 0,05$) [7]. Итальянское обсервационное исследование обнаружило положительную корреляцию между общим количеством ПНЖК в грудном молоке и потреблением матерью общего количества ПНЖК ($r = 0,65$; $P < 0,01$) [88]. Финское обсервационное исследование сообщило о корреляции между ПНЖК грудного молока и Индексом качества рациона питания в III триместре беременности ($r = 0,25$; $P = 0,012$) [28]. В том же исследовании доля ПНЖК грудного молока была выше среди женщин, потреблявших спреда на основе растительного масла, чем среди тех, кто потреблял другие жиры (15,1 по сравнению с 12,8%; $P < 0,001$) [64].

Наблюдательное исследование из Исландии показало положительную корреляцию между эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК) грудного молока и общим количеством ПНЖК матери ($r = 0,30$; $P = 0,008$) и общим количеством белка ($r = 0,36$; $P = 0,001$) (30). Наблюдательное исследование из Дании сообщило о более высокой доле ЭПК в грудном молоке матерей, потреблявших жирную рыбу, чем среди тех, кто не потреблял рыбу (0,24 по сравнению с 0,16%; $P < 0,010$) [64].

Недоношенные дети испытывают дефицит ДГК, потому что она откладывается в жировой клетчатке в III триместре беременности. Канадское исследование, представленное на ежегодном собрании педиатрических академических обществ 2010 года, показало, что прием добавок матерями недоношенных детей, которые сцеживали грудное молоко, увеличивал уровень ДГК в 12 раз по сравнению с теми, кто не получал биодобавки [54].

Заключение

Качественный и количественный состав грудного молока зависит как от рациона кормящей, так и нутритивного статуса женщины после беременности и родов. Женщины с истощенными резервами, не получающие достаточного количества пищевых веществ из натуральных продуктов питания, имеют более высокий риск развития гиповитаминозов и гипомикроэлементозов, что может негативно сказаться на развитии младенца и здоровье матери. Эту проблему можно предотвратить за счет составления сбалансированного рациона питания и дополнительного приема витаминно-минеральных комплексов. Возраст, исходная послеродовая масса тела, уровень физической

активности и индивидуальный метаболизм будут влиять на количество пищи, которое каждая женщина должна потреблять для достижения оптимального пищевого статуса и достаточного количества молока. Прием витаминно-минерального комплекса помогает оптимизировать рацион питания в условиях недостатка времени и сил в первые месяцы жизни младенца. Оптимизация микронутриентного статуса кормящей женщины и, следовательно, ее выделяемого молока является естественным и одновременно безопасным способом улучшения витаминной и минеральной обеспеченности детей, что максимально сохраняет преимущества грудного вскармливания.

Для женщин, чьи пищевые привычки приводят к очень низкому потреблению одной или нескольких групп пищевых продуктов (круп, хлеба, молочных продуктов и т.д.), необходимы индивидуальные консультации диетолога для разработки оптимального рациона питания и подбора соответствующего набора витаминов и минералов. Например, веганам можно посоветовать ежедневно принимать добавки витамина B_{12} и железа, а при отказе от молочных продуктов – добавки кальция и витамина D. Однако лучшим способом восполнения дефицита микронутриентов в рационе питания кормящих матерей является прием биологически активных добавок к пище в виде витаминно-минеральных комплексов [65, 75, 111, 112, 141].

Несмотря на то, не для всех микронутриентов показана четкая взаимосвязь между содержанием их в рационе питания и концентрацией в молоке, дефицит отдельных пищевых веществ в организме матери будет оказывать негативное влияние на состав молока. Дополнительный прием омега-3 жирных кислот, водорастворимых витаминов, йода, некоторых минералов будет способствовать повышению их концентрации в молоке матери. Необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов, регулирующих метаболизм микронутриентов в период лактации и их поступление в грудное молоко. Исследование эффективности и безопасности витаминно-минеральных комплексов, применяемых во время кормления грудью как матерью, так и ребенком, должно проводиться под строгим контролем. Педиатру важно понимать необходимость дополнительного применения витаминов и минералов кормящей женщиной. Поэтому союз педиатров России рекомендует прием ВМК.

Список литературы / References

1. Alberti-Fidanza A, Burini G, Perriello G. Total antioxidant capacity of colostrum, and transitional and mature human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 275–9.
2. Allen L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr*, 81 (2005), pp. 1206S–1212S
3. Allen LH. B Vitamins in Breast Milk: Relative Importance of Maternal Status and Intake, and Effects on Infant Status and Function. *Advances in Nutrition*, Volume 3, Issue 3, May 2012, Pages 362–369.
4. Amaral YN, Marano D, Silva LM, Guimaraes AC, Moreira ME. Are There Changes in the Fatty Acid Profile of Breast Milk with Supplementation of Omega-3 Sources? A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39 (3): 128–141.
5. Ansótegui J, Arena, Segura S, Ares. Déficit de yodo en España: ingesta circunstancialmente suficiente pero sin una estrategia explícita de salud pública que garantice su sostenibilidad. *An Pediatr (Barc)*. 72 (2010), pp. 297–301.
6. Antonakou A, Chiou A, Andrikopoulos NK, Bakoula C, Matalas AL. Breast milk tocopherol content during the first six months in exclusively breastfeeding Greek women. *Eur J Nutr* 2011; 50: 195–202.
7. Antonakou K, P. Skenderi, A. Chiou, C.A. Anastasiou, C. Bakoula, A.L. Matalas. Breast milk fat concentration and fatty acid pattern during the first six months in exclusively breastfeeding Greek women. *Eur J Nutr*, 52 (2013), pp. 963–973.
8. Ares Segura S, Arena Ansótegui J, Marta Díaz-Gómez N, en representación del Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. La importancia de la nutrición materna durante la lactancia, ¿necesitan las madres lactantes suplementos nutricionales? (Barc). 2016; 84: 347.
9. Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16: 949–51.

10. Berenhausen AC, Pinheiro do Prado AC, da Silva RC, Gioielli LA, Block JM. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int J Food Sci Nutr*. (2012) 63: 318–25.
11. Bernadeta, P.G.; Zalewski, B.M.; Polaczek, A.; Szajewska, H. Duration of Breastfeeding and Early Growth: A Systematic Review of Current Evidence. *Breastfeed. Med*. 2019, 14, 218–229.
12. Betlehem Terefe, Asaye Birhanu, Paulos Ngussie, Aster Tsegaye, Effect of Maternal Iron Deficiency Anemia on the Iron Store of Newborns in Ethiopia, *Anemia*, 10.1155/2015/808204, 2015, [1–6] (2015).
13. Bo LG, Lin Q, Ping O, Xian XR. Analysis on dietary survey and influencing factors of wet nurses during puerperal period. *Chinese J Matern Child Health*. 2015; 30 (18): 3029–31.
14. Boix-Amoros A, Collado MC, Van't Land B, Calvert A, Le Doare K, Garssen J, et al. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev*. 2019; 77 (8): 541–56.
15. Bouhouch RR, Bouhouch S, Cherkaoui M, Aboussad A, Stinca S, Haldemann M, et al. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (2014) 2: 197–209.
16. Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: a systematic literature review. *Br J Nutr*. (2016) 116: 1033–45.
17. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104 (3): 646–62.
18. Breymann C. Metabolic implications of iron in breast milk. *Handbook of dietary and nutritional aspects of human breast milk*. 10.3929/978-90-8686-764-6_19, [361–370], (2013).
19. Bruun, S.; Jacobsen, L.N.; Ze, X.; Husby, S.; Ueno, H.M.; Nojiri, K.; Kobayashi, S.; Kwon, J.; Liu, X.; Yan, S.; et al. Osteopontin levels in human milk vary across countries and within lactation period: Data from a multicenter study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018, 67, 250–256.
20. Buss IH, McGill F, Darlow BA, Winterbourn CC. Vitamin C is reduced in human milk after storage. *Acta Paediatr*. (2001) 90: 813–5.
21. Butte, N.; Lopez-Alarcon, M.; Garza, C. Nutrient Adequacy of Exclusive Breastfeeding for the Term Infant during the First Six Months of Life; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2002.
22. Butts CA, Hedderley DI, Herath TD, Paturi G, Glyn-Jones S, Wiens F, et al. Human milk composition and dietary intakes of breastfeeding women of different ethnicity from the Manawatu-Wanganui region of New Zealand. *Nutrients*. (2018) 10: 1231.
23. Bzikowska A., Czerwogrodzka-Szczyńska A., Wesolowska A., Weker H. Nutrition during breastfeeding – impact on human milk composition. *Pol Merkuri Lekarski* 2017 22: 43 [258]: 276–280.
24. Cao MH, An Q, Li Y, Yao DL. Analysis of the detection results of 4317 cases of breast milk composition in Weinan city. *Chinese J Child Health Care*. 2016; 24 (7): 739–41.
25. Carlson S.E. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 89 (2009), pp. 678S–684S.
26. Chang SJ, Kirksey Vitamin B6 status of breast-fed infants in relation to pyridoxine HCl supplementation of mothers. *Journal of Nutritional Science & Vitaminology*. 48 (1): 10–7, 2002.
27. Chapman D.J., Nommsen-Rivers L. Impact of maternal nutritional status on human milk quality and infant outcomes: an update on key nutrients. *Adv Nutr*. 3 (2012), pp. 351–352.
28. Choi YK, Kim JM, Lee JE, Cho MS, Kang BS, Choi H, et al. Association of maternal diet with zinc, copper, and iron concentrations in transitional human milk produced by Korean mothers. *Clin Nutr Res*. 2016; 5 (1): 15–25.
29. Choi, H.J.; Kang, S.K.; Chung, M.R. The relationship between exclusive breastfeeding and infant development: A 6- and 12-month follow-up study. *Early Hum. Dev*. 2018, 127, 42–47.
30. Cisse AS, Dossou N, Ndiaye M, Gueye AL, Diop el HI, Diahom B, et al. Stable isotope aided evaluation of community nutrition program: effect of food supplementation schemes on maternal and infant nutritional status. *Food Nutr Bull*. (2002) 23 (3 Suppl): 169–73.
31. Citrakumumari, Vonnay kalsum, Chaidir Masayhuri Majiding, Tenri Andi Ayu Rahman, Yessy Kurniati, Mineral Concentrations in Breast Milk across Infant Birth Weight, *Pakistan Journal of Nutrition*, 10.3923/pjn.2020.32.37, 19, 1, (32–37), (2019).
32. Clemente HA, Ramalho HM, Lima MS, Grilo EC, et al. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2015) 60: 533–7.
33. Comprehensive literature search and review of breast milk composition as preparatory work for the setting of dietary reference values for vitamins and minerals. EFSA Supporting Publications, 10.2903/sp.efsa.2014.EN-629, 11, 7, (2014).
34. Czoszowska-Lukacka M, Krolak-Olejnik B, Orczyk-Pawilowicz M. Breast milk macronutrient components in prolonged lactation. *Nutrients*. (2018) 10: 1893.
35. Daphna K Dror, Lindsay Y Allen, Overview of Nutrients in Human Milk, *Advances in Nutrition*, 10.1093/advances/nmy022, 9, suppl_1, (278S–294S), (2018).
36. Davenport C, Yan J, Taesuwan S, Shields K, West AA, Jiang X, Perry CA, Malysheva OV, Stabler SP, Allen RH, Caudill MA. Choline intakes exceeding recommendations during human lactation improve breast milk choline content by increasing PEMT pathway metabolites. *J Nutr Biochem*. 2015 Sep; 26 (9): 903–11.
37. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr*. (2012) 3: 353–61.
38. Dawodu A, Zalla L, Woo J.G., Herbers P.M., Davidson B.S., Heubi J.E., et al. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. *Matern Child Nutr*. 10 (2014), pp. 383–397.
39. de Figueiredo CS, Palhares DB, Melnikov P, Moura AJ, dos Santos SC. Zinc and copper concentrations in human preterm milk. *Biol Trace Elem Res*. (2010) 136: 1–7.
40. Deegan KL, Jones KM, Zuleta C, Ramirez-Zea M, Llibalile DL, Nexo E, et al. Breast milk vitamin B-12 concentrations in Guatemalan women are correlated with maternal but not infant vitamin B-12 status at 12 months postpartum. *J Nutr*. 2012; 142 (1): 112–6.
41. Deminice TMM, Ferraz IS, Monteiro JP, Jordao AA, Ambrosio L, Nogueira-de-Almeida CA. Vitamin A intake of Brazilian mothers and retinol concentrations in maternal blood, human milk, and the umbilical cord. *J Int Med Res*. (2018) 46: 1555–69.
42. Domellof M, Lommerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Hemel O. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr*. (2004) 79: 111–5.
43. Dominguez-Gonzalez M, Raquel, Pilar Bermejo-Barrera, Human milk. *Handbook of Mineral Elements in Food*, 10.1002/9781118654316, (725–747), (2015).
44. Dorea JG. Selenium and breast-feeding. *Br J Nutr*. 2002; 88: 443–61.
45. Dror DK, Allen LH. Iodine in human milk: a systematic review. *Adv Nutr*. (2018) 9: 347S–57S.
46. Dror DK, Allen LH. Overview of nutrients in human milk. *Adv Nutr*. (2018) 9: 278S–94S.
47. Duggan C, Srinivasan K, Thomas T, Samuel T, Rajendran R, Muthayya S, Finkelstein JL, Lukose A, Fawzi W, Allen LH, Bosch RJ, Kuperd AV. Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. *J Nutr*. 2014; 144 (5): 758–64.
48. Dylewski ML, Picciano MF. Milk selenium content is enhanced by modest selenium supplementation in extended lactation. *J Trace Elem Exp Med*. (2002) 15: 191–199.
49. El-Farrash RA, Ismail EA, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer*. (2012) 58: 233–8.
50. Fidler N, Salobir K, Stibilj V. Fatty acid composition of human milk in different regions of Slovenia. *Ann Nutr Metab*. (2000) 44: 187–93.
51. Fischer Leslie M, Kerry-Ann da Costa, Lester Kwok, Joseph Galanko, Steven H Zeisel Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation *Am J Clin Nutr*. (2010) 92: 336–46.
52. Garcia AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev Nutrition & Dietetics*. (2015) 2016; 74 (8): 490–516.
53. Gidrewicz Dominica A, Fenton Tanis R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk *BMC Pediatr*. (2014) 14: 216.
54. Granot E, Ishay-Gigi K, Malaach L, Flied-Rimon O. Is there a difference in breast milk fatty acid composition of mothers of preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. (2016) 29: 832–5.
55. Greibe E, Llibalile DL, Streyms S, Vestergaard P, Reinmark L, Mosekilde L, et al. Cobalamin and haptocorrin in human milk and cobalamin-related variables in mother and child: a 9-mo longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. (2013) 98: 389–95.
56. Hal V., N. Lowe, N. Crossland, C. Berti, I. Cetin, M. Hermoso, et al. Nutritional requirements during lactation. Towards European alignment reference values: the EURRECA network. *Matern Child Nutr*. 6 (2010), pp. 39–54.
57. Hellmuth C, Uhl O, Demmelmaier H, Grunewald M, Auricchio R, Castillejo G и др. The impact of human breast milk components on the infant metabolism. *PLoS ONE*. (2018) 13: e0197713.
58. Hermoso M., C. Vollhardt, K. Bergmann, B. Koletzko. Critical micronutrients in pregnancy, lactation, and infancy: considerations on vitamin D, folic acid, and iron, and priorities for future research. *Ann Nutr Metab*. 59 (2011), pp. 5–9.
59. Hollis BW; Wagner, C.L.; Howard, C.R.; et al. Maternal versus infant Vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015, 136, 625–634.
60. Huang LL, Xiong F, Yang F. Relationship between breast milk composition and weight growth velocity of infants fed with exclusive breast milk. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2016; 18 (10): 943–6.
61. Huynh DTT, Tran NT, Nguyen LT, Berde Y, Low YL. Impact of maternal nutritional supplementation in conjunction with a breastfeeding support program on breastfeeding performance, birth, and growth outcomes in a Vietnamese population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. (2018) 31: 1586–94.
62. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 734S–41S.
63. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the Working Group on Disorders Related to Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr*. 61 (2014), pp. 27–34.
64. Iranpour R, Kelishadi R, Babaie S, Khosravi-Darani K, Farajian S. Comparison of long chain polyunsaturated fatty acid content in human milk in preterm and term deliveries and its correlation with mothers' diet. *J Res Med Sci*. 2013; 18 (1): 1–5.
65. Jasti S, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Hartzema AG, Bentley ME. Pill count adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. *J Nutr*. 2005; 135: 1093–101.
66. Jensen C.L., Voigt R.G., Liorente A.M., Peters S.U., Prager T.C., Zou Y.L., et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. *J. Pediatr*. 157 (2010), pp. 900–905.
67. Jie L, Qi C, Sun J, Yu R, Wang X, Korma SA, et al. The impact of lactation and gestational age on the composition of branched-chain fatty acids in human breast milk. *Food Funct*. (2018) 9: 1747–54.
68. Kaneko, A.; Kaneita, Y.; Yokoyama, et al. Factors Associated with Exclusive Breast-feeding in Japan: For Activities to Support Child-rearing with Breast-feeding. *J. Epidemiol*. 2006, 16, 57–63.
69. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and micronutrients of human milk composition: are they related to maternal diet? A comprehensive systematic review. *Breastfeed Med*. 2017; 12 (9): 517–27.
70. Keisuke Nojiri, Shunjiro Kobayashi, Satoshi Higurashi, et al. Maternal Health and Nutrition Status, Human Milk Composition, and Growth and Development of Infants and Children: A Prospective Japanese Human Milk Study. *Protocol Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1869.
71. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D3 supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 ratio. *Bone*. (2018) 110: 321–5.
72. Kim H, Kang S, Jung BM, Yi H, Jung JA, Chang N. Breast milk fatty acid composition and fatty acid intake of lactating mothers in South Korea. *Br J Nutr*. 2017; 117 (4): 556–61.
73. Kim H, Yi H, Jung JA, Chang N. Association between lutein intake and lutein concentrations in human milk samples from lactating mothers in South Korea. *Eur J Nutr*. (2018) 57: 417–21.
74. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Evaluation of the vitamin status in nursing women by vitamin content in breast milk. *Bull Exp Biol Med* 2006; 141: 323–7.
75. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Scientifically grounded approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditional medicine*. – 2011; 5: 351–7.
76. Kodentsova V.M., Gmoshinskaya O.A. Vitamin profile of breast milk and its optimization. *Doctor*. 1–2015.
77. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, et al. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74 (2): 93–106.
78. Kovacs C.S. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 88 (2008), pp. 520S–528S.
79. Kreissl A, Zwiauer V, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, et al. Human milk analyser shows that the lactation period affects protein levels in preterm breastmilk. *Acta Paediatr*. 2016; 105 (6): 635–40.
80. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann Nutr Metab*. 59 (2011), pp. 32–37.
81. Lee MK, Binns C. Breastfeeding and the risk of infant illness in Asia: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 17(1): 186.
82. Lee S, Kim S, Park J, et al. Perfluoroalkyl substances (PFASs) in breast milk from Korea: time-course trends, influencing factors, infant exposure. *Sci Total Environ*. (2018) 612: 286–92.
83. Leotsinidis M, Alexopoulos A, Kostopoulou-Farri E. Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere* 2005; 61: 238–47.
84. Lima MS, Dimenstein R, Ribeiro KD. Vitamin E concentration in human milk and associated factors: a literature review. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 440–8.
85. Lind MV, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Breastfeeding, breast milk composition, and growth outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. (2018) 89: 63–77.
86. Lipkie TE, Morrow AL, Jouni ZE, McMahon RJ, Ferruzzi MG. Longitudinal survey of carotenoids in human milk from urban cohorts in China, Mexico, the USA. *PLoS ONE*. (2015) 10: e0127729.
87. Liu Y, Liu X, Wang L. The investigation of fatty acid composition of breast milk and its relationship with dietary fatty acid intake in 5 regions of China. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (24): e15855.
88. Lozano B, Castellote AI, Montes R, Lopez-Sabater MC. Vitamins, fatty acids, and antioxidant capacity stability during storage of freeze-dried human milk. *Int J Food Sci Nutr*. (2014) 65: 703–7.
89. Maru M, Birhanu T, Tessema DA. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper, compositions of human milk from populations with cereal and 'ensef' based diets. *Ethiop J Health Sci*. 2013; 23 (2): 90–7.
90. McCauley, M.; Broek, N.V.D.; Dou, L.; Othman, M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015, 10, CD008666.

ЭЛЕВИТ® 3 КОРМЛЕНИЕ¹



ПОЛНОЦЕННОЕ
РАЗВИТИЕ МАЛЫША
ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Омега-3 для развития
зрения, головного мозга
и иммунитета ребенка



1. Биологически активная добавка к пище «Элевит Кормление» товарного знака Элевит®. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001548.03.17 от 31.03.2017 г.

L.RU.MKT.CC.05.2020.3211

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, www.bayer.ru

БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Индивидуальный подход

к каждой женщине
и забота о рождении
здорового ребенка

Для женщин без сопутствующих заболеваний,
С НИЗКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПОВИТАМИНОЗОВ¹

ИМТ менее 30 кг/м² / гемоглобин ≥ 120 г/л
Возраст до 35 лет



ПЛАНИРОВАНИЕ И 1 ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Именно Элевит® 1²

содержит Метафолин® для 100 % усвоения
фолатов, железо и витамин D;



поддерживает нормальное течение
беременности и способствует
снижению риска ВПР³.



2–3 ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Именно Элевит® 2⁴

содержит 2 самые полезные омега-3
кислоты⁵: ЭПК и ДГК для строительства
всех тканей организма ребенка;



1 таблетка в день.

КОРМЛЕНИЕ

Именно Элевит® 3 Кормление⁶

это полноценная формула
с высокоочищенной
омега-3;



уникальные витамины
для улучшения качества
грудного молока⁷;



ПЛАНИРОВАНИЕ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Именно Элевит® Пронаталь⁸

обеспечивает усиленную витаминную
поддержку;



единственный ВМК с собственной
доказательной базой в отношении
профилактики ВПР и осложнений
беременности^{9,10};

в отличие от других ВМК содержит 800 мкг
фолиевой кислоты, оптимальную дозу
витамина D и 60 мг железа¹¹.



Элевит® Пронаталь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гиповитаминоз витамина A, гиперкальциемия, гиперкальциурия, период лечения ретиноидами, тяжелая форма почечной недостаточности, мочекаменная болезнь, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, аллергические реакции на арахис или сою. С осторожностью: заболевания печени и почек. Побочное действие: возможны аллергические реакции на компоненты препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. Особые указания: необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов A и D во избежание передозировки. Рег. номер: П N015935/01, инструкция по применению от 16.06.2020. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

¹ Баронов И.И. Индивидуальный подход к микроэlementной поддержке беременности // Акшерство и гинекология. 2020; № 6 (приложение): 14–16.

² Элевит® 1 Планирование и Первый Триместр: биологически активная добавка к пище. № RU.7.79.98.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017. Далее – «Элевит® 1».

³ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016.

⁴ Элевит® 2 Второй и Третий Триместр: биологически активная добавка к пище. № RU.7.79.99.11.003.E.003192.09.19 от 05.09.2019. Далее – «Элевит® 2».

⁵ По данным American Pregnancy Association, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>.

⁶ Элевит® 3 Кормление: биологически активная добавка к пище. № RU.7.79.99.11.003.E.001548.03.17 от 31.03.2017. Далее – «Элевит® 3 Кормление».

⁷ ООО «АйБайер» Соловьев, «Роэчннчнй ауднт ПС и БАД в РФ», по итогам декабря 2019 года торговое наименование «Элевит® 3 Кормление» является единственной биологически активной добавкой к пище, содержащей в своем составе комбинацию омега-3, витаминов A и D, среди безрецептурных лекарственных препаратов и биологически активных добавок группы O4A4 «Мультивитамин + минерал для беременных и кормящих» (классификация consumer healthcare).

⁸ Ceizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov–Dec; 2(6): 437–49.

⁹ Мозгова Е.В., Прокопенко В.М. с соавт. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса «Элевит® Пронаталь» для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности // РМЖ. 2011; 19(1): 34–39.

¹⁰ По данным ежеквартального розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), по состоянию на август 2020 года препарат «Элевит® Пронаталь» содержит дозировку фолиевой кислоты, превосходящую 400 мкг, в сочетании с железом и витамином D, при том что таким свойством не обладает 75 % рынка витаминов для беременных (ПТ и БАД).

L.RU.MKT.CC.12.2020.3549

«ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ» – ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

«ЭЛЕВИТ® 1»², «ЭЛЕВИТ® 2»⁴, «ЭЛЕВИТ® 3 КОРМЛЕНИЕ»⁶ – БАДы, не являются лекарственным средством

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.



реклама

91. McCarthy E. K., Kiely M. E., The neonatal period: A missed opportunity for the prevention of iron deficiency and its associated neurological consequences? *Nutrition Bulletin*, 10.1111/mbu.12407, 44, 4, (309–319), (2019).
92. Mello-Neto J., P. H. C. Rondo, M. Oshiiwa, M. A. Morgano, C. Z. Zacari, M. L. d. Santos, Iron Supplementation in Pregnancy and Breastfeeding and Iron, Copper and Zinc Status of Lactating Women From a Human Milk Bank. *Journal of Tropical Pediatrics*, 10.1093/tropej/fms055, 59, 2, (140–144), (2012).
93. Menjo, A.; Mizuno, K.; Murase, M.; Nishida, Y.; Taki, M.; Itabashi, K.; Shimono, T.; Namba, K. Bedside analysis of human milk for adjustable nutrition strategy. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2009, 98, 380–384.
94. Mohammad MA, Suneag AL, Haymond MW (Effect of dietary macronutrient composition under moderate hypocaloric intake on maternal adaptation during lactation.) *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009 June; 89 (6): 1821–7.
95. Moran V.H., A. L. Skinner, M. W. Medina, S. Patel, F. Dykes, O. W. Souverein, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in pregnant and lactating women: a systematic review with dose-response meta-analyses. *J Trace Elem Med Biol*, 26 (2012), pp. 74–79.
96. Mulrine HM, Skeaff SA, Ferguson EL, Gray AR, Valeix P. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women. *Am J Clin Nutr*. (2010) 92: 849–56.
97. Nazeri P., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z, Hedayati M, Delshad H, Azizi F. The effects of iodine fortified milk on the iodine status of lactating mothers and infants in an area with a successful salt iodization program: a randomized controlled trial. *Nutrients*. (2017) 9: 180.
98. Newton S, Cousens S, Owusu-Agyei S et al. Vitamin A supplementation does not affect infants' immune responses to polio and tetanus vaccines. *J Nutr*. 2005; 135: 2669–73.
99. Nikniaz L Jr, Mahdavi R, Arefhaeseni SR, Sowti Khabani M. Association between fat content of breast milk and maternal nutritional status and infants' weight in Tabriz, Iran. *Molays J Nutr*. (2009) 15: 37–44.
100. Nikniaz L, Mahdavi R, Ostadrahimi A, Nikniaz Z, Aliasgharzadeh S. Does maternal synbiotic supplementation affect conjugated linoleic acid level in breast milk? A randomized placebo-controlled clinical trial. *Breastfeed Med*. (2018) 13: 81–4.
101. Nishimura RY, Barbieri P, Castro GS, Jordao AA Jr, Perdon Gda S, Sartorelli DS. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition* 2014; 30: 685–9.
102. O'Brien CE, Krebs NF, Westcott JL, Dong F. Relationships among plasma zinc, plasma prolactin, milk transfer, and milk zinc in lactating women. *J Hum Lact*. (2007) 23: 179–83.
103. Olafsdottir AS, Thorsdottir I, Wagner KH, Elmadfa I. Polyunsaturated fatty acids in the diet and breast milk of lactating Icelandic women with traditional fish and cod liver oil consumption. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 270–6.
104. Olang B, Hajifaraji M, Atiya Ali M, Hellstrand S, Palesh M, Azadnyia E, Kamali Z, Strandvik B, Yngve A. Docosahexaenoic acid in breast milk reflects maternal fish intake in Iranian mothers. *Food Nutr Sci* 2012; 3: 441–6.
105. Olsson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev*. 2012 Jun; 25 (1): 40–67.
106. Oliveira JM, Allert R, East CE. Vitamin A supplementation for postpartum women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3: CD005944.
107. Omolara B, Sanni, Thane Chambers, Jia Hang Li, et al. A systematic review and meta-analysis of the correlation between maternal and neonatal iron status and haematologic indices. *Eclinical Medicine*, 10.1016/j.eclim.2020.100555, 27, (100555), (2020).
108. Ozarda Y, Cansev M, Ulus H. Breast milk choline contents are associated with inflammatory status of breastfeeding women. *J Hum Lact*. (2014) 30: 161–6.
109. Pawlak R.; Vos P.; Shahab-Ferdows, S.; Hampel, D.; Allen, L.H.; Perrin, M.T. Vitamin B-12 content in breast milk of vegan, vegetarian, and nonvegetarian lactating women in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 108, 525–531.
110. Penacoba C, Catala P. Associations between breastfeeding and mother-infant relationships: a systematic review. *Breastfeed Med*. 2019; 14 (9): 616–29.
111. Perry CA, West AA, Gayle A, Lucas LK, Yan J, Jiang X, et al. Pregnancy and lactation alter biomarkers of biotin metabolism in women consuming a controlled diet. *J Nutr*. (2014) 144: 1977–84.
112. Petry, N.; Olofin, I.; Boy, E.; Angel, M.D.; Rohner, F. The effect of low dose iron and zinc intake on child micronutrient status and development during the first 1000 days of life: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016, 8, 773.
113. Picciano M.F., M.K. McGuire. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. *Am J Clin Nutr*, 89 (2009), pp. 663S–667S.
114. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr* 2003; 133 (suppl): 1997S–2002S.
115. Quinn EA, Largado F, Power M, Kuzawa CW. Predictors of breast milk macronutrient composition in Filipino mothers. *Am J Hum Biol* 2012; 24: 533–40.
116. Ramsay DT, Hartmann PE. Milk removal from the breast. *Breastfeed Rev*. (2005) 13: 5–7.
117. Rincón D., A. Foguet, M. Rojas, E. Segarra, E. Sacristán, R. Teixidor, A. Ortega. Tiempo de pinzamiento del cordón umbilical y complicaciones neonatales, un estudio prospectivo. *Anales de Pediatría*, 10.1016/j.anpedi.2013.10.051, 81, 3, (142–148), (2014).
118. Rist L, Mueller A, Barthel C, Snijders B, Jansen M, Simoes-Wüst AP, Huber M, Kummeling I, von Mandach U, Steinhart H, et al. Influence of organic diet on the amount of conjugated linoleic acids in breast milk of lactating women in The Netherlands. *Br J Nutr* 2007; 97: 735–43.
119. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr*. (2005) 94: 1176–81.
120. Samuel Tinu Mary, Qianling Zhou, et al. Nutritional and Non-nutritional Composition of Human Milk Is Modulated by Maternal, Infant, and Methodological Factors. *Frontiers in Nutrition*, 10.3389/fnut.2020.576133, 7, (2020).
121. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 95: 63–69, 2015.
122. Sherry CL, Oliver JS, Renzi LM, Marriage BJ. Lutein supplementation increases breast milk and plasma lutein concentrations in lactating women and infant plasma concentrations but does not affect other carotenoids. *J Nutr* 144 (8): 1256–1263, 2014.
123. Siddiqua Towfida J., Shaikh M. Ahmad, Khalid B. Ahsan, Mamunur Rashid, Anjan Roy, Syed M. Rahman et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr*. (2016) 55: 281–93.
124. Silvestre MD, Lagarda MJ, Farre R, Martinez-Costa C, Brines J, Molina A, et al. A study of factors that may influence the determination of copper, iron, and zinc in human milk during sampling and in sample individuals. *Biol Trace Elem Res*. (2000) 76: 217–27.
125. Sukhhojaiwaratkul D, Mahachoklerwatana P, Poomthavorn P, Panburana P, Chailurkit LO, Khlaifit P, et al. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy and lactation on iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone. *J Perinatol*. (2014)
126. Sun Y, Han YB, Jiang HY, He HY. Analysis of breast milk composition. *Mater Child Health Care China*. 2018; 33 (11): 2637–9.
127. Szlagaty-Sidorkiewicz A, Zagierski M, Jankowska A, Luczak G, Macur K, Baczek T, et al. Longitudinal study of vitamins A, E and lipid oxidative damage in human milk throughout lactation. *Early Hum Dev*. (2012) 88: 421–4.
128. Tawia S. Iron and exclusive breastfeeding. *Breastfeed Rev*, 20 (2012), pp. 35–47.
129. Thiele DK, Sentil JL, Anderson CM. Maternal vitamin D supplementation to meet the needs of the breastfed infant: a systematic review. *J Hum Lact*. (2013) 29: 163–70.
130. Tian HM, Wu XY, Lin YQ, Chen XY, Yu M, Tong L, et al. Dietary patterns affect maternal macronutrient intake levels and the fatty acid profile of breast milk in lactating Chinese mothers. *Nutrition*. 2019; 58: 83–8.
131. Turkfuyur M, Verhasselt V. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Curr Opin Infect Dis*. (2015) 28: 199–206.
132. Valent F, Horvat M, Mazej D, Stiblj J, Barbone F. Maternal diet and selenium concentration in human milk from an Italian population. *J Epidemiol*. 2011; 21 (4): 285–92.
133. Valentine C.J., Wagner C.L. Nutritional management of the breastfeeding dyad. *Pediatr Clin North Am*, 60 (2013), pp. 261–274.
134. Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.D.; Franca, G.V.A.; Horton, S.; Krasevec, J.; Murch, S.; Sankar, M.J.; Walker, N.; Rollins, N.C.; et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016, 387, 475–490.
135. Wang BZ, Sun YJ, Zhang H. Analysis of breast milk composition and its impactors. *Ningxia Med J*. 2016; 38 (8): 758–60.
136. WHO. Global Burden of Disease regions used for WHO/CHOICE analyses [cited 2015 Jul 22]. Available from: <http://www.who.int/choice/demography/regions/en/>
137. Wu YP, Guo CQ, Chu YJ, Liu XZ. Cohort study on the effect of breast milk composition on early growth and development velocity of infants fed with exclusive breastfeeding. *Mater Child Health Care China*. 2014; 29 (22): 3600–2.
138. Xiang M, Harbige L, Zetterström R. Long-chain polyunsaturated fatty acids in Chinese and Swedish mothers: diet, breast milk and infant growth. *Acta Paediatr*. (2005) 94: 1543–9.
139. Xue Y, Campos-Gimenez E, Redeuil KM, Leveques A, Actis-Goretti L, Vinyes-Pares G, et al. Concentrations of carotenoids and tocopherols in breast milk from urban Chinese mothers and their associations with maternal characteristics: a cross-sectional study. *Nutrients*. (2017) 9: 1229.
140. Yang T, Zhang L, Bao W, Rong S. Nutritional composition of breast milk in Chinese women: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. (2018) 27: 491–502.
141. Yang T, Zhang Y, Ning Y, You L, Ma D, Zheng Y, et al. Breast milk macronutrient composition and the associated factors in urban Chinese mothers. *Chin Med J*. 2014; 127 (9): 1721–5.
142. Yaya S, Wang R, Tang S, Ghose B. Intake of supplementary food during pregnancy and lactation and its association with child nutrition in Timor Leste. *PeerJ*. 2018; 6: e5935.
143. Zeisel S.H. Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet. *Am J Clin Nutr*, 89 (2009), pp. 685S–687S.
144. Zeisel SH. Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (suppl): 685S–7S.
145. Zhao A, Ning YB, Zhang YM, Yang XG, et al. Mineral compositions in breast milk of healthy Chinese lactating women in urban areas and its associated factors. *Chin Med J*. (2014) 127: 2643–8.

Статья поступила / Received 19.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 26.03.2021

Принята в печать / Accepted 29.03.2021

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф. зав. кафедрой¹, E-mail: orlova-sv@rudn.ru, ORCID 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры², E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru, ORCID 0000-0003-3220-0333

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента², E-mail: elvprokopenko@gmail.com

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач – диетолог-эндокринолог медицинского центра³, E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

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

²ООО «МС Групп», Москва

³ООО «Заль-Клиник», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: orlova-sv@rudn.ru.

Для цитирования: Орлова С. В., Никитина Е. А., Прокопенко Е. В., Водолазская А. Н. Влияние витаминно-минеральных комплексов на состав грудного молока. Медицинский алфавит. 2021; (11): 46–49 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-40-49>.

About authors

Orlova Svetlana V.¹ E-mail: orlova-sv@rudn.ru, ORCID 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A.¹ E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru, ORCID 0000-0003-3220-0333

Prokopenko Elena V.² E-mail: elvprokopenko@gmail.com

Vodolazkaya Angelina N.³ E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²MS Group Co., Moscow, Russia

³El-Clinic Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: orlova-sv@rudn.ru.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Prokopenko E.V., Vodolazkaya A.N. Influence of vitamin and mineral complexes on the composition of breast milk. *Medical alphabet*. 2021; (11): 46–49 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-40-49>.

Программа «Активное долголетие» как важный элемент реабилитации пожилых пациентов в первичном звене здравоохранения

Я. Г. Спирыкина¹, Н. В. Орлова¹, Р. Х. Багаутдинов², Т. И. Бонкало³

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

²КУ «Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы»

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

РЕЗЮМЕ

Прогрессивное увеличение доли пожилых пациентов в популяции многих стран актуализируют вопросы сохранения физического, психического здоровья, трудоспособности и качества жизни людей пенсионного возраста. В рамках превентивной гериатрической реабилитации в течение последних 3 лет во многих городах России работает программа «Активное долголетие», одним из аспектов которой является вовлечение пожилых пациентов в активную жизнь, в том числе увеличение физической активности. В данное исследование были включены 744 пациента, посещавшие очные занятия физических тренировок. По результатам анкетирования 41 % пенсионеров отметили увеличение ежедневной физической активности на фоне занятий, 94 % сообщили об улучшении самочувствия и настроения, достоверно снизился уровень общего холестерина крови. Практически все пациенты, как с клиническими и субклиническими проявлениями тревоги и депрессии, так и без них, отмечают хорошее и очень хорошее настроение сразу после физической нагрузки. Увеличение физической активности пожилых пациентов позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность, а также является действенным методом немедикаментозного лечения тревожно-депрессивных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: физическая активность, реабилитация пожилых, «Московское долголетие», тревожно-депрессивные расстройства, самочувствие, активность, настроение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Active Longevity program as important element of rehabilitation of elderly patients in primary health care

Ya. G. Spiryakina¹, N. V. Orlova¹, R. Kh. Bagautdinov², T. I. Bonkalo³

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Directorate for the Coordination of the Activities of Medical Organizations of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³Research Institute of Health Organization and Medical Management/Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

SUMMARY

Progressive increase in the proportion of elderly patients in the population of many countries actualizes the issues of preserving physical and mental health, working capacity and quality of life of retirees. As a part of preventive geriatric rehabilitation, 'the Active Longevity' program has been operating in many cities of Russia over the past three years, one of the aspects of the program is the involvement of elderly patients in active life, including an increase in physical activity. This study included 744 patients who attended face-to-face physical training sessions. According to the results of the survey, 41 % of pensioners noted an increase of daily physical activity, 94 % reported an improvement in health and mood, the level of total blood cholesterol decreased. Almost all patients, both with and without clinical and subclinical manifestations of anxiety and depression, reported a good and very good mood immediately after exercise. Increasing physical activity in elderly patients improves the quality of life and prolongs its duration, and is also an effective method of non-drug treatment of anxiety-depressive disorders.

KEY WORDS: physical activity, rehabilitation, elderly, Moscow Longevity, anxiety-depressive disorders, well-being, activity, mood.

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

Старение населения – глобальная проблема современности. С каждым годом темп увеличения среднего возраста жителей нашей планеты ускоряется, причем доля пожилого населения в развивающихся странах увеличивается быстрее, чем в развитых. Сегодня в мире проживает 1 миллиард людей старше 60 лет. По оценкам ВОЗ, в ближайшие 10 лет эта цифра увеличится на 34 %, а к 2050 году – более чем на 50 %, достигнув отметки 2,1 миллиарда. В большинстве стран в 2050 году каждый пятый (а в Европе даже каждый четвертый) житель будет старше 60 лет [1]. Такие изменения демографии диктуют необходимость особо бережного отношения к пожилым не только в связи с их большей социально-экономической, психологической, соматической уязвимостью, но и ввиду необходимости общества иметь больший процент трудоспособного здорового

населения. Безусловно, это проблема не только отдельно взятой области медицины или отдельной страны, поэтому многие государства объединяют усилия, обмениваясь опытом, разрабатывая общие концепции. В продолжение Глобальной стратегии по проблеме старения и здоровья ВОЗ объявила 2020–2030 годы Десятилетием здорового старения [2]. «Здоровое старение» – понятие значительно более широкое, чем старение здорового человека. Помимо вопросов, связанных с сохранением и восстановлением здоровья в пожилом возрасте, оно включает меры, обеспечивающие общее благополучие в пожилом возрасте. Для успешной реализации программы странам необходимо прилагать усилия в различных сферах, в первую очередь, конечно, в сфере здравоохранения, политики, экономики и социального развития.

Сохраняя здоровье, пожилые люди дольше остаются трудоспособными, включенными в жизнь общества в целом и семьи в частности, имеют больший ресурс для поддержания желаемого уровня своей жизни и вклада в экономику страны. Скорость технологического прогресса обуславливает необходимость постоянного обучения при желании оставаться на одной волне с современной жизнью. За последние 20–30 лет появилось большое количество новых профессий, о которых люди пожилого возраста практически не имеют представления, даже не предполагая, что их образование и опыт предыдущей работы могли бы позволить им с легкостью овладеть одной из новых профессий. Современную жизнь без компьютера и мобильного телефона уже трудно представить. Практически все услуги, основными потребителями которых являются люди старшего возраста, имеют цифровые площадки: специальные сайты в глобальной сети, страницы в социальных сетях, приложения для мобильных гаджетов. Умение без труда пользоваться компьютером и мобильными устройствами облегчает жизнь пожилого человека, делает ее интереснее, насыщеннее, полноценнее. В особой степени это проявилось в период самоизоляции 2020 года, когда для многих телефон, компьютер и доступ в интернет являлись связующим звеном с общественной жизнью.

Вопрос реабилитации пожилых пациентов должен подниматься задолго до появления соматической полиморбидности, полипрагмазии, социальных, психологических проблем старшего возраста. Превентивная гериатрическая реабилитация позволит продлить активное долголетие, то есть сохранить физическое, ментальное и психологическое здоровье и улучшить качество жизни пожилых пациентов [3].

Уже 3 года во многих регионах страны реализуется программа «Активное долголетие», объединяющая основные направления, рекомендованные ВОЗ, и направленная на повышение качества жизни пожилых людей, улучшение их здоровья, социализации и увеличение продолжительности жизни. В Москве с марта 2018 года работает программа «Московское долголетие», в которую включаются лица пожилого возраста, а также пенсионеры, досрочно вышедшие на пенсию. Участие в ней позволяет москвичам старшего возраста вести более активный образ жизни, расширять круг общения и интересов, приобретать новые навыки и даже осваивать новые профессии. Занятия ведутся по более чем 20 направлениям: это и участие в различных досуговых мероприятиях, и обучение, и физические тренировки. Из 3 миллионов московских пенсионеров уже более 10% вовлечены в программу. В связи с ситуацией, вызванной угрозой распространения новой коронавирусной инфекции, с весны 2020 года многие занятия были переведены в онлайн. Сегодня онлайн-формат насчитывает более 30 направлений занятий.

В рамках традиционной, а также превентивной гериатрической реабилитации пациентов с уже имеющимися хроническими неинфекционными заболеваниями вопрос физической реабилитации занимает особое место. По оценкам экспертов, не более 17% пенсионеров в России занимаются физическими тренировками или спортом [4].

Низкая физическая активность, провоцирующая развитие многих хронических неинфекционных заболеваний, признана одним из важнейших факторов риска смертности населения. При этом неоспорим тот факт, что физически активные пожилые люди имеют значительные преимущества перед физически неактивными [5]: это и более низкие показатели смертности от всех причин, в том числе от большинства неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета II типа, рака толстой кишки и молочной железы), и более высокие показатели функционального здоровья, лучшие когнитивные функции, меньший риск падений.

В рамках проекта «Московское долголетие» выделено специальное направление физической реабилитации «Тренировки долголетия», обеспечивающее занятия физкультурой при большинстве поликлиник города. Курс занятий длится 2,5 месяца, пройти его может любой участник программы два раза в год по направлению врача. «Тренировки долголетия» предполагают занятия общей физической подготовкой, гимнастикой, скандинавской ходьбой, фитнесом.

Нами были обследованы 744 пациента, посещавших очные занятия программы «Тренировки долголетия» в поликлиниках Юго-Восточного округа Москвы с 2019 по 2020 год. Средний возраст обследованных составил 66,6 года. Женщины составили 91% занимающихся физическими тренировками. Хотя бы одно хроническое неинфекционное заболевание имели 91% обследованных. Более 70% пациентов имели коморбидную патологию – заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, ожирение и ЦВБ.

Всем пациентам проведено анкетирование, включающее паспортную часть, длительность участия в программе, вопросы, касающиеся анамнеза и оценки качества жизни. Кроме того, пациенты заполняли опросник «Самочувствие, активность, настроение», госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), а также визуальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), а также визуальную шкалу самочувствия на момент опроса. Также проводилась оценка уровня физической активности до включения в программу и после, клинических и лабораторных показателей.

Результаты исследования показали, что 41% пенсионеров отметили увеличение ежедневной физической активности на фоне занятий, 94% сообщили об улучшении самочувствия и настроения.

Влияние физической активности на липидный спектр выразилось в снижении уровня общего холестерина под воздействием физических тренировок (табл. 1).

Согласно отметкам на визуальной шкале самочувствия 90% опрошенных отмечали уровень самочувствия $\geq 50\%$, 53% указывали уровень 70–100%.

149 пациентов из числа обследованных заполняли опросник HADS. В результате подсчета баллов выявлено наличие субклинической тревоги у 34 человек, клинически выраженной тревоги – у 16; субклинической депрессии у 34, клинически выраженной депрессии – у 10 пациентов. Полученные данные мы сравнили с результатами опроса в контрольной группе, которую составили 30 человек, со-

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

Показатель	До вступления в программу, М ± m	После начала программы, М ± m	Достоверность, р
Общий холестерин (n = 105), ммоль/л	5,92 ± 0,15	5,56 ± 0,13	< 0,05
ЛПНП (n = 48), ммоль/л	3,30 ± 0,08	3,33 ± 0,15	Н/д
ЛПОНП (n = 16), ммоль/л	0,79 ± 0,13	0,73 ± 0,09	Н/д
ЛПВП (n = 27), ммоль/л	1,54 ± 0,05	1,43 ± 0,05	Н/д
ТГ (n = 52), ммоль/л	1,85 ± 0,12	1,70 ± 0,13	Н/д
Глюкоза (n = 99), г/л	5,85 ± 0,06	6,01 ± 0,15	Н/д

Проявления тревоги и депрессии среди пациентов, посещающих и не посещающих занятия физкультурой

	Пациенты, посещающие занятия физкультурой, n = 149	Пациенты, не посещающие занятия физкультурой, n = 30	р
Субклиническая тревога, %	22,80 ± 3,40	30,00 ± 8,40	> 0,05
Клинически выраженная тревога, %	10,70 ± 2,50	3,30 ± 3,30	> 0,05
Субклиническая депрессия, %	22,80 ± 3,40	26,60 ± 8,07	> 0,05
Клинически выраженная депрессия, %	6,70 ± 2,05	13,30 ± 6,20	> 0,05

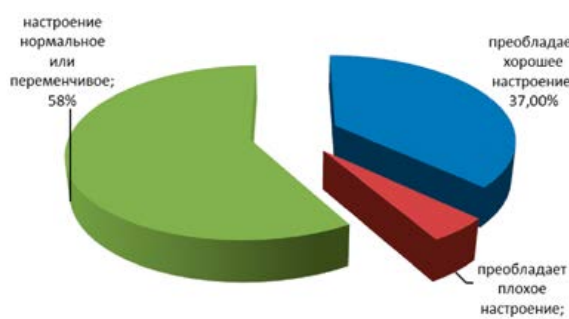


Рисунок 1. Распределение пациентов по суммарному показателю «самочувствие, активность, настроение» после физической нагрузки (n = 108).

поставимые по полу и возрасту, не занимающиеся физическими упражнениями (табл. 2). В данной группе 9 человек показали результаты, соответствующие субклиническому уровню тревоги, 1 человек – клинической тревоге, 8 человек – субклинической депрессии, 4 человека – клинически выраженной депрессии. Однако различия показателей в двух группах оказались недостоверными ($p > 0,05$).

108 пациентов наряду с опросником HADS заполняли опросник «Самочувствие, активность, настроение» сразу после занятия физкультурой. Подсчет результатов производился как по отдельным показателям, так и по интегрированному показателю «самочувствие, активность,



Рисунок 2. Распределение пациентов с тревогой и депрессией по суммарному показателю «самочувствие, активность, настроение» после физической нагрузки.

настроение». Результаты представлены на *рис. 1* и *3*. Мы также оценили самочувствие, активность и настроение пациентов внутри каждой из групп, характеризующих расстройства тревожно-депрессивного характера (*рис. 2, 4*).

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что в подавляющем большинстве случаев даже пациенты с тревогой и депрессией в субклиническом или клиническом их проявлении сразу после физической нагрузки, проведенной в группе под руководством инструктора, отмечают хорошее и даже очень хорошее настроение. Данное наблюдение подтверждает гипотезу о протективном и лечебном воздействии физической нагрузки на психоэмоциональное состояние пожилых пациентов.

Проблема депрессии в пожилом возрасте характеризуется не только весьма высокой ее распространенностью (от 6–9 % среди амбулаторных пациентов до 11–45 % среди пациентов стационаров), но и трудностями ее выявления в связи с маскированием проявлений депрессии под различную соматическую патологию, отсутствием обязательного и удобного скрининга [6, 7]. Кроме того, нередко даже видимые проявления старческой депрессии трактуются окружающими как изменения характера и поведения, связанные с возрастом, что значительно затрудняет диагностику и делает практически невозможным лечение. При этом лечение тревоги и депрессии является важным и обязательным условием сохранения и улучшения здоровья пожилых пациентов.

Физическая нагрузка – один из простых и вместе с тем действенных методов немедикаментозного лечения может, она должна применяться у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами как самостоятель-

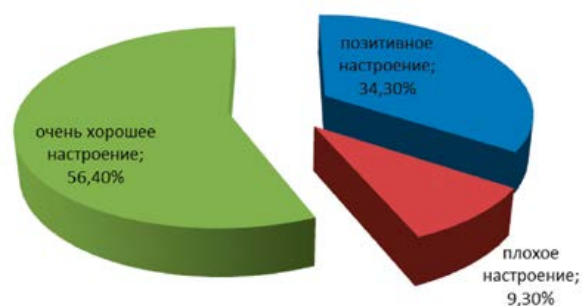


Рисунок 3. Распределение пациентов по показателю «настроение» после физической нагрузки (n = 108).

но, так и совместно с медикаментозной терапией, если необходимо [8]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что физическая нагрузка значительно улучшает настроение пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, причем данный эффект не зависит от интенсивности физической нагрузки и медикаментозного лечения депрессии [9, 10].

Превентивная реабилитация – это инвестиция в здоровую старость. Проекты, подобные «Московскому долголетию», являются крайне важными в современной действительности при быстром темпе общего старения населения. Результаты программы уже сегодня позволяют утверждать, что физическая активность является изменяемым параметром жизни пожилого человека. Увеличивая физическую активность лиц пенсионного возраста, можно влиять на различные аспекты жизни – физический, психический, социальный, улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность.

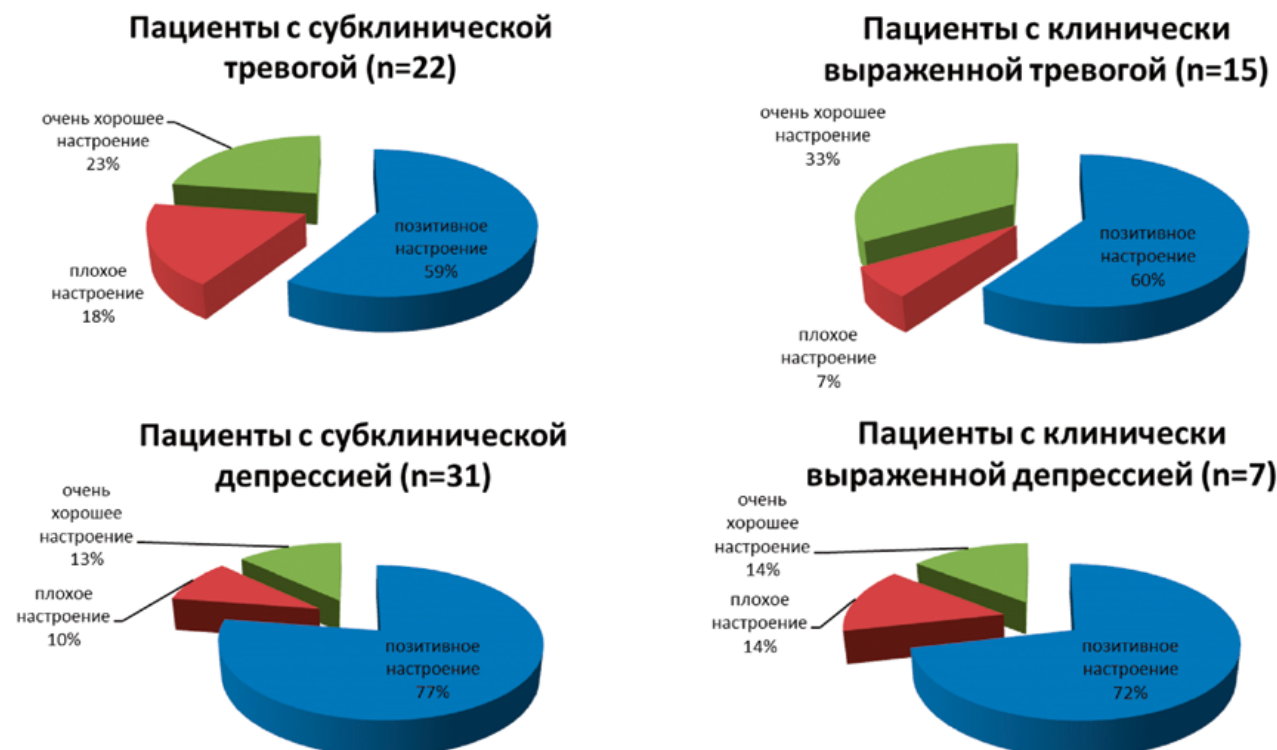


Рисунок 4. Распределение пациентов с тревогой и депрессией по показателю «настроение» после физической нагрузки.

Список литературы / References

1. World population ageing 2019. Highlights. New York City (NY): United Nations, Department of Economic and Social Affairs; 2019 (ST/ESA/SER.A/430) (<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>).
2. Stronger collaboration, better health. Global action plan for healthy lives and well-being for all: strengthening collaboration among multilateral organizations to accelerate country progress on the health-related Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications-detail/stronger-collaboration-better-health-global-action-plan-for-healthy-lives-and-well-being-for-all>).
3. Резник А. В., Шекатуров А. А., Шарова А. А. Превентивная гериатрическая реабилитация, основанная на доказательствах. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6.
Reznic A. V., Shchekaturov A. A., Sharova A. A. Preventivnaya geriatricheskaya reabilitatsiya, osnovannaya na dokazatel'stvakh. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017. № 6.
4. Хоркина Н. А., В. Филиппова. Физическая активность пожилых людей как объект управляющего воздействия государства. Вопросы государственного и муниципального управления. 2: 197–222.
Khorikina N. A., V. Filippova. Fizicheskaya aktivnost' pozhiilykh lyudey kak obyekt upravlyayushchego vozdeystviya gosudarstva. Voprosy gosudarstvennogo i munitsipalnogo upravleniya. 2: 197–222.
5. Всемирная организация здравоохранения. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. 2010 г. 60 стр.
Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Globalnyye rekomendatsii po fizicheskoy aktivnosti dlya zdorovia. 2010. 60 p.
6. Berardi D., Menchetti M., De Ronchi D. et al. Late-life depression in primary care: A nationwide Italian epidemiological survey. J. Am. Geriatr. Soc. 2002. Vol. 50. P. 77–83.
7. Schneider G., Kruse A., Nehen H. G. et al. The prevalence and differential diagnosis of subclinical depressive syndromes in inpatients 60 years or older. Psychother. Psychosom. 2000. Vol. 69. P. 251–260.
8. Murri M. B., Ekkekakis P., Menchetti M., Neviani F. et al. Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course. J. Affect Disord. 2018 Apr 1; 230: 65–70.
9. Meyer J. D., Koltyn K. F., Stegner A. J. et al. Influence of Exercise Intensity for Improving Depressed Mood in Depression: A Dose-Response Study. Behav Ther. 2016 Jul; 47 (4): 527–37.
10. Lane R. M. Restoration of positive mood states in major depression as a potential drug development target. J. Psychopharmacol. 2014 Jun; 28 (6): 527–35.

Статья поступила / Received 26.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 03.03.2021

Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Спирякина Яна Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: janezo@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>. eLibrary.ru SPIN: SPIN: 8775–1299

Багаутдинов Руслан Харисович, начальник отдела по работе с ЮБАО²

Бонкало Татьяна Ивановна, д.псих.н., начальник отдела³

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

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

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Автор для переписки: Спирякина Яна Геннадьевна. E-mail: janezo@yandex.ru

About authors

Spiryakina Yana G.¹ E-mail: janezo@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>

Orlova Natalia V.¹ E-mail: vrach315@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Bagautdinov Ruslan Kh.²

Bonkalo Tatiana I.³

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Directorate for the coordination of the activities of medical organizations of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³Research Institute of Health Organization and Medical Management Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Spiryakina Yana G. E-mail: janezo@yandex.ru

Для цитирования: Спирякина Я. Г., Орлова Н. В., Багаутдинов Р. Х., Бонкало Т. И. Программа «Активное долголетие» как важный элемент реабилитации пожилых пациентов в первичном звене здравоохранения. Медицинский алфавит. 2021; (11): 50–54 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-50-54>.

For citation: Spiryakina Ya. G., Orlova N. V., Bagautdinov R. Kh., Bonkalo T. I. Active Longevity program as important element of rehabilitation of elderly patients in primary health care. Medical alphabet. 2021; (11): 50–54 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-50-54>.



15-16
апреля
2021

I конгресс с международным участием

МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Москва, Новый Арбат, 36, здание Правительства Москвы

Уважаемые коллеги!

15-16 апреля 2021 года в Москве пройдет I конгресс с международным участием «Московская ревматология»

Руководитель проекта: Загребнева Алена Игоревна, главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая отделением ревматологии 2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Научный организатор: АНО «Высшая ревматология»

При поддержке: ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ

Научная программа посвящена наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит/ПсСпА, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты и др.

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровня, представители медицинской науки.

Выставочная экспозиция представит продукцию ведущих производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, изделий медицинского назначения, медицинских издательств.

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» и объединяет ведущих специалистов врачей-ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов, неврологов, кардиологов, хирургов, травматологов, гинекологов, пульмонологов.

Адрес и место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36, здание Правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Конгресс сопровождается онлайн трансляцией на сайте: www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1
Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27
www.imfd.ru

Координатор проекта: Иванова Евгения,
e-mail: ivanova@imfd.ru / тел. доб.: 121

Менеджер проекта: Мигунова Нина,
e-mail: nina@imfd.ru / тел. доб.: 122

Консультация врача-ревматолога: дебют системной красной волчанки

Т. Н. Гавва¹, А. А. Печерских¹, Д. Е. Гоголев¹, Л. В. Теплова², Ю. С. Шкляева², Я. Г. Спирыкина³

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – одно из самых сложных ревматологических заболеваний, притекающее с разнообразными клиническими формами и проявлениями. Дебюты и варианты течения СКВ могут существенно различаться, поэтому ее называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней». В 2019 году группой экспертов Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов разработаны последние критерии диагностики системной красной волчанки. Обязательным условием для установления диагноза является позитивность по антинуклеарному фактору в сочетании с семью клиническими критериями СКВ (конституциональные, гематологические, нейropsychиатрические, кожно-слизистые, полисерозиты, почечные) и тремя иммунологическими признаками (антифосфолипидные антитела, уровни комплемента и его фракций, СКВ-специфические аутоантитела). В статье приводится описание случая системной красной волчанки, диагностированной у пациентки, поступившей с стационар на направительным диагнозом «лихорадка неясного генеза». Диагноз системной красной волчанки установлен на основании восьми клинических критериев и двух иммунологических диагностических критериев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лихорадка, сыпь на коже, боли в суставах, пневмония, системная красная волчанка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Consultation with rheumatologist: debut of systemic lupus erythematosus

T. N. Gavva¹, A. A. Pecherskikh¹, D. E. Gogolev¹, L. V. Teplova², Yu. S. Shklyayeva², Ya. G. Spiryakina³

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most complex rheumatological diseases, occurring with a variety of clinical forms and manifestations. The debuts and variants of the course of SLE can vary significantly, so it is called 'chameleon disease' or 'the great imitator of diseases'. In 2019, a group of experts from the European Anti-Rheumatic League and the American College of Rheumatology developed the latest criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. A prerequisite for the diagnosis is a positive antinuclear factor in combination with the seven clinical criteria for SLE (constitutional, hematological, neuropsychiatric, skin-mucosal, polyserositis, renal) and the three immunological signs (antiphospholipid antibodies, levels of complement and its fractions, SLE-specific autoantibodies). The article describes a case of systemic lupus erythematosus, diagnosed in a patient who was admitted to the hospital with a directional diagnosis of 'fever of unknown origin'. The diagnosis of systemic lupus erythematosus was established on the basis of seven clinical criteria and two immunological diagnostic criteria.

KEY WORDS: fever, skin rash, joint pain, pneumonia, systemic lupus erythematosus.

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

Системная красная волчанка (СКВ) – одно из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний, которое в 8–15 раз чаще встречается у молодых женщин и в 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Распространенность СКВ варьируется от 25 до 250 случаев на 100 тысяч человек, при этом пик начала заболевания приходится на второе-третье десятилетие жизни. Характерной особенностью СКВ является многообразие клинических проявлений и полиорганность поражения. Дебюты и варианты течения СКВ могут существенно различаться, поэтому ее называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней» [1, 2, 3].

В 2019 году группой экспертов Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов разработаны последние критерии диагностики СКВ (EULAR/ACR 2019). Обязательным условием для установления диагноза является позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) в сочетании с семью клиническими критериями СКВ (конституциональные, гематологические,

нейropsychиатрические, кожно-слизистые, полисерозиты, почечные) и тремя иммунологическими признаками (антифосфолипидные антитела, уровни комплемента и его фракций, СКВ-специфические аутоантитела) [4, 5, 6]. Все признаки, кроме АНФ, имеют весовую значимость в баллах (табл. 1). Диагноз СКВ ставится при наличии АНФ и 10 и более баллов клинических и иммунологических проявлений.

В течении СКВ разделяют три варианта, которые были разработаны еще В. А. Насоновой в 1972 году и актуальны до сих пор [7].

Различают острое, подострое и хроническое течение заболевания. Для острого характерно быстрое развитие симптомов, резкое начало заболевания (пациенты могут указать дату начала болезни), через 3–6 месяцев раскрывается полисиндромная картина заболевания с поражением жизненно важных органов. Без своевременно начатого и активного лечения прогноз исхода неблагоприятный. Подострое течение – развитие полисиндромности в тече-

Таблица 1
Диагностические критерии СКВ EULAR/ACR 2019

Клинические домены и критерии	Весовая значимость в баллах
Конституциональные Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$	2
Гематологические • лейкопения • тромбоцитопения • аутоиммунный гемолиз	3 4 4
Нейропсихические нарушения • делирий • психозы • эпилептические приступы	2 3 5
Кожно-слизистые • алопеция • язвы в ротовой полости • подострая кожная волчанка • дискоидная кожная волчанка	2 2 4 6
Артриты или синовиты , характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 минут	6
Серозиты • плеврит • перикардит	5 6
Почечные проявления • протеинурия выше 0,5 г/сут • люпус-нефрит на биопсии – класс II или V • люпус-нефрит на биопсии – класс III или IV	4 8 10
Иммунологические домены и критерии	
Антитела к фосфолипидам Антитела к кардиолипину или антитела к $\beta 2$ -гликопротеиду или волчаночный антикоагулянт	2
Компонент комплемента Низкий уровень C3 или C4 Низкий уровень C3 + C4	3 4
Высокоспецифические антитела Антитела к двухспиральной ДНК Антитела к Smith-антигенам (aSm)	6

ние 2–3 лет, нередко исподволь развивается хроническая почечная недостаточность. Для хронического течения характерна длительная моносимптомность, пациенты длительно наблюдаются другими специалистами, течение болезни волнообразное с самопроизвольными ремиссиями и обострениями, заболевание может быть впервые выявлено при профилактических осмотрах [8]. Полисиндромная картина развивается на 5–10-м году болезни.

Наиболее широко используемым показателем активности СКВ является индекс SELENA-SLEDAI, который определяется в соответствии с выраженностью клинических симптомов и уровнем лабораторных показателей. Учитываются признаки СКВ у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней по 24 параметрам (16 клиническим и восьми лабораторным) с балльной оценкой каждого (1–8) [9]. SELENA-SLEDAI: 1–5 баллов оценивается как низкая активность СКВ, 6–10 баллов – средняя, 11–19 баллов – высокая, 20 и более – очень высокая активность [10, 11].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение больной, поступившей в ГКБ № 13 ДЗ Москвы с диагнозом «лихорадка неясного генеза, правосторонняя пневмония», замеченный впоследствии на диагноз «СКВ острого течения».

31 декабря 2020 года в приемное отделение терапевтического корпуса ГКБ № 13 бригадой скорой медицинской помощи из поликлиники доставлена женщина 29 лет. При поступлении у больной были жалобы на кашель с мокротой светлого цвета, слабость, гипертермию до $38,9^\circ\text{C}$. Анамнез собран со слов, медицинских документов с собой не было. Считает себя больной с весны 2020 года, когда в области ушных раковин, носа, лба появились коричневые пятна. С сентября 2020 года отметила появление отеков на стопах и нижней трети голеней, к терапевту не обращалась. Обследовалась у дерматолога и онколога с предварительным диагнозом «базалиома кожи лица». Проведена биопсия кожи ушной раковины, результаты неизвестны. С ноября присоединились слабость, боли в мелких и крупных суставах воспалительного ритма без четкой локализации, без припухания, боли в мышцах, субфебрильная, позже фебрильная температура тела, потливость, мелкие геморрагические высыпания на ладонных поверхностях.

В поликлинику впервые обратилась в начале декабря 2020 года. В лабораторных анализах (со слов, не представлены) ревматологические пробы были отрицательными, на рентгенограмме – правосторонняя пневмония. В соответствии с рекомендациями обследована на COVID-19: антитела к SARS-Cov-2, мазок ПЦР – отрицательные [12]. В течение 10 дней принимала антибактериальные препараты без эффекта, в связи с чем госпитализирована в ГКБ № 13 ДЗМ.

Анамнез жизни. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профессиональные вредности отрицает, работает в офисе. Перенесенные заболевания: детские инфекции, с 2015 года – железодефицитная анемия с минимальным уровнем гемоглобина 95 г/л. Гинекологический анамнез: *menstris* с 12 лет через 28 дней по 5 дней, регулярные до ноября 2019 года. Беременностей не было. В эпидемиологические очаги последние полгода не выезжала.

При осмотре. Рост 173 см, вес 55 кг. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Дискоидные образования с участком атрофии в центре на коже лица (в большей мере нос, лоб), на щеках, ушных раковинах (рис. 1). Волосы тонкие, редкие, обломанные вдоль линии лба (рис. 2). Яркая энантема слизистой ротовой полости (рис. 3). Яркие ладонные капилляриты (рис. 4). Пастозность стоп.

Увеличены подмышечные лимфатические узлы, при пальпации безболезненные. Суставы визуально без изменений, при пассивных движениях – легкая болезненность крупных суставов. При аускультации: дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Крепитации и шума трения плевры не выслушивается. ЧДД – 17 раз в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. АД 120/80 мм рт. ст. ЧСС 78 уд./мин. Язык чистый, влажный. Живот обычной формы, при пальпации безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень не выступает из под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.



Рисунок 1. Дискоидные образования с участком атрофии в центре на коже лица.



Рисунок 2. Волосы тонкие, редкие, обломанные вдоль линии лба.



Рисунок 3. Яркая энантема слизистой ротовой полости.

Результаты лабораторных обследований. Клинический анализ крови: гемоглобин – 96,0 г/л, эритроциты – $3,63 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $3,60 \times 10^9/л$, тромбоциты – $189,0 \times 10^9/л$, лимфоциты абс. – $0,30 \times 10^9/л$, моноциты абс. – $0,10 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0,0%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67,0 г/л, мочевины – 3,7 ммоль/л, креатинин – 38 мкмоль/л, глюкоза – 3,0 ммоль/л, билирубин общий – 16,3 мкмоль/л, АСТ – 362 Ед/л, АЛТ – 107 Ед/л, калий – 4,7 ммоль/л, натрий – 132 ммоль/л, хлор – 97 ммоль/л, железо – 8,4 мкмоль/л, С-реактивный белок – 3,2 мг/л.

Антитела к ВИЧ-1,–2 и антиген HIV1 p24, гепатит В (HBs-антиген), гепатит С (анти-HCV), антитела к *Treponema pallidum*, РМП с кардиолипновым антигеном не обнаружены.

Клинический анализ мочи: белок – 7,1 г/л, бактерии, эритроциты не обнаружены, лейкоциты – 18–20 в поле зрения, бактерии +.

На КТ органов грудной клетки данных за органические изменения органов грудной клетки не получено.

УЗИ органов брюшной полости: печень в размерах не увеличена, структура крупнозернистая, однородная, паренхима печени нормальной эхогенности, сосудистый рисунок подчеркнут. Печеночные вены – 3 мм в диаметре, воротная вена – 9 мм в диаметре. Желчный пузырь с изгибов в шейке, просвет однороден, камни не определяются, желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа: контуры ровные, четкие, толщина: головки – 18 мм, тела – 8 мм, хвоста – 19 мм, паренхима нормальной эхогенности, структура однородная, мелкозернистая. Селезенка не изменена. Почки ровные, четкие, правая – 133×56 мм, левая – 128×62 мм, толщина паренхимы с двух сторон – 18 мм, повышенной эхогенности. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена. Межпелельно в нижних отделах кишечника – полоски жидкости до 3–4 мм, скудное количество. Петли кишечника не расширены, пневматизированы, перистальтируют. В правой подвздошной области брыжеечный лимфатический узел до 23×8 мм, парааортально множественные мелкие лимфатические узлы до 11×4 , 5×3 , 7×2 , 3×4 мм.

На Эхо-КТ: клапаны интактны, регургитация I степени на митральном и клапане легочной артерии, II степени – на трикуспидальном клапане. Систолическое давление в легочной артерии 37 мм рт. ст. Локальная сократимость



Рисунок 4. Яркие ладонные капилляриты.

левого желудочка не изменена. Сепарация листков перикарда – 15 мм в области правого предсердия и правого желудочка.

ЭКГ: ЧСС – 120 в мин, положение ЭОС – нормальное.

Исключены хирургическая, онкологическая патология, инфекционные заболевания, продолжена симптоматическая и антибактериальная терапия (ампициллин + сульбактам 3,0+1,5 г/сут соответственно).

Через 2 дня отмечено ухудшение состояния: нарастающая отечность стоп, боли в мелких и крупных суставах, мышцах, был эпизод фебрильной температуры, отрицательная динамика в лабораторных показателях: общий белок – 53,20 г/л, альбумин – 16,90 г/л, глобулины – 36,30 г/л, мочевины – 11,80 ммоль/л, креатинин – 84 мкмоль/л, мочевая кислота – 409 мкмоль/л, глюкоза – 9,80 ммоль/л, билирубин общий – 83,00 мкмоль/л, прямой – 64,00 мкмоль/л, непрямой – 19,00 мкмоль/л, АСТ – 603 Ед/л, АЛТ – 106 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 555 Ед/л, щелочная фосфатаза – 472 Ед/л, КФК – 264 Ед/л, калий – 5,30 ммоль/л, натрий – 123 ммоль/л, холестерин общий – 7,55 ммоль/л, триглицериды – 4,64 ммоль/л, Хс-ЛПОНП – 2,13 ммоль/л, С-реактивный белок – 8,10 мг/л, гемоглобин – 102 г/л, лейкоциты – $8,60 \times 10^9/л$, тромбоциты – $105 \times 10^9/л$, лимфоциты абс. – $1,5 \times 10^9/л$, моноциты абс. – $0,4 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0,1%. Суточная протеинурия – 1,34 г. Обращает на себя внимание дислипидемия с выраженной гипертриглицеридемией и повышение СРБ, что встречается у женщин с метаболическими нарушениями [13, 14].

На ЭГДС: слизистая пищевода на всем протяжении покрыта крупинками белесоватого цвета. Во всех отделах желудка определяются острые эрозии размером до 0,4 см.

Осмотрена ревматологом. На основании поражения кожи и слизистых, аллопеции, суставного синдрома, перикардита, нефрита (нефротического синдрома), гематологических нарушений (анемия, лейко-, лимфопения) заподозрена СКВ. Антибиотики отменены, инициирована терапия глюкокортикоидами внутривенно капельно: Солу-Медрол суммарно 2500 мг, преднизолон 6 табл./сут, антикоагулянты (клексан 0,4 мл/сут), эналаприл 5 мг утром, назначены иммунологические дообследования.

Через 3 дня после назначения ГКС-терапии состояние оставалось тяжелым без положительной динамики, к вышеуказанным жалобам добавились слабость в ногах, одышка. В полученных результатах иммунологического обследования: выявлены положительные антиядерные антитела, антитела к двуспиральной ДНК 240 ед/мл.

Таким образом, у пациентки имелись восемь клинических критериев СКВ: 1) свежие (острые, активные) поражения кожи; 2) хронические кожные изменения; 3) алопеция (диффузное истончение и повышенная ломкость); 4) синовит ≥ 2 суставов, скованность примерно 30 мин; 5) перикардит; 6) протеинурия $\geq 0,5$ г/сут; 7) гемолитическая анемия; 8) лейкопения < 4 тыс. или лимфопения < 1 тыс.) и два иммунологических диагностических критерия СКВ (повышенный уровень АНФ и уровень антител к ДНК в два раза выше нормальных значений).

С диагнозом «системная красная волчанка острого по началу течения: поражение кожи и слизистых, аллопеция, артралгия, перикардит, нефрит (нефротический синдром), гематологические нарушения (анемия, лейко-, лимфопения), иммунологические нарушения АДНК, АНФ+)» больная была переведена в отделение ревматологии ГКБ № 15 ДЗ Москвы.

При поступлении в ГКБ № 15 состояние тяжелое, сознание заторможенное. Цвет кожных покровов желтушный; отеки нижних конечностей, пастозность туловища, дискоидные очаги на лице, волосистой части головы, ушных раковинах, единичные дискоидные очаги на нижних конечностях, туловище, язвы на слизистой ротовой полости, истеричность склер. ЧДД 24 раза в мин; ритм дыхания регулярный. Дыхание ослабленное больше слева в нижних отделах, хрипов нет, SpO_2 95%. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., ЧСС 90 в мин., пульс 60 уд./мин; ритм сердца ритмичный, тоны ясные. Размер живота не увеличен; форма распластанная; при пальпации мягкий; безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см, безболезненная, угол селезенки ниже края реберной дуги, плотный, безболезненный. Симптом поколачивания: отрицательный с двух сторон.

Результаты лабораторных обследований: в крови анемия (гемоглобин 98 г/л), билирубин общий – 156,3 мкмоль/л, билирубин прямой – 61,3 мкмоль/л, K^+ – 3,2 ммоль/л, Na^+ – 131 ммоль/л, АЛТ – 129,0 ЕД/л, АСТ – 639,4 ЕД/л, КФК – 368 ЕД/л, Щелочная фосфатаза – 490,0 ЕД/л, глюкоза – 7,5 ммоль/л, креатинин – 145,1 мкмоль/л. С-реактивный

белок – 8,51 мг/л. Коагулограмма: АЧТВ – 26,5 с, протромбиновое время – 13,3 с, фибриноген – 1,0 г/л, Д-димер – 5 804,0 нг/мл. Суточная протеинурия – 1,46 г/сут. Иммунологический анализ: исследование антител к ds ДНК (IgG) – выше 240 МЕ/мл (норма менее 20). Антиядерный фактор – 1:5120 (ниже 1:160) титр, крупногранулярный тип свечения. Ревматоидный фактор – 12,1 МЕ/мл. Антитела к кардиолипину IgG – 9,53 ед/мл (норма до 12). IgM – 4,10 ед/мл (менее 12) IgA Ед/мл (менее 2). Антитела к В2-гликопротеину IgG – 40,88 отн. ед./мл (норма менее 20). Уровень С3-компонента комплемента – 0,34 г/л (норма 0,83–1,93). АМА-M2 отрицат. (N отрицат.), SSA/Ro-52 отрицат., Jo 1 + (N отрицат.), aSm +, RNP/Sm ++ (N отрицат.) SS – A ++ (N отрицат.) SS – B отрицат., PM – Scl отрицат., PCNA отрицат., CENT – B отрицат., dsDNA + Histones + Nucleosomes ++. Антитела к тромбоцитам IgG менее 1:10 (норма до 1:10).

ДНК *Cytomegalovirus* – не обнаружено. Бактериологический анализ мочи: выделена *Klebsiella spp. pneumoniae*.

КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием: асцит. КТ-картина увеличения головки поджелудочной железы с наличием неоднородности ее структуры (следует дифференцировать между гипертрофией и объемным образованием). Компримирование базальных отделов левого легкого с вероятным развитием на этом фоне воспалительной инфильтрации.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Правая почка: размеры 12,0 × 6,3 см; толщина паренхимы – 2,1 см; кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, выраженность пирамид; контур ровный, четкий; положение типичное; подвижность сохранена; чашечно-лоханочная система не расширена; экзогенность паренхимы повышена; объемные образования не выявлены; конкременты не визуализируются. Вокруг почки лоцируется анэхогенный ободок толщиной до 0,2–0,4 см, над верхним полюсом почки зона скопления жидкости 1,0 × 0,6 см. Левая почка: размеры 12,0 × 5,5 см; толщина паренхимы 2,1 см; кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, выраженность пирамид; контур ровный, четкий; положение типичное; подвижность сохранена; чашечно-лоханочная система не расширена; экзогенность паренхимы средняя; объемные образования не выявлены; конкременты не визуализируются. Вокруг почки фрагментарно анэхогенный ободок до 0,3 см.

Область надпочечников не изменена. УЗ-признаки диффузных изменений несколько утолщенной паренхимы обеих почек, параренального двустороннего скопления жидкости в незначительном количестве, зоны жидкостного скопления над правой почкой.

Признаки гепатоспленомегалии, асцита. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное: эхо-признаки наличия свободной жидкости в малом тазу.

КТ органов грудной клетки: двусторонний гидроторакс, на фоне которого определяется компрессионный ателектаз S9,10 нижней доли правого и левого легкого. Участки пневмофиброза в S4,5 правого легкого, S6 левого легкого.

Ангиопульмонография. КТ-признаков ТЭЛА в главных, долевых и сегментарных ветвях легочных артерий не выявлено. КТ-картина пневмонии в нижней доле левого легкого. Медиастинальная и аксиллярная лимфаденопатия. Жидкость в левой плевральной полости, в полости перикарда.

Диагноз СКВ подтвержден. Учитывая высокую активность волчанки, поражение ЦНС, упорный полисерозит, поражение ЦНС, стойкую панцитопению, высокую иммунологическую активность, инициирована пульс-терапия ГКС – суммарно 4,0 г, внутрь 10 таблеток метипреда по 4 мг, внутривенное введение иммуноглобулина 100 мл, цитостатическая терапия Циклофосфаном (суммарно 1200 мг), антибактериальная, противогрибковая терапия, антикоагулянтная и симптоматическая терапия.

На фоне проводимого лечения отмечается снижение лабораторной активности воспаления, регресс кожных высыпаний, улучшение общего самочувствия, исчезла дезориентация, восстановились внимание и память.

Выписана в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение ревматолога, нефролога, невролога с рекомендациями по дальнейшему амбулаторному лечению с диагнозом: «системная красная волчанка, острое течение, активность очень высокая (SELENA-SLEDAI – 41 балл), поражение кожи и слизистых (дискоидные очаги, алопеция, капилляриты, энантема твердого неба), поражение суставов (артралгии), серозных оболочек (перикардит, плеврит, асцит), почек (нефрит с нефротическим синдромом), системы крови (анемия Кумбс+, лейкопения), гепатоспленомегалия, конституциональные нарушения (потеря веса, лихорадка), поражение нервной системы (нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, затуманенность сознания, нарушение восприятия), иммунологические нарушения (АТ к ДНК+ снижение С3, С4, АНФ+, Sm+, RNP/Sm+, SS/A+, Rib. P-protein+, nucl.+ Histones+).

Осложнение: медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Внутривенная полисегментарная пневмония в нижней доле левого легкого. Сопутствующее заболевание: гепатит неуточненного генеза, высокой степени активности. Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Синдром цитолиза. Синдром желтухи. Дисфункция яичников».

Список литературы / References

1. Клявина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология. 2011; 5 (4): 25–30.
Cranberry NG. Systemic lupus erythematosus: a variety of forms and variants of the course. Modern Rheumatology. 2011; 5 (4): 25–30.
2. Насонов Е.Л. Системная красная волчанка. Клинические рекомендации. Москва; 2010. С. 429–81.
Nasonov E.L. Systemic lupus erythematosus. Clinical guidelines. Moscow; 2010. P. 429–81.
3. Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия. Учебник. 2011. (2-е изд., перераб. и доп.).
Storozhakov G.I., Chukaeva I.I., Alexandrov A.A. Outpatient therapy. Textbook. 2011. (2nd ed., Revised and enlarged).
4. M. Aringer, K. Costenbader, D. Daikh и соавт.: 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Annals of Rheumatic Diseases, 2019; 78: 1151–1159.
5. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Полкова Т.В., Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология, 2020; 58 (1): 5–14.
Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Leela A.M., Mazurov V.I., Nasonov E.L. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. Scientific and Practical Rheumatology, 2020; 58 (1): 5–14.
6. Решетняк Т.М. Лекция РМАПО, курс повышения квалификации по ревматологии 11.2020. www.youtube.com/watch?v=4JgG_A4U14
Reshetnyak T.M. Lecture of RMAPO, refresher course in rheumatology 11.2020. www.youtube.com/watch?v=4JgG_A4U14
7. Рабочая классификация клинических вариантов течения СКВ (Насонова В.А., 1972–1986).
Working classification of clinical variants of the course of SLE (Nasonova V.A., 1972–1986).
8. Орлова Н.В., Чукаева И.И., Решетников И.С., Галь И.Г., Маховская Т.Г. Организационно-правовые аспекты деятельности центров здоровья. Медицинское право. 2011. № 1. С. 38–43.
Orlova N.V., Chukaeva I.I., Reshetnikov I.S., Gal I.G., Makhovskaya T.G. Organizational and legal aspects of the activities of health centers. Medical Law. 2011. No. 1. P. 38–43.
9. Aikaterini Thanou, Judith A James, Cristina Arians et al. Scoring systemic lupus erythematosus (SLE) disease activity with simple, rapid outcome measures. DOI: 10.1136/lupus-2019-000365. eCollection 2019.
10. Mosca M., Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 100–4.
11. Freire E.A.M., Souto L.M., Ciconelli R.M. Assessment measures in systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol 2011; 51: 70–80.
12. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. Москва, 2020.
Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. and others. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Study Guide. Moscow, 2020.
13. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. Системные гипертензии. 2011. Т. 8. № 1. С. 48–51.
Chukaeva I.I., Klepikova M.V., Orlova N.V. The severity of markers of inflammation in women with arterial hypertension and obesity on the background of lipid metabolism disorders. Systemic Hypertension. 2011. V. 8. No. 1. P. 48–51.
14. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. Лечебное дело. 2010. № 4. С. 50–56.
Chukaeva I.I., Orlova N.V., Khavka N.N. Study of inflammation factors in patients with metabolic syndrome. Medicine. 2010. No. 4. P. 50–56.

Статья поступила / Received 16.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 23.03.2021

Принята в печать / Accepted 30.03.2021

Сведения об авторах

Гавва Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-ревматолог¹
Печерских Андрей Александрович, зав. терапевтическим отделением¹
Гоголев Дмитрий Евгеньевич, врач-терапевт¹
Теплова Людмила Валерьевна, к.м.н., зав. ревматологическим отделением²
Шкляева Юлия Сергеевна, врач-ревматолог²
Спирякина Яна Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ПФЗ. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>.

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

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

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

Автор для переписки: Гавва Татьяна Николаевна; E-mail: gavtn@rambler.ru

About authors

Gavva Tatyana N.¹ Phd Med, rheumatologist
Pecherskikh Andrey A.¹ head of Therapeutic Dept
Gogolev Dmitry E., therapist¹
Teplova Lyudmila V.² PhD Med, head of Rheumatology Dept
Shklyayeva Yulia S.² rheumatologist
Spiryakina Yana G.³ associate prof., associate prof. at Dept of Faculty Therapy
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

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

Corresponding author: Gavva Tatiana N.; E-mail: gavtn@rambler.ru

Для цитирования: Гавва Т.Н., Печерских А.А., Гоголев Д.Е., Теплова Л.В., Шкляева Ю.С., Спирякина Я.Г. Консультация врача-ревматолога: дебют системной красной волчанки. Медицинский алфавит. 2021; (11): 55–59 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-55-59>.

For citation: Gavva T.N., Pecherskikh A.A., Gogolev D.E., Teplova L.V., Shklyayeva Yu. S., Spiryakina Ya. G. Consultation with rheumatologist: debut of systemic lupus erythematosus. Medical alphabet. 2021; (11): 55–59 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-55-59>.

Острый перикардит у пациента с перенесенным COVID-19: догоспитальный и госпитальный этапы наблюдения

В. П. Грибанов¹, А. С. Кириллов¹, И. А. Вавилов¹, Е. Д. Озерова¹, В. В. Ломайчиков^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В клиническом наблюдении анализируется редкий случай острого перикардита у больного с перенесенной инфекцией COVID-19. Описаны анамнез заболевания, клиническая картина болезни, динамика лабораторных и инструментальных показателей. Продемонстрирована сложность выявления возбудителя инфекционного процесса и трудность подбора этиотропной терапии. Учтены и применены на практике рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний перикарда 2015 года (ESC 2015). В статье представлен обзор клинических случаев перикардита у пациентов с COVID-19 по данным международных публикаций, результаты сопоставлены с приведенным авторами клиническим случаем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, осложнения, перикардит, тампонада сердца, обследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute pericarditis in patient with COVID-19: pre-hospital and in-hospital follow-up stages

V. P. Gribanov¹, A. S. Kirillov¹, I. A. Vavilov¹, E. D. Ozerova¹, V. V. Lomaichikov^{1,2}

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

A rare case of acute pericarditis in a patient with a previous COVID-19 infection is analyzed in a clinical follow-up. The anamnesis of the disease, the clinical picture of the disease, the dynamics of laboratory and instrumental indicators are described. The complexity of identifying the causative agent of the infectious process and the difficulty of selecting etiotropic therapy is demonstrated. The recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of pericardial diseases (ESC 2015) were taken into account and applied in practice. The article presents an overview of clinical cases of pericarditis in patients with COVID-19 according to international publications, the results are compared with the clinical case presented by the authors.

KEY WORDS: COVID-19, complications, pericarditis, cardiac tamponade, examination.

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

Перикардит – это воспаление перикарда, серозной оболочки, окружающей сердце. Воспаление сопровождается накоплением перикардального выпота, который при больших объемах может привести тампонаде и смерти. По данным итальянских ученых, в настоящее время частота острого перикардита оценивается в 27,7 случая в год на 100 тысяч человек [1]. Перикардит может быть вызван рядом различных заболеваний. Часто точная причина не может быть установлена. Врачи называют это идиопатическим перикардитом. Частой причиной перикардита являются вирусные, бактериальные, грибковые инфекции [2]. По данным статистики, 40–85 % случаев перикардита остаются неизвестной этиологии. Наиболее частой причиной перикардита являются вирусы. К вирусам, вызывающим перикардит, относятся вирус Коксаки, парвовирус B19, энтеровирус, цитомегаловирус, вирус герпеса человека, вирус Эпштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы ветряной оспы, краснухи, гепатиты В и С [3]. Причиной воспаления перикарда является не только прямая репликация в перикард. Вирусы вызывают воспаление перикарда через прямые цитотоксические эффекты или через иммунно-опосредованные механизмы [4, 5]. Вирусный перикардит может развиваться

как во время вирусного заболевания, так и через 1–3 недели после окончания респираторного синдрома.

Острый гнойный перикардит диагностируется в 3 % случаев от общего числа больных с перикардитами, этиология которых точно установлена [6]. Бактериальными возбудителями перикардита являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Coxiella burnetii* и *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Бактериальный перикардит обычно развивается как осложнение инфекции, локализованной в других органах, откуда возбудитель распространяется на перикард контактным путем либо гематогенно [1]. По данным, указанным в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 года (ESC 2015), наиболее частая патология, не связанная с травмами грудной клетки, хирургией и туберкулезом, при которой возникает острый гнойный перикардит, это эмпиема плевры (50 %) и пневмония (33 %) [1]. Согласно же российскому исследованию, включившему 100 случаев острого бактериального перикардита, источник инфекции был установлен у 86 больных. Из них 44 случая не были связаны с хирургией и травмами – у 10 (23 %) пациентов причиной перикардита была внутригрудная инфекция, 6 (14 %) случаев были связаны с болезнями миокарда и 27 (62 %) случаев – с сепсисом [7].

Согласно рекомендациям ESC 2015 диагноз острого перикардита устанавливается по наличию хотя бы двух из четырех критериев.

- 1) перикардитическая боль в груди (острая, ослабевающая в положении сидя с наклоном вперед) (более 80–90 % случаев);
- 2) шум трения перикарда (более 33 % случаев);
- 3) изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (распространенный подъем сегмента ST, либо депрессия сегмента PR) (более 60 % случаев);
- 4) выпот в полость перикарда (более 60 % случаев).

Дополнительные подтверждающие данные: повышение уровня маркеров воспаления (лейкоциты, С-реактивный белок [СРБ]; скорость оседания эритроцитов [СОЭ]; данные за воспаление перикарда, выявленные методами визуализации – эхокардиография, компьютерная томография [КТ], магнитно-резонансная томография [МРТ]) [1, 8].

Возбудитель может быть идентифицирован из перикардиальной жидкости бактериологическим или более чувствительным тестом (например, полимеразной цепной реакцией), а также из образцов биопсии перикарда. Перикардиальная жидкость может быть гнойной или серозно-кровянистой. Геморрагические перикардиальные выпоты менее часто связаны с вирусными инфекциями [9].

Клинический случай

Пациент Д. 40 лет. Госпитализирован в стационар с жалобами на боли в эпигастральной и межлопаточной областях, тошноту, рвоту, слабость, одышку при небольшой физической нагрузке. Считает себя больным в течение 3 недель, когда появился болевой синдром. Лечился амбулаторно – в связи с подозрением на дорсопатию принимал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В продолжение недели перед госпитализацией отмечались эпизоды лихорадки до 39 °С с ознобами, одышка при физической нагрузке. В последние 3 дня произошло значительное усиление одышки, появились боли в эпигастральной области и межлопаточном пространстве, тошнота, рвота съеденной пищей. Вредных привычек нет, хронических заболеваний нет.

Больной госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый панкреатит. После инструментального и лабораторного исследований острая хирургическая патология была исключена. По данным КТ органов грудной клетки выявлен значительный выпот в перикардиальную полость, в связи с чем пациент переведен в реанимационное отделение терапевтического профиля.

При осмотре: пациент нормостеник, индекс массы тела 25,25 кг/м². Температура тела 36,7 °С. Кожные покровы обычной физиологической окраски. Цианоз губ. Вены шеи не набухшие. Отеков нет. При аускультации легких – резкое ослабление дыхания в нижне-боковых отделах слева. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 27 в 1 мин. Сатурация 90 %. Левая

граница сердца перкуторно определяется по передней подмышечной линии, правая на 1 см отстоит от края грудины. Тоны сердца сильно приглушены. Частота сердечных сокращений 130 уд./мин. Артериальное давление 110/65 мм рт. ст. Парадоксального пульса нет. Живот мягкий и безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень и селезенка перкуторно не увеличены.

Учитывая наличие большого количества экссудата в полости перикарда с угрозой развития тампонады сердца, под контролем Эхо-КТ выполнены экстренная пункция и дренирование полости перикарда по методу Сельдингера из субкисфоидального доступа (точка Ларрея). Экссудат направлен на лабораторное исследование. В течение 3 дней из перикардиальной полости было эвакуировано 1900 мл экссудата. Состояние больного значительно улучшилось – исчезли боли, тошнота, одышка, произошло восстановление синусового ритма.

Лабораторные показатели: лейкоциты $16,2 \times 10^9$, СРБ 310,1 Ед, АСТ 54 Ед/л, АЛТ 123 Ед/л, креатинин 150 мкмоль/л; фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК МВ), тропонин Т и прокальцитонин (0,1 нг/мл) были в пределах референтных значений.

ЭКГ. Фибрилляция предсердий. SIQ III. Подъем сегмента ST II, III, aVF без реципрокных изменений (рис. 1).

Эхо-КТ. Камеры сердца и нижняя полая вена не расширены. Систолическая функция не нарушена, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса – 75 % по Тейхольц. Диастолическое коллабирование верхне-латерального края правого предсердия и стенки правого желудочка. Наибольшее количество экссудата отмечалось за левыми камерами сердца (максимально до 50 мм) с уменьшением их размеров и ухудшением диастолического наполнения (конечный систолический размер левого желудочка – 15 мм, конечный диастолический размер левого желудочка – 30 мм).

По данным КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 2), картина двусторонней интерстициальной пневмонии (высокая вероятность вирусной этиологии, КТ-2), малого левостороннего гидроторакса, лимфаденопатии пульмональных групп, выпот в перикарде с прослойкой до 50 мм.

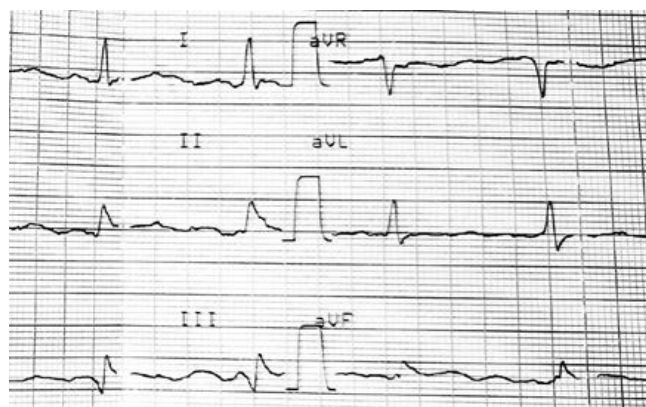


Рисунок 1. ЭКГ пациента в первый день пребывания в стационаре.



Рисунок 2. Компьютерная томография ОГК первый день пребывания в стационаре.

Анализ выпота. Характер серозный. Цвет красновато-желтый. Проба Ривальта положительная, белок 60 г/л. При микроскопическом исследовании большое

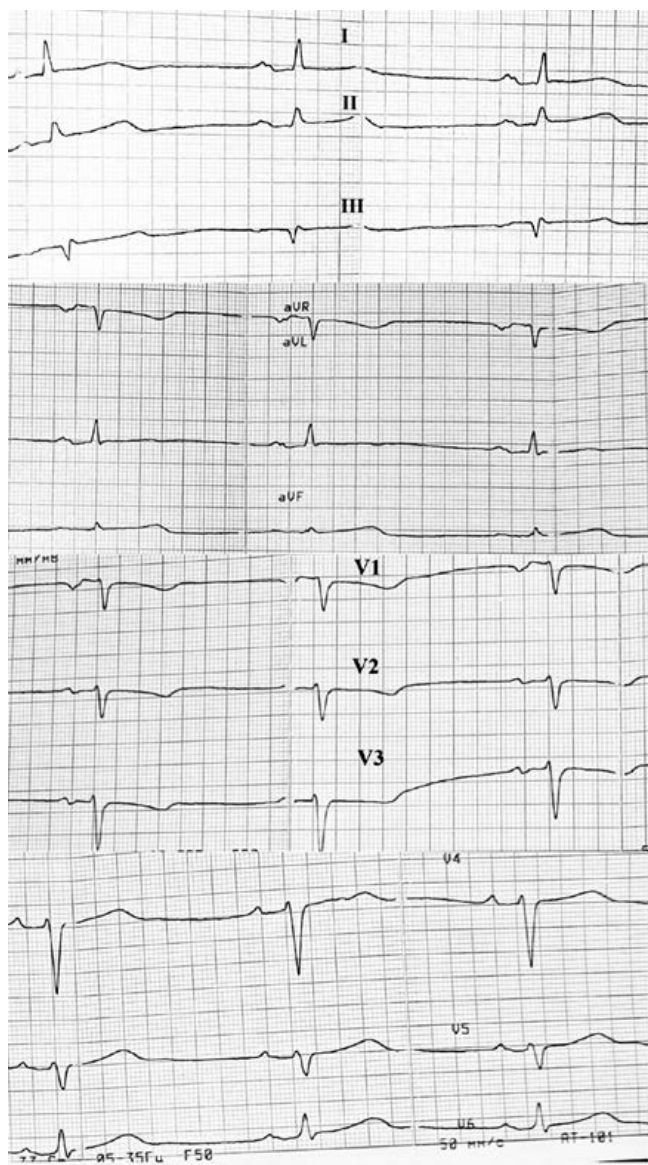


Рисунок 3. ЭКГ пациента на девятые сутки.

количество эритроцитов, лейкоцитов, макрофагов. Кислотоустойчивые бактерии не выявлены. При цитологическом анализе обнаружено много лейкоцитов. Опухолевых клеток нет.

При микробиологическом исследовании в перикардальной жидкости, бронхиальном лаваже, крови и моче бактериальный рост не выявлен.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекцию, полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на туберкулез, токсоплазмоз, вирусы герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, COVID-19 – отрицательные. Антинуклеарные антитела не выявлены. ИФА анти-SARS-CoV-2 IgM = 13,54 (< 2), анти-SARS-CoV-2 IgG = 211,01 (< 10).

Больному установлен диагноз «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя интерстициальная пневмония. КТ – 2. ДН I–II степени. Экссудативный плеврит. Острый экссудативный перикардит. Тампонада сердца 27.07.2020. Пункция перикарда 27.07.2020. Персистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. Интоксикационный синдром».

До получения результатов бактериологического обследования пациенту назначена эмпирическая внутривенная антибактериальная терапия цефтаролином (цефалоспорин V поколения), а также антикоагулянтная (эноксапарин натрия) и дезинтоксикационная терапия. Несмотря на лечение, с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре у пациента сохранялись эпизоды повышения температуры тела до 39 °С, высокий уровень СРБ, нарастание лейкоцитоза, отсутствие динамики в течение пневмонии, по данным КТ, появление двухстороннего плеврального выпота. На 4-й день антибактериальная терапия цефтаролином была заменена на комбинацию меропенема и ванкомицина. Учитывая невозможность окончательного установления этиологии перикардита, к лечению были добавлены НПВС (диклофенак) и небольшие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) (метилпреднизолон). Нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды, по результатам исследований, эффективны в терапии перикардитов [10]. Сопутствующая терапия: бета-блокаторы, антикоагулянты, вазодилататоры, гепатопротекторы.

В результате указанной терапии произошли нормализация температуры тела (на 8-й день), снижение уровня лейкоцитов и СРБ. Повышение уровня трансаминаз (АСТ и АЛТ) и транзиторная гиперазотемия в начале заболевания были вызваны, вероятнее всего, полиорганной дисфункцией на фоне интоксикационного синдрома. Сохранение же высоких показателей трансаминаз в дальнейшем можно объяснить реакцией на лекарственные препараты (цефтаролин, меропенем). К концу 3-й недели уровень трансаминаз вернулся к нормальным значениям.

На ЭКГ в динамике отмечалось восстановление и устойчивое сохранение синусового ритма, полугоризонтальное положение ЭОС, появление и постепенный регресс подъема сегмента ST I, II, III, aVF, aVL с одновременным развитием T(–) V₁–V₃ (рис. 3).

По данным КТ ОГК, разрешение пневмонии, экссудативного плеврита и перикардита. Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии, утолщение стенок перикарда (рис. 4).

По данным Эхо-КТ, разрешение перикардита при отсутствии значимых изменений параметров сердца.

Обсуждение

Диагноз «перикардит» был установлен на основании четырех основных критериев, по рекомендациям ESC 2015, и двух дополнительных. При этом опухолевая, вирусная, аутоиммунная, туберкулезная и системная природа перикардита были исключены. В представленном клиническом случае результаты ИФА nCoV IgM = 13,54 (< 2), nCoV IgG = 211,01 (< 10) с высокой вероятностью позволяют предположить о перенесенной коронавирусной инфекции за несколько недель (2–3) до поступления в стационар, что также подтверждается длительностью клинических проявлений заболевания и данными КТ об утолщении перикарда, что может свидетельствовать о длительном воспалительном процессе в перикарде. Данный клинический случай показывает необходимость настороженности к перикардиальной боли. Перикардиальная боль у больных с перикардитом отличается длительным однообразным монотонным характером. Часто локализуется в левой половине грудной клетки, в прекардиальной области или за грудиной, иногда в эпигастрии, может иррадиировать в шею, верхний край трапецевидной мышцы. Изредка единственным признаком перикардита являются боли при глотании. Боль – острая колющая или тупая, связанная с дыханием и положением тела больного. С накоплением выпота боль уменьшается или даже исчезает. Возможны дополнительные симптомы при перикардите – перебои в работе сердца или сердцебиение, кашель, тошнота, рвота, озноб, повышение температуры тела [11]. Учитывая имеющиеся симптомы у пациента в приведенном случае, необходимо было проведение обследования на догоспитальном этапе для исключения кардиальной патологии.

Из заболеваний сердца при COVID-19 наиболее часто встречается миокардит. Примерно в 10% случаев COVID-19-ассоциированного миокардита происходит вовлечение перикарда с перикардиальным выпотом [12]. Тяжесть поражения сердца не всегда коррелирует со степенью поражения легких. Кроме того, степень воспалительной реакции перикарда (и, следовательно, размер или объем выпота) не обязательно коррелирует со степенью поражения миокарда, то есть большой перикардиальный выпот с тампонадой может наблюдаться при отсутствии тяжелого, фульминантного миокардита. Риск развития миоперикардита при COVID-19 и тампонады сердца увеличивается при наличии в анамнезе заболеваний сердца. Вполне вероятно, что COVID-19, подобно другим вирусным инфекциям, вызывает воспалительный ответ, приводящий к перикардиту и последующей инфузии, однако точный механизм пока неясен [13].

Метаанализ показывает, что примерно у 5% пациентов с COVID-19, которые проходят компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, случайно выявляется пери-

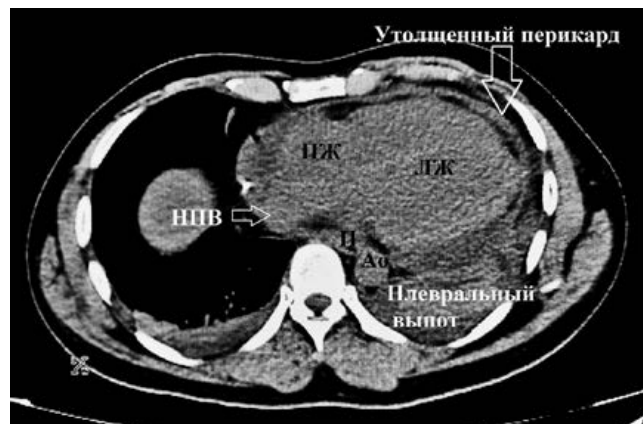


Рисунок 4. КТ ОГК на четвертые сутки пребывания в стационаре.

кардиальный выпот [14]. Перикардиальный выпот при COVID-19 чаще всего стерильный, что свидетельствует о вторичном воспалительном процессе, а не о перикардиальной инфекции. В исследовании Kevin O’Gallagher с соавт. анализ всех образцов перикардиальной жидкости, взятых из перикардиальных выпотов при COVID-19, были отрицательными [15]. В Италии был выявлен только один случай из всех проводимых исследований перикардиального выпота с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2 [16]. По данным врачей, описывающих случаи перикардита у больных с COVID-19, дренируемая перикардиальная жидкость экссудативная, с очень высоким уровнем лактатдегидрогеназы и альбумина, также определяются лейкоциты с преобладанием полиморфноядерных. Врачи, описывающие случаи прекардиальных выпотов, указывают на то, что в их клиниках не существует набора лабораторных параметров, которые помогли бы отличить связанный с COVID-19 перикардиальный выпот от других этиологий. До тех пор пока полимеразная цепная реакция тестирования SARS-CoV-2 на перикардиальной жидкости не станет более доступной, следует выполнять полный биохимический, бактериологический и цитологический анализы перикардиальной жидкости, чтобы исключить другие этиологии перикардиального выпота [17, 18].

Заключение

Несмотря на то что поражение перикарда является редким внелегочным проявлением COVID-19, его следует иметь в виду, поскольку последствием может являться тампонада сердца. Клинический случай подтверждает, что перикардит вирусной природы может развиваться в отсроченном периоде, через 2–3 недели после перенесенного заболевания. Во многих случаях причину перикардита установить не удастся. В приведенном клиническом случае при обследовании также не удалось выявить возбудителя. Причинно-следственная связь природы перикардита была установлена на основании анамнеза заболевания и результатов анализов.

Список литературы / References

1. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал № 5 (133). 2016. С. 117–162.
Recommendations ESC po diagnostike i vedeniyu patsientov s zabolevaniyami perikarda 2015. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal N5 (133). 2016. P. 117–162.

- Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. JAMA. 2015; 314 (14): 1498–506.
- Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Thiella G, Alari G, Brambilla G, et al. (2008). Recurrent pericarditis: infectious or autoimmune? Autoimmun. Rev. 8, 44–47.
- Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дисс. ... канд. мед. наук, 2008.
- Orlova N. V. Vospaleniye i faktory riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Diss. ... kand. med. nauk. 2008.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015; 36: 2921–64.
- Imazio M, David H, Spodick D.H, Brucato A, Trinchero R, Yehuda A. Controversial Issues in the Management of Pericardial Diseases. Circulation. 2010; Vol. 121. P. 916–928.
- Демин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал № 1 (129). 2016. С. 90–98.
- Demin A.A., Drobysheva V. P. Bolezni perikarda. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal N1 (129). 2016. P. 90–98.
- Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия. 2011. 636 с.
- Storozhakov G.I., Chukayeva I.I., Aleksandrov A. A. Poliklinicheskaya terapiya. 2011. 636 p.
- Hamasaki A, Uchida T, Yamashita A, et al. Cardiac tamponade caused by acute coxsackievirus infection related pericarditis complicated by aortic stenosis in a hemodialysis patient: a case report. Surg Case Rep 2018; 4: 141.
- Imazio M., Spodick D.H., Brucato A., Trinchero R., and Adler Y. (2010). Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation 121, 916–928.
- Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. Москва, 2020.
- Nikiforov V. V., Kolobukhina L. V., Smetanina S. V. and others. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Study guide. Moscow, 2020.
- Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. Т. 1. 672 с.
- Storozhakov G.I., Gorbachenkov A. A. Guide to Cardiology: Textbook in 3 volumes. M.: GEOTAR Media, 2008. T. 1. 672 p.
- Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, et al. Cardiac tamponade secondary to COVID-19. JACC Case Rep 2020; 2: 1326–30.
- Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol 2020 Mar 25. pii: S1546-1440(20)30262-3.
- Kevin O'Gallagher, Ritesh Kanyal, Daniel Sado. BCOVID-19 Myopericarditis. Journals of the American College of Cardiology. www.acc.org/latest-in-cardiology.
- Farina A, Uccello G, Spreafico M, Bassanelli G, Savonitto S. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. Eur J Intern Med 2020; 76: 100–1.
- Allam HH, Kinsara AJ, Tuaima T, Alfakih S. Pericardial fluid in a COVID-19 patient: is it exudate or transudate? Eur J Case Rep Intern Med 2020; 7: 001703.
- Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with COVID-19: a therapeutic challenge. Eur J Case Rep Intern Med 2020; 7: 001701.

Статья поступила / Received 25.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 02.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Сведения об авторах

Грибанов Вячеслав Павлович, врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. ОПИТ № 7¹
Кириллов Александр Сергеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог¹
Вавилов Иван Алексеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог¹
Озерова Екатерина Дмитриевна, врач-кардиолог¹
Ломайчиков Валерий Валерьевич, врач-терапевт¹, ассистент кафедры
 факультетской терапии педиатрического факультета²

¹ОПИТ № 7 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Грибанов Вячеслав Павлович.

About authors

Gribanov Vyacheslav P., anesthesiologist-resuscitator, head of ICU No. 7¹
Kirillov Alexander S., anesthesiologist-resuscitator¹
Vavilov Ivan A., anesthesiologist-resuscitator¹
Ozerova Ekaterina D., cardiologist¹
Lomaichikov Valery V., general practitioner¹, assistant at Faculty Therapy Dept
 of Faculty of Pediatrics²

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Gribanov Vyacheslav P.

Для цитирования: Грибанов В.П., Кириллов А.С., Вавилов И.А., Озерова Е.Д., Ломайчиков В.В. Острый перикардит у пациента с перенесенным COVID 19: догоспитальный и госпитальный этапы наблюдения. Медицинский алфавит. 2021; (11): 60–64 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-60-64>.

For citation: Gribanov V.P., Kirillov A.S., Vavilov I.A., Ozerova E.D., Lomaichikov V.V. Acute pericarditis in patient with COVID 19: pre-hospital and in-hospital follow-up stages. Medical alphabet. 2021; (11): 60–64 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-60-64>.



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» (2 выпуска в год).

Цена 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

V Юбилейный Конгресс терапевтов Московской области



21–22 ОКТЯБРЯ 2021

WWW.MEDCON.RU

**Приглашаем Вас принять участие
в V-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



18) Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



кагоцел®

Современный противовирусный
препарат для взрослых и детей с 3 лет

Яркая жизнь без гриппа и простуды

- ✓ Помогает даже при запоздалом начале лечения вплоть до 4-го дня от начала болезни²
- ✓ Подтвержден высокий профиль безопасности у взрослых и детей с 3 лет за все время применения!³
- ✓ Снижает частоту возникновения ОРВИ и гриппа после принятия профилактического курса!⁴



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
Подробную информацию вы можете получить на сайте www.kagocel.ru
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007. ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА»
125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89

¹ Кагоцел® — противовирусное средство № 1 в России от гриппа и ОРВИ для взрослых и детей с 3 лет по версии Russian Pharma Awards® (Рашн Фарма Эвордс) 2020; Кагоцел® — выбор фармацевта: противовирусное средство № 1 в России для взрослых и детей с 3 лет от гриппа и ОРВИ в рамках премии Smartpharma Awards® (Смартфарма Эвордс) 2020. ² Инструкция по применению. ³ За все время применения препарат Кагоцел подтвердил высокий профиль безопасности у взрослых и детей с 3 лет. По данным фармаконадзора компании-производителя. ⁴ Профилактический 4-недельный курс приема Кагоцела способствует снижению частоты возникновения ОРВИ и гриппа в 2,5 раза, а также достоверно снижает число осложнений в 2 раза. Максакова Л.В., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн-Экспресс. — 2009. — № 1 (201). — С. 42–46.

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ 21%

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ 31%

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ 11%

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженной митральной стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация артерия сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст от 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимается внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости превышать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmch.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q320 Self-In-Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q320. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BD, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD). ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021