

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 23 / 2021



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (3)



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

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



ЭКСХОЛ®

урсодезоксихолевая кислота
гепатопротекторное средство



ЛП-002956 от 14.04.2015

ЛСР-005648/09 от 14.09.2009

Приоритет на снижение литогенности желчи¹⁻⁶



РЕКЛАМА

¹. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® капсулы, ЛСР-005648/09 от 14.07.2009 (переформлирование 03.02.2020), с учетом изменения 1. ². Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-002956 от 14.04.2015 (переформлирование 28.04.2020) без изменений. ³. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® суспензия для приема внутрь, ЛП-005394 от 07.03.2019, с учетом изменения 1. ⁴. О.Н. Минушкин и соавт. Билирный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни. Медицинский совет; №5 2017, с. 61-65. ⁵. Отчет РКИ от 2008 «Открытие, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урсодехол (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофальк («DR. FALK», Германия)». ⁶. Отчет РКИ № 287 от 30.04.2013 «Открытие, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эксхол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и Эксхол®, капсулы, 250 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия)».

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

КАНОНФАРМА
продакшн
www.canonpharma.ru

ЗАО «Канонфарма продакшн»
г. Щелково, Московская обл.,
ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54

доступен в аптеках и на интернет-площадках
здравсити apteka.ru СБЕР ЕАПТЕКА Ютека

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

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

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна 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 17.09.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Слово редактора
- 8 Анализ динамики вакцинации от коронавирусной инфекции в России
Н. В. Орлова, Т. В. Гололобова, Т. Г. Суранова, М. Н. Филатова, С. Ю. Орлова
- 13 Питание беременных: развенчиваем мифы!
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Е. В. Прокопенко, Л. Ю. Волкова, А. Н. Водолазкая
- 21 Неизвестное об известном: *Lactobacillus plantarum*. Вчера, сегодня, завтра
Е. А. Никитина, С. В. Орлова, С. С. Иванов, А. А. Орлова
- 29 Лечение инфекций верхних дыхательных путей: роль доксициклина
А. П. Переверзев, А. С. Переверзева, Г. П. Ковалева, О. Д. Остроумова
- 37 Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазами на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств
А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. В. Головина, А. В. Филиппова, Е. Е. Павлеева
- 49 Коморбидные состояния – повод для усиления антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца
О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап
- 53 Изучение клинико-диагностических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19
Н. В. Орлова, В. В. Ломайчиков, Г. А. Чувараян, Я. Г. Спирыкина, С. Э. Аракелов, И. Ю. Титова, А. П. Петренко
- 58 Анализ взаимосвязи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста
О. А. Полякова, А. А. Кириченко, А. И. Кочетков
- 66 Физическая реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда
А. Н. Гращенкова, С. Н. Пузин, О. Т. Богова, Е. Е. Ачкасов, Л. В. Чепкасова, Л. В. Иванова
- 71 Валидация комплекса суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» для измерения АД в медицинских учреждениях в общей популяции (согласно Универсальному стандарту AAMI/ESH/ISO UNIVERSAL)
Ю. Н. Федулаев, Н. В. Орлова, Т. В. Пинчук, О. Н. Андреева, В. Ю. Пивоваров, И. В. Макарова, А. М. Николаева, И. Г. Морено
- 75 Валидация измерений АД комплексом суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» осциллометрическим и аускультативным методами у педиатрических пациентов (согласно протоколу BHS-93)
И. Г. Морено
- 79 Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия
О. Д. Остроумова, С. А. Близнюк, А. И. Кочетков, А. Г. Комарова
- 92 Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Фокус на препараты, применяемые в неврологии и онкологии
А. И. Листратов, А. Г. Комарова, Е. В. Алешикович, М. В. Величко, О. Д. Остроумова
- 100 Анализ статистических данных первичной инвалидности – основа планирования мероприятий по ее профилактике
О. В. Хорькова, С. Н. Пузин, О. Т. Богова, С. С. Пузин
- 104 Клинический случай развития тяжелой железодефицитной анемии у пациента с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы
Д. В. Луканин, А. А. Соколов, А. А. Соколов, М. С. Клименко
- 110 Подписка

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

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

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

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

Journal's Website

www.med-alpha.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences., Prof.

'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: 17 September 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Analysis of the dynamics of vaccination against coronavirus infection in Russia**
N. V. Orlova, T. V. Gololobova, T. G. Suranova, M. N. Filatova, S. Y. Orlova
- 13 Nutrition for pregnant women: debunking the myths!**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, L. Yu. Volkova, A. N. Vodolazkaya
- 21 Unknown Known: Lactobacillus plantarum. Yesterday, Today, Tomorrow**
E. A. Nikitina, S. V. Orlova, S. S. Ivanov, A. A. Orlova
- 29 Treatment of upper respiratory tract infections: the role of doxycycline**
A. P. Pereverzev, A. S. Pereverzeva, G. P. Kovaleva, O. D. Ostroumova
- 37 NSAID -induced liver damage with cholestasis**
A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. V. Golovina, A. V. Filippova, E. E. Pavleeva
- 49 Comorbid conditions – a reason to strengthen antianginal therapy in patients with stable coronary artery disease**
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalov
- 53 Study of clinical and diagnostic parameters in patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19**
N. V. Orlova, V. V. Lomaichikov, G. A. Chuvarayan, Ya. G. Spiraykina, S. E. Arakelov, I. Yu. Titova, A. P. Petrenko
- 58 Analysis of the relationship between the level of high-sensitive C-reactive protein and the risk factors of cardiovascular diseases in young and middle-aged persons**
O. A. Polyakova, A. A. Kirichenko, A. I. Kochetkov
- 66 Physical rehabilitation by various methods in patients with myocardial infarction**
A. N. Grashchenkova, S. N. Puzin, O. T. Bogova, E. E. Achkasov, L. B. Chepkasova, L. V. Ivanova
- 71 Validation of the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure "Medicom-Combi" for blood pressure measurement in medical institutions in the general population (according to the Universal standard AAMI / ESH / ISO UNIVERSAL)**
Yu. N. Fedulaev, N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, O. N. Andreeva, V. Yu. Pivovarov, I. V. Makarova, A. M. Nikolaeva, I. G. Moreno
- 75 Validation of blood pressure measurement by the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure "Medicom-Combi" by oscillometric and auscultatory methods in pediatric population (according to the BHS-93 protocol)**
G. Moreno
- 79 Drug-induced hypophosphatemia**
O. D. Ostroumova, S. A. Bliznyuk, A. I. Kochetkov, A. G. Komarova
- 92 Drugs associated with drug-induced hyponatremia**
A. I. Listratov, A. G. Komarova, E. V. Aleshkovich, M. V. Velichko, O. D. Ostroumova
- 100 Analysis of statistical data on primary disability is the basis for planning measures for its prevention**
O. V. Khorkova, S. N. Puzin, O. T. Bogova, S. S. Puzin
- 104 A clinical case of severe iron deficiency anemia in a patient with hiatal hernia**
D. V. Lukanin, A. A. Sokolov, A. A. Sokolov, M. S. Klimentko
- 110 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., acad. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ 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 ФГАУ 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 ФГАУ 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 ФГАУ 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 Мусеелович (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 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии 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 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Свиштукин 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 ФГАУ 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

Mkrumyan 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 явилась серьезным испытанием для человечества и систем здравоохранения большинства стран мира. К сентябрю 2021 г. жертвами пандемии стали более 200 млн человек в мире, число заболевших в России приблизилось к 7 млн, количество летальных исходов в мире составило 4,5 млн. Инфекция SARS-CoV-2 не только может сопровождаться тяжелым течением и летальным исходом, но также приводит к развитию постковидного синдрома. С 1 июля 2021 г. в стране началась углубленная программа диспансеризации для людей, переболевших COVID-19. В первую очередь углубленная диспансеризация показана пожилым пациентам, а также имеющим хронические заболевания, которые переболели коронавирусом в среднетяжелой или тяжелой форме. Проведение углубленной диспансеризации регламентировано постановлением Правительства РФ № 927 «О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

В настоящее время успех борьбы с распространением COVID-19 зависит от темпов формирования коллективного иммунитета. В России продолжается масштабная прививочная кампания, к сентябрю 2021 г. вакцинировано более 37 млн жителей полностью, первый компонент вакцины получили более 44 млн человек. В августе 2021 г. зарегистрирована пятая вакцина от COVID-19 – «ЭпиВакКорона-Н».

На страницах выпуска нашего журнала мы постарались дать наиболее актуальную информацию о COVID-19, сделав акцент на его профилактике. В выпуске также широко представлен раздел по сердечно-сосудистым заболеваниям, которые являются фактором риска тяжелого течения COVID-19.



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



ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
НАУКА НА СЛУЖБУ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ



ЦЕНТР МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Место проведения: Москва, ул. Новый Арбат, д. 36.

7-8 октября 2021 г.

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.



expodata.info
образовательный портал



Оргкомитет:
Тел: +7 (495) 617-36-43/44; +7 (495) 617-36-79;
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info



Анализ динамики вакцинации от коронавируса в России

Н. В. Орлова¹, Т. В. Гололобова^{2, 3}, Т. Г. Суранова^{2, 4}, М. Н. Филатова⁵, С. Ю. Орлова⁵

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

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора», Москва, Россия

³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁴Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

⁵ФГАОУ ВО «РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Первые случаи COVID-19 были выявлены в декабре 2019 года, а уже марте 2020 года в связи с глобальным распространением заболевания ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции. Вакцинация является основным методом профилактики инфекционных заболеваний. Для создания коллективного иммунитета необходима вакцинация не менее 60% населения. В статье представлена информация о типах вакцин против COVID-19, противопоказаниях к их применению, побочных проявлениях после иммунизации. Дана официальная статистика о вакцинации против COVID-19 в России и в мире. Представлены нормативные правовые акты, регламентирующие проведение вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, вакцины, профилактика, нормативные правовые акты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the dynamics of vaccination against coronavirus infection in Russia

N. V. Orlova¹, T. V. Gololobova^{2, 3}, T. G. Suranova^{2, 4}, M. N. Filatova⁵, S. Y. Orlova⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Scientific Research Disinfectology Institute, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁵National University of Oil and Gas «Gubkin University», Moscow, Russia

SUMMARY

The first cases of COVID-19 were first identified in December 2019, and in March 2020, due to the global spread of the disease, the WHO named it as a pandemic. Vaccination is the main method of preventing infectious diseases. To create collective immunity, at least 60% of the population needs to be vaccinated. The article provides information about the types of vaccines against COVID-19, contraindications to their use, side effects after immunization. The official statistics on vaccination against COVID-19 in Russia and in the world are given. The normative legal acts regulating vaccination are presented.

KEY WORDS: COVID-19, vaccines, prevention, regulatory legal acts.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года, продолжается. Мировой опыт противодействия пандемиям (гонконгского гриппа, «свиного» гриппа) показывает, что для завершения пандемического процесса нужно более 2–3 лет, и это зависит в первую очередь от темпов образования коллективного иммунитета.

Вакцинация является главным методом профилактики инфекционных заболеваний. Сразу после расшифровки генома вируса SARS-CoV-2 в ведущих мировых научных центрах началась активная разработка вакцин. Всего через год после того, как в Китае был зарегистрирован первый случай заболевания COVID-19, более 4 миллиардов доз вакцины против COVID-19 были введены в 217 странах мира. Несколько различных вакцинных препаратов были

разработаны с рекордной скоростью во многом благодаря многолетним исследованиям в создании вакцин¹.

В настоящее время список перспективных разработок ВОЗ включает более 100 вакцин (белковые вакцины (72), нуклеиновые кислоты (46), вирусно-векторные вакцины (41), вирусные вакцины (16), другие вакцины)².

Разработка вакцин включает несколько этапов: исследование возбудителя, разработка препарата, доклинические исследования, которые включают испытание на клеточных культурах и опыты на лабораторных животных, 3 фазы клинических испытаний на добровольцах, регистрация вакцины, массовое производство, вакцинация, 4 фазы исследований. Первая общедоступная вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) была зарегистрирована в России 11.08.2020 [1].

¹<https://edition.cnn.com/interactive/2021/health/global-covid-vaccinations/>

²<https://covidvax.org/covid19-vaccines-full-list>

По технологии производства вакцины против инфекции COVID-19 разделяют на инактивированные (КовиВак, Центр Чумакова, Россия); живые аттенуированные (COVI-VAC – Codagenix / Институт сыворотки Индии, США / Индия, – находящиеся на стадии клинических испытаний); векторные, не реплицирующиеся (Гам-КОВИД-Вак [Спутник V], Институт Гамалеи, Россия), AZD 1222 (Oxford / AstraZeneca, AstraZeneca / Оксфордский университет, Швеция / Великобритания), COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson, Нидерланды / США); векторные, реплицирующиеся (DeiNS 1–2019-nCoV-RBD-OP1, Университет Сямынь, Китай, не зарегистрирована); векторные, инактивированные (доклиническая стадия исследований); ДНК-вакцины, основанные на плазмидной ДНК (AG0301-COVID 19, AnGes Inc., Япония); РНК-вакцины (Comirnaty, Pfizer / BioNTech / Fosun Pharma, США/Германия/Китай) и Moderna (Moderna/NIAID, США); рекомбинантные белковые вакцины (ЭпиВакКорона, Центр «Вектор», Россия).

В настоящее время активно разрабатываются новые вакцины, наращиваются производство вакцин и темпы вакцинации. В 27 странах, входящих в Евросоюз, в США, Канаде, Великобритании и Японии, а также в ряде других стран вакцинация проводится вакцинами производителей AstraZeneca, Pfizer/BioNTech и Moderna (рис. 1).

По количеству прививок первые позиции занимают США, Китай и Великобритания. Россия находится на 15-м месте в рейтинге вакцинации от коронавирусной инфекции. Официальная статистика вакцинации от COVID-19 в России и в мире по странам представлена в таблице 1 [2].

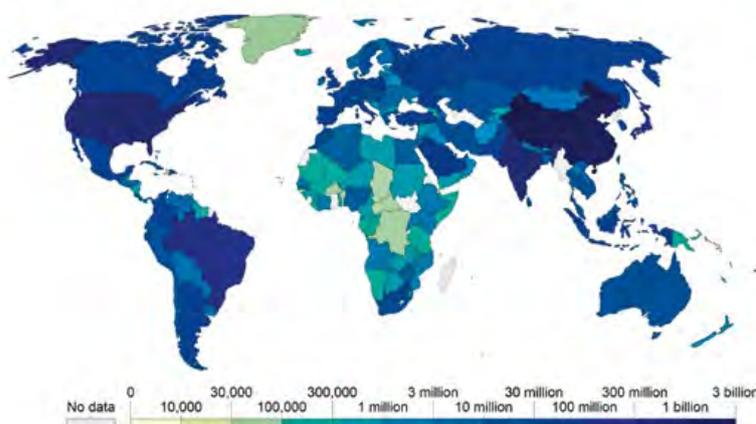
В России зарегистрированы четыре вакцины:

- Sputnik V, Sputnik Light – вакцины на основе аденовирусных векторов, которые несут ген Spike-белка SARS-CoV-2, разработана Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи;

COVID-19 vaccine doses administered

Total number of doses administered.

Our World in Data



Source: Official data collated by Our World in Data. For vaccines that require multiple doses, each individual dose is counted. As the same person may receive more than one dose, the number of doses can be higher than the number of people in the population. CC BY

Рисунок 1. Динамика вводимых доз вакцины против COVID-19 в мире. Общее количество введенных доз.

Таблица 1
Число вакцинированных в странах (данные на 13.08.2021 г.)

Страны	Прививок	% от населения
Япония	62 млн	30,45
Южная Корея	21,6 млн	30,46
Чили	24,6 млн	69,24
Франция	60,4 млн	54,46
Турция	59,1 млн	45,16
США	343,9 млн	55,7
Саудовская Аравия	20,2 млн	50,99
Россия	49,5 млн	20,49
Польша	32,7 млн	46,14
Пакистан	19,9 млн	4,21
ОАЭ	16 млн	75,7
Мексика	56 млн	27,37
Марокко	19,9 млн	28,59
Колумбия	22,6 млн	26,67
Китай	1 391,4 млн	43,21
Канада	43 млн	69,58
Италия	59,5 млн	59,46
Испания	49,8 млн	59,87

- ЭпиВакКорона – вакцина на основе синтезированных пептидов – коротких участков Spike-белка SARS-CoV-2, разработана ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“ Роспотребнадзора»;
- КовиВак – инактивированная вакцина, содержит убитый коронавирус SARS-CoV-2, разработана в Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова.

Ученые Центра им. Гамалеи завершили доклинические исследования назальной вакцины от коронавируса и перешли к клиническим испытаниям. Назальная вакцина – второй компонент «Спутника V», который распыляется в нос с помощью специального шприца.

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции COVID-19 различных категорий граждан, в том числе лиц, переболевших данной инфекцией, ранее вакцинированных, а также ранее вакцинированных и впоследствии переболевших, проводится любыми вакцинами для профилактики COVID-19, зарегистрированными в Российской Федерации в установленном порядке, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Противопоказания к вакцинации:

- вакцинация другими прививками менее месяца назад;
- в течение шести месяцев с момента выздоровления после перенесенного COVID-19;
- непереносимость компонентов вакцины;
- склонность к тяжелой аллергии;
- острые инфекционные заболевания.

В настоящее время вакцинация не проводится детям и женщинам в период грудного вскармливания. Применение вакцины Спутник V одобрено для введения беременным (рекомендовано во 2-м и 3-м триместрах беременности). Применение вакцин для детей находится на стадии клинических исследований.

С осторожностью проводят вакцинацию при хронических заболеваниях печени и почек, эндокринных заболеваниях (выраженных нарушениях функции щитовидной железы и сахарном диабете в стадии декомпенсации), тяжелых заболеваниях системы кроветворения, эпилепсии и других заболеваниях ЦНС, остром коронарном синдроме и остром нарушении мозгового кровообращения, миокардитах, эндокардитах, перикардитах.

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации от COVID-19. Более того, наличие глубокого иммунодефицита (CD4+ менее 50 кл/мкл) и возможного серьезного сопутствующего заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, хроническая легочная патология и др.) позволяет отнести пациента в группу риска тяжелого течения COVID-19, и именно в этой группе вакцинация должна быть приоритетной. ВИЧ-инфицированным рекомендована вакцинация через 4 недели после начала приема антиретровирусных препаратов.

Вследствие недостатка информации вакцинация может представлять риск для следующих групп пациентов: с аутоиммунными заболеваниями (стимуляция иммунной системы может привести к обострению заболевания, особенно следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией, имеющей тенденцию к развитию тяжелых и жизнеугрожающих состояний), со злокачественными новообразованиями.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, и пациентов с иммунодефицитом может не развиться достаточный иммунный ответ. Поэтому прием препаратов, угнетающих функцию иммунной системы, противопоказан в течение как минимум 1 месяца до и после вакцинации из-за риска снижения иммуногенности.

Вакцинация от коронавируса не гарантирует 100%-ной защиты от инфицирования COVID-19. Производители вакцины Moderna заявили о ее 94,5%-ной эффективности, вакцины Pfizer/BioNTech – 95%, вакцины AstraZeneca – 70%, Спутника V – 91,4%. Однако у вакцинированных пациентов заболевание, как правило, протекает без осложнений.

Вакцинация от COVID внесена Минздравом России в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ МЗ РФ от 09.12.2020 № 1307н). К 2022 году запланировано включение вакцины от новой коронавирусной инфекции в национальный календарь профилактических прививок, это обозначено в Стратегии

развития иммунопрофилактики до 2035 года, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 21.03.2021 г.

В настоящее время вакцинация от COVID-19 является добровольной. Однако работники 12 отраслей обязаны прививаться – это работники здравоохранения и образования, общественного питания и торговли, социального обслуживания и МФЦ. Необходимо прививать работников транспорта, лиц, работающих вахтовым методом, военнослужащих, волонтеров и др.

Массовая вакцинация в России стартовала 18 января 2021 года. В настоящее время отработан порядок вакцинации против COVID-19 взрослого населения, направленный на обеспечение эффективности и безопасности вакцинации, а также достоверности учета проведенной вакцинации против COVID-19 взрослого населения. Разработана стандартная операционная процедура, определяющая правила организации работы медицинских организаций и медицинских работников, осуществляющих проведение вакцинации против COVID-19 у взрослых. Проводится мониторинг побочных проявлений после иммунизации. Как правило, регистрируют в течение 1–3 суток после введения вакцины озноб, лихорадку (до 38,5 °С), головную боль, болезненность, покраснение в месте инъекции, тошноту, снижение аппетита.

Вакцинация проводится не только на базе поликлиник, но также в торговых центрах, центрах госуслуг «Мои документы» и популярных общественных местах городов, работают выездные бригады вакцинации. Жители Москвы, которые испытывают трудности в самостоятельном передвижении, теперь могут пройти вакцинацию от коронавируса на дому. Записаться на вакцинацию от коронавируса желающие могут через портал «Госуслуги».

В России проводится вакцинация против COVID-19 вакцинами Спутник V (Гам-Ковид-Вак), Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, КовиВак.

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции COVID-19 проводится без необходимости изучения и учета данных гуморального иммунитета. В настоящий момент не существует утвержденного маркера (определенного защитного уровня антител). Работы по выработке такого параметра находятся в стадии исследований и пока не приняты, в том числе ВОЗ. Имеющиеся в настоящий момент тест-системы для определения клеточного иммунитета не могут использоваться из-за отсутствия достоверных данных по интерпретации результатов исследования (длительность защиты, ее выраженность (протективность) и степень устойчивости иммунной системы к ответу на мутации вируса). По рекомендациям ВОЗ, важно своевременно вакцинироваться вне зависимости от наличия и количества антител [3–5].

Согласно международным и российским исследованиям, устойчивый гуморальный и клеточный иммунный ответ у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, сохраняется в течение в среднем 6 месяцев после перенесенной инфекции с постепенным его угасанием к 9–12 месяцам. Кроме того, необходимо учитывать «новые» мутации вируса SARS-CoV-2, при инфицировании которыми у переболевших граждан может развиваться инфекционный

процесс из-за частичного «ускользания» штамма от ранее сформированного гуморального ответа.

До достижения уровня коллективного иммунитета населения по истечении 6 месяцев после перенесенного заболевания (в том числе у ранее вакцинированных лиц) или после 6 месяцев после предыдущей первичной вакцинации («экстренная» вакцинация) требуется проводить вакцинацию зарегистрированными вакцинами в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, исключая произвольное использование компонентов вакцины.

После достижения необходимого целевого показателя уровня коллективного иммунитета запланирован переход на «рутинную» вакцинацию в плановом режиме через 12 месяцев после перенесенного заболевания или вакцинации (повторной вакцинации) против COVID-19 [10].

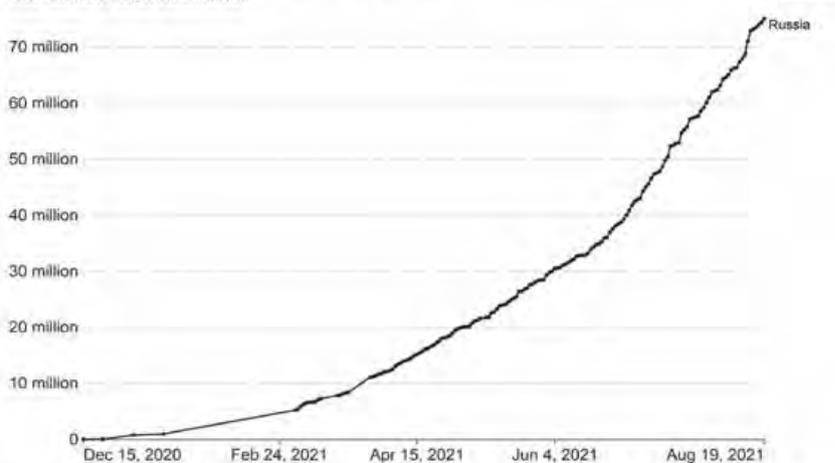
Таким образом, в период распространения первичного варианта коронавируса можно было говорить о достижении коллективного иммунитета начиная с 60–70% иммунизированного населения. Но вирус продолжает меняться, в результате мутаций появляются новые штаммы коронавируса («Дельта», «Йота»), характеризующиеся изменением клинического течения в сторону утяжеления и/или повышением контагиозности. Ряд ученых высказывают мнение, что при варианте распространения новых высококонтагиозных штаммов, чтобы взять эпидемию под контроль, может потребоваться уровень коллективного иммунитета до 90% (привитых и переболевших).

Статистика темпов вакцинации по регионам РФ отображает общее количество прививок (доз вакцин), произведенных с декабря 2020 года (рис. 2) [6].

Показатели вакцинации свидетельствуют о росте количества вакцинированных и увеличении темпов вакцинации, особенно в июне-августе 2021 г., после введения дополнительных ограничительных мер и введения QR-кодов, а также рекомендаций руководителям организаций г. Москвы по вакцинированию 60% сотрудников до 15 августа 2021 года. Требование о проведении

COVID-19 vaccine doses administered

Total number of doses administered.



Source: Official data collated by Our World in Data. For vaccines that require multiple doses, each individual dose is counted. As the same person may receive more than one dose, the number of doses can be higher than the number of people in the population. CC BY

Рисунок 2. Динамика вакцинации против COVID-19 в России

профилактических прививок в эпидемиологически неблагополучной ситуации распространяется только на группы граждан и сферы услуг, указанные в постановлении главного государственного санитарного врача г. Москвы.

Статья 76 Трудового кодекса России устанавливает, что в случаях, предусмотренных федеральными законами и другими нормативными правовыми актами Российской Федерации, работодатель обязан отстранить сотрудника, отказавшегося от проведения профилактической прививки от COVID-19, от работы. В постановлении уточняется, что граждане, отнесенные к группам населения, подлежащим обязательной вакцинации, могут отказаться от прививок, но в этом случае они должны быть отстранены от работы на период эпидемического неблагополучия.

Данная позиция была отражена в письме Роспотребнадзора от 01.03.2021 № 02/3835–2021–32: при угрозе возникновения и распространения инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих (в том числе и новой коронавирусной инфекции), главные государственные санитарные врачи субъектов Российской Федерации и их заместители наделены полномочиями выносить мотивированные постановления о проведении профилактических прививок гражданам или отдельным группам граждан по эпидемическим показаниям (статья 51 Федерального закона № 52-ФЗ, статья 10 Федерального закона № 157-ФЗ). И только при наличии таких постановлений отказ от вакцинации по эпидемическим показаниям может повлечь отстранение граждан, не имеющих прививок, от работы [7].

Главную роль в повышении приверженности вакцинации людей играют медицинские работники. От осведомленности в вопросах иммунопрофилактики и профессионализма зависит доверие населения здравоохранению. Важной мерой поддержки медицинских работников является принятое 21 августа 2021 года Правительством России распоряжение о выделении в текущем году Министерству здравоохранения средств на выплаты стимулирующего характера медицинским работникам, участвующим в вакцинации населения против коронавирусной инфекции [8, 9].

Благодаря введенным в связи с пандемией COVID-19 ограничениям в предыдущие сезоны практически прекратилась циркуляция гриппа и других ОРВИ. Однако сами вирусы остались в популяции, просто циркулируют значительно медленнее. И существует риск при отмене «коронавирусных» ограничений распространения новой эпидемии – на этот раз гриппа. Здравоохранение должно быть к этому готово.

В период прогнозируемого роста заболеваемости COVID-19 и сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями, включая грипп, и внебольничными пневмониями специалистам амбулаторно-по-

ликлинического звена, скорой медицинской помощи, приемных отделений стационаров для своевременного оказания медицинской помощи необходимо организовать оперативную диагностику, определить маршрутизацию и объем медицинской помощи пациентам. Лечащим врачам следует учитывать, что перенесенная коронавирусная инфекция может сопровождаться длительными и стойкими нарушениями здоровья, которые могут обусловить более тяжелое течение гриппозной инфекции, и наоборот – перенесенный грипп может вызывать иммунодепрессию, являющуюся неблагоприятным фактором по тяжести COVID-19.

Заключение

Опыт борьбы с опасной инфекцией в течение 2 лет пандемии показал, что меры санитарной охраны территории страны, включающие закрытие границ и другие ограничительные мероприятия (изоляция, использование средств индивидуальной защиты, гигиена рук и обработка помещений), играют важную роль на начальном этапе процесса распространения инфекции. Безусловно, при воздушно-капельных инфекциях организация социального дистанцирования и ношение масок имеет эффект как метод воздействия на пути передачи возбудителя.

Однако при наличии вакцин основой профилактики является иммунопрофилактика. Прогнозируемый подъем заболеваемости COVID-19 в осенний период 2021–2022 гг. целиком зависит от темпов вакцинации. В сентябре дети вернутся в школы, студенты в университеты, а работающие – в офисы. И хотя новый коронавирус пока не стал сезонной инфекцией, к особенностям эпидемического сезона 2021–2022 гг. относится риск одновременной циркуляции коронавируса (нескольких его штаммов) и вирусов гриппа и других ОРВИ.

В рамках подготовки медицинских работников по вопросам оказания медицинской помощи населению во время пандемии COVID-19 и сезонного распространения гриппа и других ОРВИ, роста заболеваемости внебольничными пневмониями особое внимание следует уделить важности иммунопрофилактики COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции.

Список литературы / References

1. <https://covid19.rosminzdrav.ru/minzdrav-rossii-zaregistriroual-pervuyu-v-mire-vakzinu-ot-covid-19>
2. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
3. Письмо МЗ РФ от 16 июля 2021 г. N 30-4/И/2-11042. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19.
Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 16, 2021 N 30-4 / 1 / 2-11042. Temporary guidelines. The procedure for vaccinating adults against COVID-19.
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2020 N 373 «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Resolution of the Government of the Russian Federation of March 31, 2020 N 373 «On Approval of the Interim Rules for Recording Information in Order to Prevent the Spread of a New Coronavirus Infection (COVID-19)».
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2021 N 47н «О внесении изменения в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 N 125н.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 03.02.2021 N 47n «On making changes to the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications», approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 N 125n.
6. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 N 52-ФЗ.
Federal Law «On the Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population» dated March 30, 1999 N 52-FZ.
7. https://www.rbc.ru/spb_sz/04/07/2021/60dd5ed59a79473042d748c7.
8. стопкоронавирус.рф
9. Временные методические рекомендации МЗ РФ: «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Письмо от 16 июля 2021 г. N 30-4/И/2-11042.
Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: «Procedure for vaccination of the adult population against COVID-19.» Letter dated July 16, 2021 N 30-4 / 1 / 2-11042.

Статья поступила / Received 24.08.2021
Получена после рецензирования / Revised 31.08.2021
Принята в печать / Accepted 03.09.2021

Сведения об авторах

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

Гололобова Татьяна Викторовна, д.м.н., ВрИО директора², зав. кафедрой паразитологии и дезинфекционного дела³. E-mail: 1915544@mail.ru, eLibrary SPIN-код: 2221-2167. AuthorID: 299589. <https://orcid.org/0000-0001-9033-5223>. Web of Science ID O-7260-2017

Суранова Татьяна Григорьевна, к.м.н., доцент, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии⁴, главный научный сотрудник⁴. E-mail: suranovatatiana@mail.ru, SPIN-код: 7326-5273. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>. AuthorID: 848287

Филатова Марина Николаевна, д-р социол. наук, доцент, зав. кафедрой философии и социально-политических технологий⁵. E-mail: osonik@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2265-051X

Орлова София Юрьевна, соискатель кафедры философии и социально-политических технологий⁵. E-mail: osonik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1621-5092

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
²Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора», Москва, Россия
³БООУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
⁴Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

⁵ФГАУ ВО «РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина», Москва, Россия

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

Для цитирования: Орлова Н.В., Гололобова Т.В., Суранова Т.Г., Филатова М.Н., Орлова С.Ю. Анализ динамики вакцинации от коронавирусной инфекции в России. Медицинский алфавит. 2021; (23): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-8-12>

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci, Professor¹. E-mail: vrach315@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4293-3285, eLibrary SPIN-код: 8775-1299

Gololobova Tatyana V., DM Sci, Acting Director², Head of the Department of Parasitology and Disinfection³. E-mail: 1915544@mail.ru, eLibrary SPIN-код: 2221-2167. AuthorID: 299589. <https://orcid.org/0000-0001-9033-5223>. Web of Science ID O-7260-2017

Suranova, Tatyana G., PhD Med, Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology⁴, Chief researcher⁴. E-mail: suranovatatiana@mail.ru, SPIN-код: 7326-5273. AuthorID: 848287 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>.

Filatova Marina N., Doctor of Sociology Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Philosophy and Socio-Political Technologies⁵. E-mail: vrach315@yandex.ru . ORCID: 0000-0002-2265-051X

Orlova Sofia Iu., candidate⁵. E-mail: osonik@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1621-5092.

¹Piragov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Scientific Research Disinfectology Institute, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁵National University of Oil and Gas «Gubkin University», Moscow, Russia

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

For citation: Orlova N. V., Gololobova T. V., Suranova T. G., Filatova M. N., Orlova S. Y. Analysis of the dynamics of vaccination against coronavirus infection in Russia. Medical alphabet. 2021; (23): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-8-12>



Питание беременных: развенчиваем мифы!

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Е. В. Прокопенко², Л. Ю. Волкова³, А. Н. Водолазкая⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «МС Групп», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

РЕЗЮМЕ

Основой нормального течения беременности является здоровый образ жизни, включая питание как главное составляющее. Необходимо, чтобы рацион питания беременной был сбалансирован и содержал оптимальное количество не только макро-, но и микронутриентов. Витамины и минералы, получаемые с пищей, играют важную роль в течении множества метаболических процессов, которые обеспечивают рост и развитие тканей плода, предупреждают внутриутробные пороки развития. Они имеют основополагающее значение для обеспечения нормального течения и исходов беременности. Дополнительный прием микронутриентов направлен на обеспечение повышенных физиологических потребностей организма беременной женщины, связанных с ростом плода, формированием плаценты, перестройкой организма матери. В последние годы возникло множество мифов о питании беременных женщин, в нашей статье мы обсудим наиболее распространенные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивный статус, полигиповитаминозы, микроэлементозы, микронутриентная недостаточность, витамины, минералы, беременность, внутриутробные пороки развития.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Nutrition for pregnant women: debunking the myths!

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, E. V. Prokopenko², L. Yu. Volkova³, A. N. Vodolazkaya⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

²MS Group, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴El-Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

The basis of the normal course of pregnancy is a healthy lifestyle, including nutrition as the main component. It is necessary that the diet of a pregnant woman is balanced and contains the optimal amount of not only macro-, but also micronutrients. Vitamins and minerals obtained from food play an important role in the course of many metabolic processes that ensure the growth and development of fetal tissues, and, prevent intrauterine malformations. They are fundamental to ensuring the normal course and outcome of pregnancy. Additional intake of micronutrients is aimed at ensuring the increased physiological needs of a pregnant woman's body associated with fetal growth, placenta formation, and restructuring of the mother's body. In recent years, many myths have arisen about the nutrition of pregnant women, in our article we will discuss the most common.

KEY WORDS: nutritional status, polyhypovitaminosis, microelementosis, micronutrient deficiency, vitamins, minerals, pregnancy, intrauterine malformations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Беременность – это важнейший этап жизни, во время которого образ жизни матери влияет на здоровье как самой беременной, так и ее ребенка. Беременных женщин обычно информируют о рисках, связанных с нездоровыми привычками, такими как курение [1], употребление алкоголя [2], рисках, связанных с выбором ряда специфических продуктов питания, например, паштет, мягкий сыр или непастеризованное молоко, которые связаны с риском заражения листериями [3].

Во время беременности пищевое поведение женщины может существенно меняться. Это обусловлено как базовыми внутренними механизмами обратной связи, предоставляющими информацию о голоде и сытости, так и внешней социальной средой, которая регламентирует определенное «нормальное» питание во время беременности [4]. Однако большое количество источников информации, существующих в широком доступе благодаря Интернету, порождает мифы, которые зачастую дезориентируют как будущих мам, так и медицинское сообщество.

Что на самом деле верно в отношении лучших подходов к здоровому питанию во время беременности? Обсудим наиболее популярные мифы.

Миф 1. Беременная женщина может получить все необходимые питательные вещества из пищи

Несмотря на большое количество доказательств, подтверждающих важность адекватного питания во время беременности, в среднем 20–30% беременных женщин во всем мире не получают отдельные витамины и минералы в необходимом количестве [5]. Чрезвычайно широко распространен дефицит железа и витамина D: железодефицитная анемия наблюдается у 42% беременных женщин в мире [6], дефицит витамина D выявляется у 57% беременных в европейских странах, у 64% на Американском континенте и у 87% в Юго-Восточной Азии [7]. Связано это не только с повышенными потребностями в макро- и микронутриентах во время беременности для поддержания материнского гомеостаза

и обеспечения роста и развития плода, но и с несбалансированностью рациона питания матери и наличием в рационе будущей матери «скомпрометированных» продуктов:

- растительных продуктов, обедненных по витаминам и минералам;
- неполноценных по составу продуктов животного происхождения;
- «загрязненных продуктов», содержащих ксенобиотики – пестициды, тяжелые металлы, гормоны, микробные организмы и токсины, др.;
- продуктов со скрытыми угрозами: насыщенные жиры, соль, сахар;
- продуктов с низкой усвояемостью и низкого качества.

Миф 2. Избегать патологической прибавки массы тела во время беременности можно, заменив молочные продукты обычной жирности на низкожировые

К распространенным заблуждениям относится также мнение о том, что молочные продукты, как источник насыщенных жиров, вредны для здоровья и могут способствовать возникновению рака, атеросклероза и диабета. В настоящее время доказано, что нет убедительных клинических данных, подтверждающих эти теории [8].

Цельножировые молочные продукты не провоцируют увеличение массы тела, напротив, есть много исследований, доказывающих, что употребление молочных продуктов с естественным содержанием жира снижает риск развития общего и абдоминального ожирения как у взрослых [9–12], так и у детей [13–15].

Рекомендации по питанию для населения традиционно обращают внимание на необходимость уменьшения потребления насыщенных жиров, чтобы попытаться снизить риск развития хронических заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых. Эти рекомендации основаны на упрощенном предположении, что все насыщенные жиры одинаковые и что потребление любых насыщенных жиров, включая молочные, будет приводить к повышению холестерина и увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

За последние годы отношение к молочным жирам претерпело значительные изменения. Необходимо учитывать, что наряду с насыщенными молочный жир содержит 25–45% ненасыщенных жирных кислот [16], включая трансжирные кислоты (конъюгированная линолевая кислота), оказывающие благотворное влияние на липидный обмен. Метаанализы многочисленных исследований показали, что потребление молочных продуктов с нормальной жирностью, в первую очередь кисломолочных, не увеличивает риск кардиологических заболеваний [17, 18], сахарного диабета [19] или онкологических заболеваний [20, 21] и даже может оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [22, 23].

При выборе обезжиренных молока и молочных продуктов есть риск не получить из них необходимые пищевые вещества. Молочные продукты являются основным источником кальция для человека, из них поступает до 75% этого элемента. При этом в 100 г 9%-го творога содержится 164 мг кальция, а в 1%-м – всего 120 мг. Кальций, магний,

фосфор содержатся в молочных продуктах в оптимальном соотношении и усваиваются лучше всего при условии достаточной (обычной) жирности продукта.

Нужно иметь в виду, что понятие «низкожировые продукты» неравнозначно «низкокалорийным продуктам». Основной вклад в калорийность обезжиренных молочных продуктов зачастую вносят добавленные углеводы (сахар и модифицированные крахмалы с калорийностью 160–400 ккал/100 г), вносимые в продукт для придания определенной консистенции и приятного вкуса. Однако обезжиренный йогурт с ягодным сиропом и злаками обладает более высокой энергетической ценностью, чем йогурт с натуральным содержанием жиров.

Очень важно обращать внимание на форму молочных продуктов и на состав рациона в целом. Сыр в овощном салате и сыр в составе гамбургера будут оказывать разное влияние на обмен веществ. Натуральный йогурт с естественным содержанием жиров более полезен, чем творожный пудинг с шоколадной крошкой и кусочками печенья. Натуральные молочные продукты обязательно должны присутствовать в рационе питания беременной женщины как хорошие источники белка и основной источник кальция. При непереносимости лактозы следует отдавать предпочтение кисломолочным продуктам, сыру, творогу или низколактозным молочным продуктам.

Миф 3. Если хочется сладкого, надо заменить обычный десерт на «низкокалорийный»

Готовые кондитерские изделия априори не могут быть низкокалорийными, в них просто заменяют натуральные жиры животного происхождения (сливочное масло, сливки) на более дешевые растительные заменители. Особенно часто используются пальмовое масло, растительные гидрогенизированные жиры (маргарины, спреды). Вместо яиц применяется меланж. Низкокалорийные сладости содержат большое количество простых углеводов, которые, расщепляясь, быстро повышают уровень глюкозы в крови. И бесконтрольный прием будет способствовать патологической прибавке массы тела и развитию гестационного сахарного диабета во время беременности.

Миф 4. Газированные напитки «лайт» лучше обычных

Газированные напитки «лайт» не лучше обычных, в их состав входят:

- диоксид углерода, который вызывает повышенное газообразование в кишечнике и жжение в желудке;
- ортофосфорная кислота, чаще всего используемая в качестве консерванта, которая может разрушать эмаль зубов;
- усилители вкуса и искусственные красители, которые могут спровоцировать аллергические реакции;
- вместо натурального сахара используются химические заменители, которые могут стимулировать жажду и аппетит.

Ряд исследований сообщают о более высоком риске ожирения, связанном с использованием низкокалорийных подсластителей [24, 25]. Продолжительное употребление

низкокалорийных подсластителей может снизить чувство сытости и повысить как аппетит, так и потребление сахара [26].

В большинстве рекомендаций советуют отдавать предпочтение простой питьевой воде, а не напиткам с низким содержанием сахара или напиткам с сахарозаменителями [27].

Употребление беременными газированных напитков, содержащих сахарозаменители, ассоциировано с повышением на 11 % риска преждевременных родов и на 30 % риска развития астмы у детей в возрасте 7 лет [28].

Миф 5. Дополнительный прием витаминов и минералов не влияет на состояние матери, течение и исход беременности, здоровье плода и будущего ребенка

Витамины и минералы, вместе именуемые микронутриентами, оказывают важное влияние на здоровье беременных женщин и растущего плода. Дефицит витаминов и минералов на критических стадиях развития плода имеет долгосрочные последствия для здоровья потомства.

Дефицит железа приводит к анемии, которая может увеличить риск смерти матери от кровотечения во время родов, способствовать сохранению дефицита железа у ребенка в течение первых трех лет жизни.

Дефицит железа или цинка может снизить активность инсулиноподобного фактора роста-1 и его рецепторов, тем самым подавляя рост плода. Установлена связь между малым весом при рождении и риском хронических заболеваний у потомства во взрослом и пожилом возрасте. Вес при рождении имеет обратную связь с высоким артериальным давлением и сахарным диабетом 2 типа во взрослом возрасте. Дефицит железа или цинка у матери приводит к увеличению относительной массы почек и снижению количества нефронов у потомства.

Дефицит цинка во время беременности может быть связан с гипертоническими расстройствами во время беременности, особенно в группах женщин, предрасположенных к дефициту цинка [29]. В некоторых исследованиях показано, что дефицит цинка был связан с врожденными аномалиями и задержкой нейроразвития и иммунологического развития плода. Тяжелый дефицит цинка может вызвать нарушение развития сердца плода.

Дефицит фолиевой кислоты может привести к гематологическим последствиям, осложнениям беременности и врожденным порокам развития. Дефицит йода во время беременности приводит к кретинизму, возможной гибели плода и преждевременным родам.

Биологически активная форма витамина А является важной сигнальной молекулой во время развития сердечно-сосудистой системы плода. Состояние как дефицита, так и избытка витамина А может быть связано с врожденными пороками развития.

Потребление кальция матерью во время беременности также может влиять на состояние сердечно-сосудистой системы. Добавки кальция снижают риск преэклампсии и других гипертензивных расстройств во время беременности. Известно, что преэклампсия у матери является фактором риска повышенного САД у детей-подростков [30].

Дефицит других минералов, таких как магний, селен, медь, также может быть связан с осложнениями во время беременности, родов или развития плода.

Использование микронутриентных добавок оправдано, когда потребности организма не удовлетворяются только за счет питания. Дополнительный прием микронутриентов направлен на обеспечение повышенной физиологической потребности в них во время беременности вследствие роста плода, формирования плаценты и перестройки организма женщины. Пограничная недостаточность микронутриентов на ранних сроках беременности может привести к тяжелому дефициту на более поздних сроках беременности из-за повышенных метаболических требований со стороны быстро растущей плаценты и плода.

Дефицит витаминов, выявляемый по их содержанию в крови, имеет место у значительной части обследованных беременных женщин. В Российской Федерации дефицит витаминов группы В выявляется у 20–50 % обследованных людей, в т. ч. витамина В6 – у подавляющего большинства обследованных, С – у 13–21 %, В2, D и каротина – у 49–66 % при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е (4,3–13 %). Всеми витаминами обеспечены лишь 8–10 % женщин. У подавляющего большинства беременных (70–80 %) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной деятельности. Отмечается сочетание поливитаминозного дефицита с недостаточным поступлением в организм йода, магния, кальция, фтора, других макро- и микроэлементов [31, 32].

Миф 6. Полноценное питание достаточно для восполнения дефицита фолиевой кислоты и предупреждения врожденных пороков развития (ВПР)

Если женщина получает достаточно фолиевой кислоты до и на ранних сроках беременности, это может предотвратить развитие ВПР – дефектов нервной трубки и др. Дефект нервной трубки плода – серьезные врожденные дефекты мозга (анэнцефалия) и позвоночника (расщелина позвоночника). Они развиваются на очень ранних сроках беременности, когда нервная трубка, которая в последующем становится головным мозгом и позвоночником, не закрывается должным образом.

Фолиевая кислота показала свою эффективность в предотвращении дефектов нервной трубки во многих научных исследованиях и в странах по всему миру [33–37]. Для достижения концентрации фолиевой кислоты в крови, необходимой для предотвращения дефектов нервной трубки, может потребоваться несколько месяцев ежедневного приема фолиевой кислоты в дозе 400 мкг. Начало приема фолиевой кислоты после стадии закрытия нервной трубки уже неэффективно. Именно поэтому прием фолиевой кислоты необходимо начинать в прекоцепционный период и проводить периодическую профилактику всем женщинам репродуктивного возраста.

Беременным женщинам необходим ежедневный прием 400–600 мкг фолиевой кислоты. Получить эту дозу они могут, принимая фолиевую кислоту в виде биодобавки или лекарственного препарата и/или употребляя пищу, обогащенную фолиевой кислотой (например, некоторые сухие завтраки, обогащенные витаминами).

Когортное исследование назначения препарата ЭЛЕВИТ® при беременности



Дизайн:

Когортное исследование, включавшее 2 группы пациенток:
1 – группа Элевит (1 таб/сут в течение более 1 мес., N=3929)
2 – группа контроля (монопрепараты ФК, N=4357)



Цель:

Оценка влияния приема ВМК Элевит и монопрепаратов фолиевой кислоты на здоровье матери и ребенка



Lin B, et al., 2020. Retrospective cohort study of supplemental multivitamins during pregnancy and pregnancy outcome. *Chin J Pract Gyn Obst*, February 2020, Volume 36, No. 2

Рисунок 1.

Фолиевая кислота содержится в таких продуктах, как листовые зеленые овощи, цитрусовые и бобовые. Женщинам следует придерживаться сбалансированной диеты, состоящей из продуктов, богатых естественным фолатом. Однако почти невозможно получить необходимое количество фолиевой кислоты только из натуральных продуктов [38].

Количество фолиевой кислоты и/или фолиевой кислоты в пище и время, в течение которого она потребляется до беременности, являются наиболее важными факторами в достижении концентрации фолиевой кислоты в крови, достаточно высокой для предотвращения дефектов нервной трубки.

Метаанализ 41 клинического исследования подтверждает важность применения фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами для предупреждения врожденных пороков развития. Использование поливитаминных препаратов в перигравидарном периоде снижает частоту возникновения врожденных аномалий, включая дефекты нервной трубки, сердечно-сосудистые аномалии, расщелину полости рта, аномалии мочевыводящих путей, врожденные гидроцефалии и дефекты конечностей [36].

Представляет интерес одна из недавно опубликованных работ, оценившая пользу применения ВМК сравнительно с отсутствием применения или использованием только фолиевой кислоты. Это крупное ретроспективное когортное исследование включило 8286 женщин, из которых 5301 (64%) принимали ВМК Элевит®, а 2985 (36%) беременных не использовали ВМК или принимали только фолиевую кислоту. Авторы исследования показали, что прием сбалансированного комплекса витаминов и минералов существенно улучшал течение и исходы беременности как для матери, так и для ребенка. Снижался риск таких осложнений, потенциально связанных с микронутриентным дефицитом, как ЖДА, преэклампсия, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), гестационный диа-

бет, преждевременные роды, послеродовое кровотечение, макросомия плода и низкая масса тела (маловесность) новорожденных (рис. 1).

Наблюдалось значительное снижение частоты ЖДА у беременных, принимавших ВМК Элевит®, – 1,2% по сравнению с 25,3% в группе не принимавших ВМК ($p < 0,01$). Ранее начало приема ВМК также было связано со значимой редукцией частоты ЖДА (1,3 по сравнению с 17,6%; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе женщин анемии, заболеваний иммунной системы и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта не мешало эффективному снижению риска ЖДА. Исходя из полученных данных, авторы делают вывод, что ВМК, содержащий железо, позволяет удовлетворить потребность в микроэлементе у большинства беременных женщин.

Миф 7. Нет разницы в биохимической форме фолиевой кислоты

Термины «фолиевая кислота» и «фолат» часто используются как синонимы. Однако правильный термин «фолат», объединяющий комплекс водорастворимых витаминов, к которым относятся фолиевая кислота, дигидрофолат (ДГФ), тетрагидрофолат (ТГФ), 5'10' метилтетрагидрофолат (5'10'-МТГФ) и 5' метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) [39, 40].

Фолиевая кислота – это синтетическая форма, которая практически не встречается в природе или не проявляет активности в организме человека. Активной формой является 5-метилтетрагидрофолат, который образуется в несколько этапов с участием нескольких микронутриентов (С, В6, В12 и магний). Образование 5-МТГФ зависит от активности фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), которая регулируется генетически. У женщин, носительниц генотипа МТГФР ТТ, более высокий риск развития дефицита активной формы фолата и соответственно развития дефектов нервной трубки плода.

4. Whale K., Gillison F.B., Smith P.C. 'Are you still on that stupid diet?': women's experiences of societal pressure and support regarding weight loss, and attitudes towards health policy intervention. *J Health Psychol.* 2014 Dec; 19(12):1536–46. doi: 10.1177/1359105313495072. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23928985.
5. Mousa A., Naqash A., Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients.* 2019 Feb; 20(11):2243. doi: 10.3390/nu11020443. PMID: 30791647; PMCID: PMC6413112.
6. Garzon S., Cacciola P.M., Cerelli C., Salvaggio C., Magliarditi M., Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J.* 2020 Sep; 1:35(5): e166. doi: 10.5001/omj.2020.108. PMID: 32953141; PMCID: PMC7477519.
7. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A. Jr., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016 Oct; 12(4):647–68. doi: 10.1111/mcn.12210. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373311; PMCID: PMC6860156.
8. Patton S., McNamara J.P. Milk in Human Health and Nutrition. Reference Module in Food Science, Elsevier, 2021.
9. Kratz M., Baars T., Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr.* 2013 Feb; 52(1):1–24. doi: 10.1007/s00394-012-0418-1. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22810464.
10. Crichton G.E., Alkerwi A. Whole-fat dairy food intake is inversely associated with obesity prevalence: findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. *Nutr Res.* 2014 Nov; 34(11):936–43. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.014. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25159495.
11. Zemel M.B. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr.* 2005 Dec; 24(6 Suppl):S375–46S. doi: 10.1080/07315724.2005.10719502. PMID: 16373953.
12. Holmberg S., Thelin A. High dairy fat intake related to less central obesity: a male cohort study with 12 years' follow-up. *Scand J Prim Health Care.* 2013 Jun; 31(2):89–94. doi: 10.3109/02813432.2012.757070. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23320900; PMCID: PMC3566401.
13. Beck A.L., Heyman M., Chao C., Wojcicki J. Full fat milk consumption protects against severe childhood obesity in Latinos. *Prev Med Rep.* 2017 Jul; 23(8):1–5. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.005. PMID: 28856083; PMCID: PMC5523381.
14. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W., Taveras E.M., Gillman M.W. Prospective association between milk intake and adiposity in preschool-aged children. *J Am Diet Assoc.* 2010 Apr; 110(4):563–70. doi: 10.1016/j.jada.2009.10.025. PMID: 20338282; PMCID: PMC3229928.
15. Vanderhout S.M., Birken C.S., Parkin P.C., Lebovic G., Chen Y., O'Connor D.L., Maguire J.L. TARGet Kids! Collaboration. Relation between milk-fat percentage, vitamin D, and BMI z score in early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2016 Dec; 104(6):1657–1664. doi: 10.3945/ajcn.116.139675. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27852618.
16. Тугельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания. ДеЛи плюс, 2012. Tutelyan V.A. Chemical composition and caloric content of Russian food products: Handbook. Moscow: DelI plus, 2012: 284 p. (in Russian).
17. Huith P.J., Park K.M. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr.* 2012 May; 1:3(3):266–85. doi: 10.3945/an.112.002030. PMID: 22585901; PMCID: PMC3649459.
18. Guo J., Astrup A., Lovegrove J.A., Gijbbers L., Givens D.I., Soedamah-Muthu S.S. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017 Apr; 32(4):269–287. doi: 10.1007/s10654-017-0243-1. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374228; PMCID: PMC5437143.
19. Gijbbers L., Ding E.L., Malik V.S., de Goede J., Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr; 103(4):1111–24. doi: 10.3945/ajcn.115.123216. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26912494.
20. Zhang K., Dai H., Liang W., Zhang L., Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cancer. *Int J Cancer.* 2019 May; 1:144(9):2099–2108. doi: 10.1002/ijc.31959. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30374967.
21. Nilsson L.M., Winkvist A., Esberg A., Jansson J.H., Wennberg P., van Guelpen B., Johansson I. Dairy Products and Cancer Risk in a Northern Swedish Population. *Nutr Cancer.* 2020; 72(3):409–420. doi: 10.1080/01635581.2019.1637441. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31298944.
22. Sendra E. Dairy Fat and Cardiovascular Health. *Foods.* 2020 Jun; 26:9(6):838. doi: 10.3390/foods9060838. PMID: 32604766; PMCID: PMC7353644.
23. Liu Y., Poon S., Seeman E., Hare D.L., Bui M., Iuliano S. Fat from dairy foods and 'meat' consumed within recommended levels is associated with favourable serum cholesterol levels in institutionalised older adults. *J Nutr Sci.* 2019 Mar; 21:8: e10. doi: 10.1017/jns.2019.5. PMID: 30918631; PMCID: PMC6432167.
24. Duffey K.J., Steffen L.M., Van Horn L., Jacobs D.R. Jr., Popkin B.M. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Apr; 95(4):909–15. doi: 10.3945/ajcn.111.026682. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22378729; PMCID: PMC3302365.
25. Nettleton J.A., Lutsey P.L., Wang Y., Lima J.A., Michos E.D., Jacobs D.R. Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2009 Apr; 32(4):688–94. doi: 10.2337/dc08-1799. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19151203; PMCID: PMC2660468.
26. Swithers S.E. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Sep; 24(9):431–41. doi: 10.1016/j.tem.2013.05.005. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850261; PMCID: PMC3772345.
27. Borges M.C., Louzada M.L., de Sá T.H., Lavery A.A., Parra D.C., Garzillo J.M., Monteiro C.A., Millett C. Artificially Sweetened Beverages and the Response to the Global Obesity Crisis. *PLoS Med.* 2017 Jan; 3:14(1): e1002195. doi: 10.1371/journal.pmed.1002195. PMID: 28045913; PMCID: PMC5207632.
28. Bernardo W.M., Simões R.S., Buzzini R.F., Nunes V.M., Glina F. Adverse effects of the consumption of artificial sweeteners – systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016 Apr; 62(2):120–2. doi: 10.1590/1806-9282.62.02.120. PMID: 27167540.
29. Wilson R.L., Grieger J.A., Bianco-Miotto T., Roberts C.T. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients.* 2016 Oct 15; 8(10):641. doi: 10.3390/nu8100641. PMID: 27754451; PMCID: PMC5084028.
30. Christian P. Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr.* 2010 Mar; 140(3):437–45. doi: 10.3945/jn.109.116327. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20071652.
31. Вржесинская О.А., Переврзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Коростелева М.М. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. *Вопросы питания.* 2015. 84(3): 70–76.
32. Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Gmoshinskaya M.V., Kodentsova V.M., Safranova A.I., Korosteleva M.M., Aleshina I.V., Fandeeva T.A. [Sufficiency with water-soluble vitamins and state of bone in pregnant women]. *Vopr Pitani.* 2015; 84(3):70–6. Russian. PMID: 26863809.
33. Вржесинская О.А., Гмошинская М.В., Переврзева О.Г., Коденцова В.М., Тоболева М.А., Фандеева Т.А. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами. *Фарматека. Репродуктивное здоровье.* 2015. 3(296): 48–50.
34. Vrzhesinskaya O.A., Gmoshinskaya M.V., Pereverzeva O.G., Kodentsova V.M., Tobeleva M.A., Fandeeva T.A. Evaluation of vitamin supply in pregnant women by non-invasive methods. *Pharmateca. Reproductive Health* 2015, 3 (296): 48–50.
35. Czeizel A.E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992 Dec 24; 327(26):1832–5. doi: 10.1056/NEJM199212243272602. PMID: 1307234.
36. De Wals P., Tairou F., Van Allen M.I., Lowry R.B., Evans J.A., Van den Hof MC, Crowley M., Uh S.H., Zimmer P., Sibbald B., Fernandez B., Lee N.S., Niyonsenga T. Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008 Sep; 82(9):622–6. doi: 10.1002/bdra.20485. PMID: 18655127.
37. De Wals P., Tairou F., Van Allen M.I., Uh S.H., Lowry R.B., Sibbald B., Evans J.A., Van den Hof M.C., Zimmer P., Crowley M., Fernandez B., Lee N.S., Niyonsenga T. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007 Jul 12; 357(2):135–42. doi: 10.1056/NEJMoa067103. PMID: 17625125.
38. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D., Li S., Moore C.A., Wang H., Mulnare J., Zhao P., Wong L.Y., Gindler J., Hong S.X., Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999 Nov 11; 341(20):1485–90. doi: 10.1056/NEJM199911113412001. Erratum in: *N Engl J Med.* 1999 Dec 9; 341(24):1864. PMID: 10559448.
39. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991 Jul 20; 338(8760):131–7. PMID: 1677062.
40. Tinker S.C., Cogswell M.E., Hamner H.C., Berry R.J. Usual folic acid intakes: a modelling exercise assessing changes in the amount of folic acid in foods and supplements. *National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2008.* *Public Health Nutr.* 2012 Jul; 15(7):1216–27. doi: 10.1017/S1368980012000638. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22455758.
41. Ingrid Goh Y., Bollano E., Einarson T.R., Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Aug; 28(8):680–689. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7. PMID: 17022907.
42. Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011 Mar; 3(3):370–84. doi: 10.3390/nu3030370. Epub 2011 Mar 15. PMID: 22254102; PMCID: PMC3257747.
43. Crider K.S., Devine O., Hao L., Dowling N.F., Li S., Malloy A.M., Li Z., Zhu J., Berry R.J. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 2014 Jul 29; 349: g4554. doi: 10.1136/bmj.g4554. PMID: 25073783; PMCID: PMC4115151.
44. Crider K.S., Zhu J.H., Hao L., Yang Q.H., Yang T.P., Gindler J., Maneval D.R., Quinlivan E.P., Li Z., Bailey L.B., Berry R.J. MTHFR677C>T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jun; 93(6):1365–72. doi: 10.3945/ajcn.110.004671. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21508090.
45. Shelnuft K.P., Kawull G.P., Gregory J.F. 3rd, Maneval DR, Quinlivan EP, Theriaque DW, Henderson GN, Bailey LB. Methylene tetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism affects DNA methylation in response to controlled folate intake in young women. *J Nutr Biochem.* 2004 Sep; 15(9):554–60. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.04.003. PMID: 15350988.
46. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun; 83(6 Suppl):1452S–1457S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1452S. PMID: 16841854.
47. <https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/pregnancy-health-wellness/omega-3-fish-oil-and-pregnancy/>, www.isfsl.org
48. Ouellet M., Emond Y., Chen C.T., Julien C., Bourasset F., Oddo S., LaFerla F., Bazinet R.P., Calon F. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study. *Neurochem Int.* 2009 Dec; 55(7):476–82. doi: 10.1016/j.neuint.2009.04.018. Epub 2009 May 13. PMID: 19442696.
49. Chen C.T., Domenicchiello A.F., Trépanier M.O., Liu Z., Masoodi M., Bazinet R.P. The low levels of eicosapentaenoic acid in rat brain phospholipids are maintained via multiple redundant mechanisms. *J Lipid Res.* 2013 Sep; 54(9):2410–22. doi: 10.1194/jlr.M038505. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836105; PMCID: PMC3735939.
50. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 15; 11(11): CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3. PMID: 30480773; PMCID: PMC6516961.
51. Zhang Z., Fulgoni V.L., Kris-Etherton P.M., Mittleman B.H. Dietary Intakes of EPA and DHA Omega-3 Fatty Acids among US Childbearing-Age and Pregnant Women: An Analysis of NHANES2001–2014. *Nutrients.* 2018 Mar 28; 10(4):416. doi: 10.3390/nu10040416. PMID: 29597261; PMCID: PMC5946201.

Статья поступила / Received 01.09.2021
 Получена после рецензирования / Revised 06.09.2021
 Принята в печать / Accepted 07.09.2021

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. 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
Волкова Людмила Юрьевна, к.м.н., ст. преподаватель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Водолазкая Ангелина Николаевна, врач диетолог-эндокринолог медицинского центра⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ОО «МС Групп», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ОО «Эль-Клиник», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci, prof., head of Dept of Diетetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Diетetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-0333>
Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dep². E-mail: elvprokopenko@gmail.com
Volkova Lyudmila Y., PhD Med, senior lecturer at Dept of Organizational and Methodological Management and Analysis of Quality of Medical Care³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Vodolazkaya Angelina N., nutritionist-endocrinologist⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

¹Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

²MS Group, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴Ei-Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Прокопенко Е.В., Волкова Л.Ю., Водолазкая А.Н. Питание беременных: развенчиваем мифы! *Медицинский алфавит.* 2021; (23): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-13-18>

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Prokopenko E.V., Volkova L.Yu., Vodolazkaya A.N. Nutrition for pregnant women: debunking the myths! *Medical Alfabavit.* 2021; (23): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-13-18>



ЭЛЕВИТ® 2¹

ПОЛНОЦЕННОЕ РАЗВИТИЕ ВСЕХ ОРГАНОВ МАЛЫША



Две самые полезные² омега-3
кислоты для строительства
всех тканей организма ребенка,
включая нервную
и сердечно-сосудистую системы



L.RU.MKT.CC.06.2020.3236

1. Биологически активная добавка к пище «Второй и Третий Триместр» товарного знака «Элевит»®. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003192.09.19 от 05.09.2019 г.

2. Докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК), по данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

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



ЭЛЕВИТ®

Индивидуальный подход

к каждой женщине и забота о рождении здорового ребенка



Для женщин без сопутствующих заболеваний,
С НИЗКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПОВИТАМИНОЗОВ*

ИМТ менее 30 кг/м² / гемоглобин \geq 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.

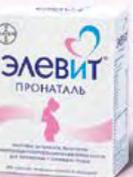
КОРМЛЕНИЕ

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 А, витамина D, 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 А и D во избежание передозировки. Рег. номер: П N015935/01, инструкция по применению от 16.06.2020. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

² Барков И.И. Индивидуальный подход к микроэlementной поддержке беременности // Акшерство и гинекология. 2020; № 6 (приложение): 14–16.

³ Элевит® 1 Планирование и Первый Триместр биологически активная добавка к пище, № RU.7.99.98.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017. Далее – «Элевит® 1».

⁴ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016.

⁵ Элевит® 2 Второй и Третий Триместр товарного знака «Элевит®» биологически активная добавка к пище, № RU.77.99.11.003.E.003192.09.19 от 05.09.2019. Далее – «Элевит® 2».

⁶ По данным American Pregnancy Association, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>.

⁷ Элевит® 3 Кормление биологически активная добавка к пище, № RU.77.99.11.003.E.001548.03.17 от 31.03.2017. Далее – «Элевит® 3 Кормление».

⁸ ООО «БАЙЕР» Соловьев, «Розничный аудит 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 А и витамина D₃, среди безрецептурных лекарственных препаратов и биологически активных добавок группы O4A4 «Мультивитамин + минералы для беременных и кормящих» (классификация consumer healthcare).

⁹ Согласно инструкции «Элевит® Пронаталь» может применяться на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

¹⁰ Czeizel 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.

¹¹ 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.

¹² По данным ежемесячного 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



Неизвестное об известном: *Lactobacillus plantarum*. Вчера, сегодня, завтра

Е. А. Никитина, С. В. Орлова, С. С. Иванов, А. А. Орлова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

РЕЗЮМЕ

Адекватное взаимодействие между макроорганизмом и микробиотой лежит в основе правильного обмена веществ и в целом здоровья человека. Пробиотики позволяют проводить целенаправленную коррекцию отдельных метаболических процессов, снижая риск развития заболеваний или повышая эффективность лекарственной терапии. *Lactobacillus plantarum* демонстрирует высокую эффективность в коррекции нарушений микробиоты, улучшении обмена веществ, регуляции воспаления и иммунитета. Проводится непрерывный поиск новых штаммов микроорганизмов, оказывающих иммунокорректирующее и метаболическое действие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *L. plantarum*, пробиотики, микробиота, микробиоценоз, обмен веществ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Unknown Known: *Lactobacillus plantarum*. Yesterday, Today, Tomorrow

E. A. Nikitina, S. V. Orlova, S. S. Ivanov, A. A. Orlova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

Adequate interaction between the macroorganism and the microbiota is the basis for proper metabolism and overall human health. Probiotics allow for targeted correction of individual metabolic processes, reducing the risk of developing diseases or increasing the effectiveness of drug therapy. *Lactobacillus plantarum* demonstrates high efficiency in correcting microbiota disorders, improving metabolism, regulating inflammation and immunity. A continuous search is carried out for new strains of microorganisms that have an immunocorrelating and metabolic effect.

KEY WORDS: *L. plantarum*, probiotics, microbiota, microbiome, metabolism

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

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Данные, полученные за последние 40 лет, указывают на тесную взаимосвязь между микробиомом человека и его здоровьем. Разнообразие и состав микробиоты играют важную роль в формировании и функционировании кишечника, головного мозга, печени, мышц, почек, иммунной системы, кожи и других органов и систем. Микробиота принимает участие в регуляции иммунного ответа, деления клеток, воспаления и обмена веществ. При нарушении микробиоценоза для восстановления его структуры и функции могут применяться пробиотические препараты. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточных количествах оказывают положительное влияние на макроорганизм [1]. Для того чтобы относиться к пробиотикам, микроорганизм должен быть способен выживать в желудочно-кишечном тракте и размножаться в кишечнике, приносить пользу хозяину за счет размножения или проявляемой активности, быть нетоксичным и непатогенным, обеспечивать защиту от патогенных микроорганизмов и не передавать устойчивость к антибиотикам.

Большинство из известных в настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов являются частью нормальной микробиоты организма человека или присутствуют в продуктах питания, имеющих давнюю историю пищевого применения.

Lactobacillus plantarum – вид лактобактерий, который все чаще используется для создания пробиотических препаратов. Бактерии *L. plantarum* обычно поступают в организм человека с растениями, где они обнаруживаются по всей поверхности. Предполагают, что лактобациллы оказывают защитное действие на растения, а также способствуют их высокой урожайности.

Лактобактерии широко используются в пищевой промышленности при создании ферментированных продуктов. Лактобациллы придают продуктам оригинальный вкус, цвет, аромат и консистенцию, угнетают размножение патогенных микроорганизмов, тем самым предотвращая порчу и увеличивая срок хранения продуктов. В отличие от других лактобактерий *L. plantarum* практически не содержится в составе кисломолочных продуктов. С помощью *L. plantarum* происходит ферментирование таких продуктов, как овощи (квашеная капуста, соленые огурцы, оливки, кимчи), мясо (пепперони, саями и др.), хлеб на закваске, темпе и соевый соус [2]. Для всех лактобактерий характерна кислотоустойчивость, при этом *L. plantarum* являются одними из лидеров по этому показателю, сохраняя способность к росту даже при pH 2,8.

В составе специализированной пищевой продукции, включая БАД к пище, содержится до 5×10^9 КОЕ бактерий рода *Lactobacillus*, в т.ч. *L. plantarum*. В лекарственных

средствах содержание пробиотических микроорганизмов может варьироваться в зависимости от формы препарата и установленной терапевтической дозы.

В организме человека *L. plantarum* обнаруживаются в ротовой полости, на поверхности эпителия и в просвете толстой кишки.

Ротовая полость

Пробиотические микроорганизмы могут подавлять размножение отдельных патогенных микроорганизмов в ротовой полости и оказывать иммуномодулирующее действие [3]. Одним из главных патогенов в ротовой полости считается *Enterococcus faecalis*, который, попадая в корневой канал при лечении зуба, может приводить к развитию хронического периодонтита. Липотейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки *L. plantarum*, оказывает антимикробное действие в отношении биопленок, сформированных как *Ent. faecalis*, так и несколькими видами микроорганизмов. Она также ингибирует образование биопленок *Strep. mutans*, который вносит существенный вклад в развитие кариеса. Добавление *L. plantarum* усиливает антимикробный эффект стандартных лекарственных средств (хлоргексидина и гидроксида кальция).

Ранее было показано, что прием пробиотиков при хроническом периодонтите способствует повышению эффективности нехирургических методов лечения, в частности удаления зубного камня и выравнивания поверхности корней зуба [4]. Прием пробиотика, содержащего убитый нагреванием *L. plantarum* L-137 (*HK L-137*), в течение 12 недель способствовал значительному уменьшению глубины пародонтальных карманов у пациентов, проходящих поддерживающую пародонтальную терапию [5].

Клиническая эффективность пробиотика, содержащего комбинацию *L. plantarum* *CECT7481* (*KABP-051*) и *L. brevis* *CECT7480* (*KABP-052*), была исследована в отношении уменьшения инфекционных осложнений и облегчения симптомов у пациентов, которым проводилась операция по удалению зубов мудрости. Из 38 пациентов инфекционный процесс на первой неделе развился у трех человек: у одного в группе принимавших пробиотик и у двух человек из группы плацебо. Прием пробиотика значительно уменьшал боль и проблемы с приемом пищи на 5–7-й дни после операции [6].

Кишечно-легочная ось

Состояние микробиоты кишечника и функция дыхательной системы взаимосвязаны. Дендритные клетки, присутствующие в стенке кишечника, и макрофаги дыхательных путей могут собирать и представлять антигены лимфоцитам в соседних лимфоидных тканях. Циркулируя в лимфатической системе, эти локально активированные клетки модулируют системный иммунитет организма. В настоящее время пробиотики активно используются для профилактики и комплексной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Метаанализ, объединивший результаты 12 исследований, показал, что прием пробиотиков предупреждает развитие и повышает эффективность лечения острых

респираторных заболеваний (ОРЗ). Пробиотики снижали число заболевших ОРЗ на 47% ($p < 0,001$) и продолжительность болезни в среднем на 1,89 дня ($p < 0,001$). В анализ были включены исследования, в которых применялись различные штаммы микроорганизмов, включая *L. plantarum* *HEAL 9* [7]. Еще один штамм *L. plantarum* *DR 7* показал способность сокращать продолжительность назальных симптомов и заболеваемость ОРЗ через 12 и 4 недели приема соответственно [8]. При этом наблюдались интересные различия в механизме действия в разных возрастных группах. У молодежи (18–30 лет) пробиотик стимулировал образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 и экспрессию CD44 и CD117, а также снижал интенсивность перекисного окисления. В более старшей возрастной группе (30–60 лет) *L. plantarum* *DR 7* подавляла образование провоспалительных цитокинов ИФ- γ и ФНО- α и экспрессию CD4 и CD8.

Неонатальная смертность остается серьезной медицинской и социальной проблемой. В 2019 г. в течение первого месяца жизни в мире умерло 2,4 миллиона детей [9]. Одной из основных причин смерти являются инфекции. Прием синбиотика, содержащего *L. plantarum* и фруктоолигосахариды, снижал риск развития инфекции нижних дыхательных путей, сепсиса и смерти у новорожденных [10].

Проводятся исследования по включению пробиотиков в схему лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 для профилактики дисбиоза, микробной транслокации и диареи [11]. Исследование, проведенное в Италии, показало, что добавление к стандартной схеме лечения поликомпонентного пробиотика, включающего *L. plantarum* *DSM 32244*, в 8 раз снижало риск развития дыхательной недостаточности у госпитализированных пациентов с поражением более 50% площади легких. В отличие от пациентов контрольной группы никто из пациентов, получавших пробиотик, не умер и не был переведен в отделение интенсивной терапии [12]. После перенесенной инфекции COVID-19 изменение состава и разнообразия микробиоты кишечника может сохраняться на протяжении полугода [13]. В этот период наблюдается снижение концентрации лакто- и бифидобактерий [14] и повышение численности условно-патогенных микроорганизмов, включая *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* и *Morganella morganii* [11], что создает условия для развития заболеваний кишечника и делает жизненно важным прием пробиотиков.

L. plantarum и атопический дерматит

Микробиота не только оказывает защитное действие в отношении инфекционных агентов, но и регулирует активность иммунной системы и воспалительной реакции при аллергических и аутоиммунных заболеваниях [15–17]. Согласно руководству Всемирной аллергологической организации (WAO) прием пробиотиков может быть полезен беременным, кормящим женщинам и детям из семей группы риска по развитию аллергических заболеваний для снижения риска развития аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита [18].

Линия пробиотиков Эвалар на основе штамма *Lactobacillus plantarum*¹

МУЛЬТИФЛОРА ХОЛЕСТЕРОЛ пробиотик
 Lactobacillus plantarum CECT7481, Lactobacillus brevis CECT7480, Pediococcus acidilactici CECT8633*

МУЛЬТИФЛОРА ДЕНТА пробиотик
 Lactobacillus plantarum CECT7481, Lactobacillus brevis CECT7480, Pediococcus acidilactici CECT8633*

ОРВИС пробиотик
 Lactobacillus plantarum DR7*

МУЛЬТИФЛОРА ФЕМИ пробиотик
 Lactobacillus plantarum 11001*

МУЛЬТИФЛОРА ДЕРМА пробиотик
 Lactobacillus sakei Probio 65*

Концепция кишечно-органных осей на примере пробиотиков Эвалар

Пробиотики нового поколения Эвалар

- Инновационные² штаммы представлены только в препаратах от компании Эвалар³
- Европейское сырье высокого качества – от компании АВ-Biotics, Испания
- Удобная схема приема – одна таблетка/капсула в день
- Произведено по международному стандарту качества GMP



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

¹ Применимо к препаратам: Орвис Пробиотик, Мультифлора Дента, Мультифлора Феми, Мультифлора Холестерол. ² Подтверждается патентами: Мультифлора Дента: пробиотическая композиция для здоровья полости рта [Текст]: пат. RU 2584610 С2 Рос. Федерация / КУНЬЕ НАСТЕЛЬЯНА Хорди; патентообладатель АВ-БИОТИКС С. А. (ES). — № 2013111767/10; заявл. 17.08.2011; опубл. 27.09.2014, Бюл. № 23. Мультифлора Дента: Patent No. WO 2006/080822 A1. (03.08.2006). Мультифлора Феми: штамм *Lactobacillus reuteri* в качестве пробиотика [Текст]: пат. 030595 В1 Рос. Федерация / Эспадалер Масо Хорди, Лосада Диас Мигель Анхель (ES); патентообладатель ГИНЕА ЛАБОРАТОРИОС, С. Л. (ES) — № 201690218; заявл. 11.08.2014; опубл. 31.08.2018. ³ Эксклюзивное право для использования в России на сентябрь 2021 г. * *Lactobacillus plantarum* DR7, CECT7481, CECT7527, CECT7528, CECT7529, 11001, *Lactobacillus sakei* Probio 65, *Lactobacillus brevis* CECT7480, *Pediococcus acidilactici* CECT8633

Для пациентов с атопическим дерматитом характерно изменение состава микробиоценоза: снижение концентрации бифидобактерий и более частое выявление стафилококка, при этом концентрация бифидобактерий обратно коррелирует с тяжестью заболевания [19]. Прием пробиотиков, содержащих *L. plantarum*, способствовал облегчению симптомов атопического дерматита по шкале оценки степени тяжести атопического дерматита (SCORAD). У детей эффективность продемонстрировали пробиотики на основе штаммов *IS-10506* [20] и *CJLP133* [21, 22], у взрослых – *IS-10506* [23] и *YIT 0132* [24]. Наряду с улучшением клинической симптоматики прием пробиотиков приводил к снижению концентрации эозинофилов и провоспалительных цитокинов.

Пробиотики и кишечник

Микробиота играет важную роль в поддержании структуры и функциональной активности желудочно-кишечного тракта. Бактерии регулируют деление кишечных эпителиоцитов, стимулируют образование муцина, оказывают влияние на кишечную проницаемость, играют важную роль в реализации иммунного ответа.

Выделяемые комменсальными микроорганизмами антимикробные вещества препятствуют адгезии патогенов, стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ и регулируют интенсивность воспалительной реакции. Наряду с другими лактобактериями *L. plantarum* принимают участие в защите кишечника от размножения условно-патогенной и патогенной микробиоты. Отдельные штаммы *L. plantarum ZDY2013*, *B7* и их метаболиты продемонстрировали способность подавлять размножение и адгезию *H. pylori*, а также оказывать противовоспалительное и антиканцерогенное действие [25–27].

Для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) традиционно применяются разные виды лактобактерий, включая *L. rhamnosus GG*, *L. casei*, *L. acidophilus* и поликомпонентные формулы. *L. plantarum 299v* продемонстрировала способность снижать вероятность появления жидкого или водянистого стула и тошноты на фоне приема антибиотиков [28]. Ранее было показано, что комбинированный пробиотик, содержащий *L. plantarum LP01*, *L. lactis subspecies cremoris LLC02* и *L. delbrueckii* облегчал антибиотик-ассоциированные симптомы при лечении ларинготрахеита [29] и фаринготонзиллита [30]. У детей комбинация *L. plantarum PL02* с бифидобактериями и *L. rhamnosus* приводила к уменьшению частоты стула на фоне антибиотикотерапии среднего отита, инфекций дыхательных путей и/или ИМП [31].

Пробиотики широко используются при функциональных расстройствах кишечника, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор и др. При СРК способность уменьшать интенсивность абдоминальных болей, вздутия и других симптомов показали различные штаммы лакто- и бифидобактерий, включая *L. plantarum*. Предполагают, что наиболее эффективны могут быть монокомпонентные пробиотики с высокой концентрацией микроорганизмов ($\geq 10^{10}$ КОЕ/д), принимаемые не более 8 недель [32].

Как показали результаты метаанализа 15 исследований, при функциональном запоре у взрослых необходимо использовать пробиотики, содержащие не менее двух штаммов микроорганизмов. Комплексные пробиотики сокращают время кишечного транзита, увеличивают частоту стула, уменьшают вздутие и улучшают консистенцию стула [33]. Хронические запоры являются частой проблемой у пожилых людей, значительно ухудшая их качество жизни. Пробиотик, содержащий *L. plantarum CECT 7315/7316*, способствовал улучшению моторной функции кишечника, улучшению метаболических показателей и качества жизни пожилых людей [34].

В настоящее время пристальное внимание приковано к взаимодействию микробиоты кишечника и функции мозга. *L. plantarum DR 7* оказывает успокаивающее действие на людей, находящихся в состоянии стресса. При приеме данного штамма пробиотика в кишечнике возрастает концентрация микроорганизмов, влияющих на обмен дофамина и серотонина. Прием пробиотика приводил к снижению концентрации кортизола и уменьшению субъективного ощущения стресса и тревоги. У людей старше 30 лет наблюдалось также улучшение отдельных показателей памяти и когнитивной функции [35]. Позднее было показано, что пробиотик может влиять на моторику кишечника при психогенной диарее, возникающей на фоне стресса, невротического или депрессивного состояния. Прием 10^9 КОЕ/д *L. plantarum DR 7* на протяжении 12 недель уменьшал частоту дефекации по сравнению с плацебо и повышал разнообразие микробиоты кишечника [36].

Кишечно-урогенитальная ось

Действие пробиотиков в отношении профилактики и рецидива инфекций мочевыводящих путей (ИМП) остается спорным. В кокрейновском обзоре, объединившем 9 исследований, пробиотики не продемонстрировали способности снижать риск рецидива ИМП [37]. Позднее было показано, что у детей добавление пробиотиков к антибиотикотерапии снижает риск развития ИМП [38]. В настоящее время ведется поиск штаммов, которые могут подавлять размножение основных видов бактерий, вызывающих ИМП. Потенциальными кандидатами являются штаммы *L. plantarum CECT 8675* и *CECT 8677*. Они оказывают бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении уропатогенной *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis*, способны размножаться в условиях, имитирующих кишечную и влагалищную среду, а также обладают высокой кислотоустойчивостью [39], что важно для пероральных пробиотиков.

Микроценоз влагалища – часть микробиоценоза женщины, состоящая из микроорганизмов нескольких генетически близких типов, связанных между собой общими требованиями к среде обитания, нередко в значительной степени создаваемой самой совокупностью микроорганизмов, составляющих микробиоценоз [40]. Одним из частых следствий нарушения микробиоценоза является развитие вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Несмотря на то что основными вагинальными видами лактобактерий являются *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners*, *L. plantarum* также показали эффективность

при вульвовагинальном кандидозе. Интравагинальное применение *L. plantarum P17630* во время и после противогрибковой терапии способствовало значительному повышению количества лактобактерий во влагалище и более эффективному устранению вагинального дискомфорта, чем плацебо [41]. Добавление пробиотика *L. plantarum I1001* к клотримазолу приводило к трехкратному снижению риска рецидива ВВК по сравнению с изолированным использованием антимикотического средства [42].

Метаболическое действие микробиоты

Микробиота играет важную роль в метаболизме макро- и микронутриентов, оказывая влияние на развитие таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, саркопения, мочекаменная болезнь и др. Микроорганизмы принимают участие в переваривании белков и пищевых волокон, синтезе витаминов, метаболизме аминокислот, желчных кислот и холестерина, влияют на чувствительность к инсулину, усвоение минералов и микроэлементов (кальция, железа, йода и др.). Наряду с участием в обмене макронутриентов микробиота регулирует обмен органических кислот, некоторых минералов и витаминов. Пробиотики, содержащие *L. plantarum*, продемонстрировали способность вызывать разрушение оксалатов в кишечнике, что важно при мочекаменной болезни [43, 44]. Они способны влиять на обмен пуринов, снижая концентрацию мочевой кислоты в крови [45, 46]. *L. plantarum* повышают биодоступность кальция [47, 48] и железа [49, 50] из пищевых продуктов. Штамм *L. plantarum 299v* применялся у спортсменок с дефицитом железа (ферритин < 30 мкг/л). Было показано, что добавление пробиотика к стандартным препаратам железа способствует более выраженному и быстрому восполнению резервов железа, а также улучшает самочувствие у женщин [51].

Влияние пробиотиков на массу тела

Известно, что микробиота оказывает влияние на массу тела и обмен холестерина. У людей с ожирением наблюдаются характерные изменения состава микробиоты кишечника: увеличение представителей типа Firmicutes и уменьшение Bacteroidetes [52]. Предполагают, что увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes облегчает извлечение энергии из съеденной пищи и увеличивает запасы энергии в жировой ткани хозяина.

Разные виды лактобактерий вырабатывают разные ферменты, принимающие участие в расщеплении углеводов и жиров, и вследствие этого по-разному влияют на массу тела. Прием *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. sakei* и *L. ingluviei* ассоциирован с увеличением массы тела, в то время как *L. plantarum* и *L. gasseri*, напротив, защищают от накопления избыточной массы тела [53, 54].

Пробиотик, содержащий три штамма *L. plantarum* – *CECT 7527*, *7528* и *7529*, показал способность замедлять прибавку массы тела у экспериментальных животных, которые получали корм с высоким содержанием жиров. Прием пробиотика также положительно влиял на состояние печени, уменьшая накопление жиров, и снижал

концентрацию лептина, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке, защищая животных от последствий несбалансированного питания [55]. Прием *L. plantarum Dad-13* способствовал снижению концентрации Firmicutes, увеличению Bacteroidetes и снижению массы тела у пациентов с избыточной массой тела [56].

Влияние пробиотиков на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Влияние лакто- и бифидобактерий на обмен холестерина было изучено в большом количестве исследований [57]. Пробиотики способны уменьшать усвоение холестерина или усиливать его выведение из организма, осуществляя свое действие через различные механизмы: связывая холестерин в кишечнике и встраивая в свою клеточную мембрану [58]; синтезируя ферменты, расщепляющие холестерин [59]; нарушая кишечно-печеночный кругооборот желчных кислот [60]; изменяя рН кишечника; влияя на образование мицелл, пути транспорта и метаболизм холестерина и липопротеинов [61–63]. *L. plantarum DR 7*, например, ассимилирует холестерин, предупреждает его накопление в клетках печени и кишечника, а также снижает экспрессию ГМГ-КоА редуктазы [64].

Метаанализы множества клинических исследований подтвердили гипохолестеринемический эффект пробиотиков у пациентов с гиперхолестеринемией [65, 66]. В исследованиях использовались различные варианты лакто- и бифидобактерий, включая моно- и поликомпонентные препараты *L. plantarum*. Было показано, что инкапсулированные формы были более эффективны, чем обогащенные кисломолочные продукты [66]. В еще одном метаанализе было установлено, что *L. plantarum* вызывают более выраженное снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП, чем другие штаммы лактобактерий [67]. Прием комплекса *L. plantarum CECT 7527*, *7528* и *7529* в течение 12 недель приводил к снижению концентрации общего холестерина в среднем на 13,6%. У пациентов со исходными значениями общего холестерина 6,49–7,76 ммоль/л наблюдался более выраженный эффект: снижение концентрации общего холестерина составило 17,4%, холестерина ЛПНП – 17,6%, окисленного ХС-ЛПНП – 15,6% [68].

L. plantarum также может регулировать артериальное давление, подавляя активность ангиотензинпревращающего фермента и способствуя выработке оксида азота [69]. Мета-анализ 7 исследований по приему пробиотиков, содержащих разные штаммы *L. plantarum*, показал, что *L. plantarum* вызывают небольшое, но статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления [70].

Изменение состава микробиоты и сахарный диабет

Участие микроорганизмов кишечника в переваривании и усвоении углеводов и жиров, регуляции времени кишечного транзита, мукозального иммунитета, кишечной проницаемости, системного воспаления и массы тела позволяет рассматривать микробиоту как один из способов

профилактики развития сахарного диабета 2 типа (СД) и его осложнений [71]. КЦЖК, синтезируемые комменсальными бактериями, не только усиливают инсулин-опосредованное усвоение глюкозы, но и подавляют глюконеогенез в клетках [71, 72]. Для пациентов с сахарным диабетом характерны определенные изменения состава микробиоты кишечника: снижение количества Firmicutes и повышение β -proteobacteria, концентрация последних коррелирует с уровнем глюкозы в плазме.

Гипогликемическое действие пробиотиков было доказано в большом количестве исследований. Пробиотики способствуют снижению концентрации HbA1c% в среднем на 0,24 ($p=0,02$), глюкозы натощак – на 0,44 ммоль/л и индекса НОМА-IR – на 1,07 ($p < 0,00001$) [73]. Наиболее часто используются пробиотики, содержащие лактобактерии в форме моно- или поликомпонентных формул, при этом наибольшей эффективностью обладают поликомпонентные пробиотики, содержащие *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* и *B. lactis* [74]. *L. plantarum* редко использовались в клинических исследованиях, однако экспериментальные работы последних лет указывают на то, что отдельные штаммы (*L. plantarum CFM0236*, *SS18*, *TWK10*) также обладают гипогликемической активностью [75–77].

При СД 1 типа пробиотики применяются для подавления системного воспаления, оксидативного стресса и регуляции иммунитета. Было обнаружено, что прием на протяжении трех месяцев поликомпонентного пробиотика, содержащего *L. plantarum DSM 24730*, при впервые выявленном СД 1 типа способствует снижению HbA1c, а также общей и болюсной дозы инсулина по сравнению с плацебо [78].

Связь пробиотиков и мышечной системы

В настоящее время пробиотики рассматриваются в качестве одного из средств, принимающих участие в поддержании физической работоспособности как в молодом, так и в пожилом возрасте. Это обусловлено участием микробиоты в переваривании белков, усвоении аминокислот, регуляции захвата глюкозы миоцитами [79] и подавлением образования провоспалительных медиаторов, которые вызывают разрушение скелетной мускулатуры [80–82].

Отдельные штаммы *L. plantarum (TWK10, PS128)* показали способность снижать концентрацию маркеров воспаления и оксидативного стресса, отражающих повреждение мускулатуры при занятиях спортом [83–84], и повышать объем скелетной мускулатуры, физическую силу и выносливость [85–87], в том числе у пожилых людей с саркопенией [88].

Заключение

Таким образом, *Lactobacillus plantarum* демонстрирует высокую эффективность в коррекции нарушений микробиоты, улучшении обмена веществ, регуляции воспаления и иммунитета. Проводится непрерывный поиск новых штаммов микроорганизмов, оказывающих иммунокорректирующее и метаболическое действие.

Список литературы / References

1. FAO/WHO Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. [(accessed on 21 November 2020)]; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002 Available online: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
2. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними: учебно-методическое пособие / Д. Р. Яруллина, Р. Ф. Фахруллин. Казань: Казанский университет, 2014. 51 с.
Bacteria of *Lactobacillus* genus: general characteristics and methods of working with them: Study guide / D. R. Yarulina, R. F. Fakhullin. Kazan: Kazan University, 2014. 51 p.
3. Kumar G, Tewari S, Tagg J, Chikindas ML, Popov IV, Tiwari SK. Can Probiotics Emerge as Effective Therapeutic Agents in Apical Periodontitis? A Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Apr;13(2):299–314. doi: 10.1007/s12602-021-09750-2. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33580864.
4. Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2018 Aug;9(3): e12338. doi: 10.1111/jicd.12338. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29604177.
5. Iwasaki K, Maeda K, Hidaka K, Nemoto K, Hirose Y, Deguchi S. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(3):207–14. doi: 10.3290/j.ohpd.a36099. PMID: 27175447.
6. Ferrés-Amat E, Espadaler-Mazo J, Calvo-Guirado JL, Ferrés-Amat E, Mareque-Bueno J, Salavert A, Aguiló-García M, Moreno-Centeno J, Ferrés-Padró E. Probiotics diminish the post-operative pain following mandibular third molar extraction: a randomised double-blind controlled trial (pilot study). *Benef Microbes*. 2020 Nov 15;11(7):631–639. doi: 10.3920/BM2020.0090. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33124895.
7. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3;(2): CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. PMID: 25927096.
8. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2019 Jun;102(6):4783–4797. doi: 10.3168/jds.2018-16103. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954261.
9. Повышение показателей выживаемости и благополучного развития новорожденных. Информационный бюллетень ВОЗ.
Newborns: improving survival and well-being. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
10. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, Baccaglini L, Mohapatra A, Mohapatra SS, Misra PR, Chaudhry R, Chen HH, Johnson JA, Morris JG, Paneth N, Gewolb IH. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 2017 Aug 24;548(7668):407–412. doi: 10.1038/nature23480. Epub 2017 Aug 16. Erratum in: *Nature*. 2017 Nov 29; PMID: 28813414.
11. Peng J, Zhang M, Yao G, Kwok LY, Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr*. 2021 Jun 10;8:669808. doi: 10.3389/fnut.2021.669808. PMID: 34179059; PMCID: PMC8222530.
12. d'Efforre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, Ruberto F, Rossi G, Celani L, Scagnolari C, Mastropietro C, Trinchieri V, Recchia GE, Mauro V, Antonelli G, Pugliese F, Mastroianni CM. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 7;7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389. PMID: 32733907; PMCID: PMC7358304.
13. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, Wu WR, Yang Y, Li Y, Xu KJ, Ding C, Luo R, Huang C, Yu L, Xu M, Yi P, Liu J, Tao JJ, Zhang H, Lv L, Wang B, Sheng J, Li L. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr 8; gutjnl-2021-324090. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324090. Epub ahead of print. PMID: 33833065.
14. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Feb 21;49(1):147–157. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. PMID: 32096367.
15. Wen K, Li G, Bui T, Liu F, Li Y, Kocher J, Lin L, Yang X, Yuan L. High dose and low dose *Lactobacillus acidophilus* exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1198–207. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.107. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22178726; PMCID: PMC3269528.
16. Cuello-García CA, Brożek JL, Fioocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, Gandhi S, Agarwal A, Zhang Y, Schünemann HJ. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):952–61. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044853.
17. Trikamjee T, Comberlati P, D'Auria E, Peroni D, Zuccotti GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Front Pediatr*. 2021 Jan 12;8:577413. doi: 10.3389/fped.2020.577413. PMID: 33585361; PMCID: PMC7874114.
18. Fioocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Waserman S, Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 27;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2. PMID: 25628773; PMCID: PMC4307749.
19. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Mar;111(3):587–91. doi: 10.1067/mai.2003.105. PMID: 12642841.

20. Prakoewa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, Indramaya DM, Kusumowidagdo ER, Suroño IS. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):833–840. doi: 10.3920/BM2017.0011. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022387.
21. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, Hwang S, Ahn K, Kim J. A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Nov;23(7):667–73. doi: 10.1111/pai.12010. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23050557.
22. Kim J, Lee BS, Kim B, Na I, Lee J, Lee JY, Park MR, Kim H, Sohn I, Ahn K. Identification of atopic dermatitis phenotypes with good responses to probiotics (Lactobacillus plantarum CJLP133) in children. *Benef Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):755–761. doi: 10.3920/BM2017.0034. PMID: 29035111.
23. Prakoewa CRS, Bonita L, Karim A, Herwanto N, Umborowati MA, Setyaningrum T, Hidayati AN, Suroño IS. Beneficial effect of Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2020 Nov 8;1–8. doi: 10.1080/09546634.2020.1836310. Epub ahead of print. PMID: 33040631.
24. Harima-Mizusawa N, Kamachi K, Kano M, Nozaki D, Uetake T, Yokomizo Y, Nagino T, Tanaka A, Miyazaki K, Nakamura S. Beneficial effects of citrus juice fermented with Lactobacillus plantarum YIT 0132 on atopic dermatitis: results of daily intake by adult patients in two open trials. *Biosci Microbiota Food Health*. 2016;35(1):29–39. doi: 10.12938/bmfh.2015–010. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26858928; PMID: PMC 4735031.
25. Zhao K, Xie Q, Xu D, Guo Y, Tao X, Wei H, Wan C. Antagonistics of Lactobacillus plantarum ZDY2013 against *Helicobacter pylori* SS1 and its infection in vitro in human gastric epithelial AGS cells. *J Biosci Bioeng*. 2018 Oct;126(4):458–463. doi: 10.1016/j.jbiosc.2018.04.003. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29699944.
26. Sunanliganon C, Thong-Ngam D, Tumwasorn S, Klaikeaw N. Lactobacillus plantarum B7 inhibits *Helicobacter pylori* growth and attenuates gastric inflammation. *World J Gastroenterol*. 2012 May 28;18(20):2472–80. doi: 10.3748/wjg.v18.i20.2472. PMID: 22654444; PMID: PMC 3360445.
27. Maleki-Kakelar H, Dehghani J, Barzegari A, Barar J, Shirmohammadi M, Sadeghi J, Omid Y. Lactobacillus plantarum induces apoptosis in gastric cancer cells via modulation of signaling pathways in *Helicobacter pylori*. *Bioimpacts*. 2020;10(2):65–72. doi: 10.34172/bi.2020.09. Epub 2019 Jun 28. PMID: 32363150; PMID: PMC 7186545.
28. Lönnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Feb;44(2):106–112. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b2683f. PMID: 19727002.
29. La Mantia I, Gelardi M, Drago L, Aragona SE, Cupido G, Vicini C, Berardi C, Ciprandi G; Italian Study Group on Upper Respiratory Infections: Albanese G, Anni A, Antoniacomi G, Artoni S, Asprella G, Azzaro R, Azzolin A, Balduzzi A, Barbarino I, Berardi C, Bertetto BI, Bianchi A, Bianco N, Bonanno A, Bordonaro C, Brindisi AM, Bucolo S, Bulzoni AG, Caligo G, Capaccio P, Capelli M, Capone A, Carboni S, Carluccio G, Casaula M, Cassano M, Cavaliere M, Ciabattoni A, Conti A, Cordier A, Cortellessa F, Costanzo M, Cupido F, D'Ascanio L, Danza C, D'Auria C, De Ciccio M, De Luca C, D'Emilia M, Dessi R, Di Lullo A, D'Urso M, Falchetti S, Falciglia R, Fera G, Ferrari G, Ferraro SM, Fini O, Fiorella M, Floriddia A, Asprea F, Fusco C, Fuson R, Gallo A, Gambardella T, Gambardella G, Giangregorio F, Gramellini G, Ierace M, Ingrá F, La Paglia A, Lanza L, Lauletta R, Lavazza P, Leone M, Lovotti P, Luperto P, Maniscalco F, Marincolo I, Martone R, Melis A, Messina A, Milone V, Mira N, Montanaro SC, Muià F, Nacci A, Nardello E, Paderno L, Padovani D, Palma A, Paoletti M, Pedrotti I, Petrillo F, Piccolo M, Pinto P, Policarpo M, Raguso M, Ranieri A, Romano G, Rondinelli M, Russo C, Scoffo Di Santillo L, Sequino G, Serraino EM, Spahiu I, Spanò G, Stabile C, Stagni G, Stellin M, Tassi S, Tomacelli G, Tombolini A, Valenzise V, Zirone A. Probiotics in the add-on treatment of laryngotracheitis: a clinical experience. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Nov-Dec;34(6 Suppl. 1):35–40. PMID: 33426864.
30. La Mantia I, Gelardi M, Drago L, Aragona SE, Cupido G, Vicini C, Berardi C, Ciprandi G; Italian Study Group on Upper Respiratory Infections: Albanese G, Anni A, Antoniacomi G, Artoni S, Asprella G, Azzaro R, Azzolin A, Balduzzi A, Barbarino I, Berardi C, Bertetto BI, Bianchi A, Bianco N, Bonanno A, Bordonaro C, Brindisi AM, Bucolo S, Bulzoni AG, Caligo G, Capaccio P, Capelli M, Capone A, Carboni S, Carluccio G, Casaula M, Cassano M, Cavaliere M, Ciabattoni A, Conti A, Cordier A, Cortellessa F, Costanzo M, Cupido F, D'Ascanio L, Danza C, D'Auria C, De Ciccio M, De Luca C, D'Emilia M, Dessi R, Di Lullo A, D'Urso M, Falchetti S, Falciglia R, Fera G, Ferrari G, Ferraro SM, Fini O, Fiorella M, Floriddia A, Asprea F, Fusco C, Fuson R, Gallo A, Gambardella T, Gambardella G, Giangregorio F, Gramellini G, Ierace M, Ingrá F, La Paglia A, Lanza L, Lauletta R, Lavazza P, Leone M, Lovotti P, Luperto P, Maniscalco F, Marincolo I, Martone R, Melis A, Messina A, Milone V, Mira N, Montanaro SC, Muià F, Nacci A, Nardello E, Paderno L, Padovani D, Palma A, Paoletti M, Pedrotti I, Petrillo F, Piccolo M, Pinto P, Policarpo M, Raguso M, Ranieri A, Romano G, Rondinelli M, Russo C, Scoffo Di Santillo L, Sequino G, Serraino EM, Spahiu I, Spanò G, Stabile C, Stagni G, Stellin M, Tassi S, Tomacelli G, Tombolini A, Valenzise V, Zirone A. Probiotics in the add-on treatment of pharyngotonsillitis: a clinical experience. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Nov-Dec;34(6 Suppl. 1):11–18. PMID: 33426861.
31. Szymański H, Armańska M, Kowalska-Duplaga K, Szajewska H. *Bifidobacterium longum* PL03, *Lactobacillus rhamnosus* KL53A, and *Lactobacillus plantarum* PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion*. 2008;78(1):13–7. doi: 10.1159/000151300. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18701826.
32. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 3;11:332. doi: 10.3389/fphar.2020.00332. PMID: 32317962; PMID: PMC 7147251.
33. Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020 Oct;39(10):2960–2969. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.005. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32005532.
34. Bosch Gallego M, Espadaler Mazo J, Méndez Sánchez M, Pérez Carre M, Farrán Codina A, Audañer Brugé S, Bonachera Sierra MA, Cuhé Castellana J. El consumo del probiótico *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 mejora el estado de salud general en personas de edad avanzada [Consumption of the probiotic *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 improves general health in the elderly subjects]. *Nutr Hosp*. 2011 May-Jun;26(3):642–5. Spanish. doi: 10.1590/S0212–16112011000300030. PMID: 21829586.
35. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019 Apr 19;10(4):355–373. doi: 10.3920/BM2018.0135. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882244.
36. Liu G, Chong HX, Chung FY, Li Y, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 29;21(13):4608. doi: 10.3390/ijms21134608. PMID: 32610495; PMID: PMC 7370301.
37. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 23;(12):CD008772. doi: 10.1002/14651858.CD008772.pub2. PMID: 26695595.
38. Hosseini M, Youseffard M, Ataei N, Oraii A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2017 Dec;13(6):581–591. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.08.018. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29102297.
39. Simón E, Astó E, Navarro-Tapia E. Screening of Lactobacilli strains of human origin, candidates for the prevention of urinary tract infections // *Ann Nutr Metab* 2019;74(suppl 1):1–31. DOI: 10.1159/000496759.
40. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся атологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд., испр. и доп. РОАГ, М., 2019. 56 с. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by atological discharge from the genital tract of women. (2nd edition, revised and enlarged). ROAG, Moscow, 2019. 56 p.
41. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, Sartore A, Stabile G, Inglesse S, Tonon M, Restaino S. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing *Candida vaginitis* recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov;182:136–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25305660.
42. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* 11001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct;35(10):1701–8. doi: 10.1007/s10096-016-2715-8. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27393491; PMID: PMC 5035666.
43. Paul E, Albert A, Ponnusamy S, Mishra SR, Vignesh AG, Sivakumar SM, Sivasamy G, Sadasivam SG. Designer probiotic *Lactobacillus plantarum* expressing oxalate decarboxylase developed using group II intron degrades intestinal oxalate in hyperoxaluric rats. *Microbiol Res*. 2018 Oct;215:65–75. doi: 10.1016/j.micres.2018.06.009. Epub 2018 Jun 22. PMID: 30172310.
44. Sasikumar P, Gomathi S, Anbazhagan K, Baby AE, Sangeetha J, Selvam GS. Genetically engineered *Lactobacillus plantarum* WCFS1 constitutively secreting heterologous oxalate decarboxylase and degrading oxalate under in vitro. *Curr Microbiol*. 2014 Nov;69(5):708–15. doi: 10.1007/s00284-014-0644-2. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24989485.
45. Hsu CL, Hou YH, Wang CS, Lin SW, Jhou BY, Chen CC, Chen YL. Antiobesity and Uric Acid-Lowering Effect of *Lactobacillus plantarum* GKM3 in High-Fat-Diet-Induced Obese Rats. *J Am Coll Nutr*. 2019 Sep-Oct;38(7):623–632. doi: 10.1080/07315724.2019.1571454. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30794474.
46. Li M, Yang D, Mei L, Yuan L, Xie A, Yuan J. Screening and characterization of purine nucleoside degrading lactic acid bacteria isolated from Chinese sauerkraut and evaluation of the serum uric acid lowering effect in hyperuricemic rats. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9): e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577. PMID: 25184445; PMID: PMC 4153548.
47. Tang AL, Shah NP, Wilcox G, Walker KZ, Stojanovska L. Fermentation of calcium-fortified soy milk with *Lactobacillus*: effects on calcium solubility, iso flavone conversion, and production of organic acids. *J Food Sci*. 2007 Nov;72(9):M431–6. doi: 10.1111/j.1750-3841.2007.00520.x. PMID: 18034738.
48. Bergillos-Meca T, Cabrera-Vique C, Artacho R, Moreno-Montoro M, Navarro-Alarcón M, Olalla M, Giménez R, Seiquer I, Ruiz-López MD. Does *Lactobacillus plantarum* or ultrafiltration process improve Ca, Mg, Zn and P bioavailability from fermented goats' milk? *Food Chem*. 2015 Nov 15;187:314–21. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.051. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25977032.
49. Hoppe M, Önning G, Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females—Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS One*. 2017 Dec 13;12(12): e0189141. doi: 10.1371/journal.pone.0189141. PMID: 29236734; PMID: PMC 5728536.
50. Hoppe M, Önning G, Berggren A, Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Br J Nutr*. 2015 Oct 28;114(8):1195–202. doi: 10.1017/S000711451500241X. Erratum in: *Br J Nutr*. 2015 Dec 14;114(11):1948. PMID: 26428277; PMID: PMC 4594053.
51. Axling U, Önning G, Combs MA, Bogale A, Högstöm M, Svensson M. The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Iron Status and Physical Performance in Female Iron-Deficient Athletes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Apr 30;12(5):1279. doi: 10.3390/nu12051279. PMID: 32365981; PMID: PMC 7282001.
52. Armougom F, Henry M, Vialethes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009 Sep 23;4(9): e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125. PMID: 19774074; PMID: PMC 2742902.
53. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carrière F, Henrissat B, Raoult D. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes*. 2014 Feb 24;4(2): e109. doi: 10.1038/nutd.2014.6. PMID: 24567124; PMID: PMC 3940830.
54. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012 Aug;53(2):100–8. doi: 10.1016/j.micpath.2012.05.007. Epub 2012 May 24. PMID: 22634320.

55. Kim, D.H., Choi, M., Hong, J.E., Lee, J., Lee, S.I., Jung, S., & Kim, E. (2014). Effect of Mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528, and 7529 on Obesity and Lipid Metabolism in Rats Fed a High-fat Diet. *Journal of The Korean Society of Food Science and Nutrition*, 43, 1484–1490. doi: 10.3746/JKFN.2014.43.10.14840
56. Rahayu ES, Mariyatun M, Putri Manurung NE, Hasan PN, Therdtatha P, Mishima R, Komalasari H, Mahfuzah NA, Pamungkaningtyas FH, Yoga WK, Nurfiyana DA, Liwan SY, Juffrie M, Nugroho AE, Utami T. Effect of probiotic *Lactobacillus plantarum* Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. *World J Gastroenterol*. 2021 Jan 7;27(1):107–128. doi: 10.3748/wjg.v27.i1.107. PMID: 33505154; PMCID: PMC 7789061.
57. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017 Sep 1;75(9):731–767. doi: 10.1093/nutrit/nux047. PMID: 28938795.
58. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol*. 1985 Feb;49(2):377–81. doi: 10.1128/aem.49.2.377-381.1985. PMID: 3920964; PMCID: PMC 238411.
59. Mistry P. Natural cholesterol-lowering products: focus on probiotics. *Br J Community Nurs*. 2014 Oct; Suppl Nutrition: S14–8. doi: 10.12968/bjcn.2014.19.Sup11.S14. PMID: 25381921.
60. Kim GB, Yi SH, Lee BH. Purification and characterization of three different types of bile salt hydrolases from *Bifidobacterium* strains. *J Dairy Sci*. 2004;87:258–266.
61. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci*. 2010 Jun 17;11(6):2499–522. doi: 10.3390/ijms11062499. PMID: 20640165; PMCID: PMC 2904929.
62. Tomaro-Duchesneau C, Jones ML, Shah D, Jain P, Saha S, Prakash S. Cholesterol assimilation by *Lactobacillus* probiotic bacteria: an in vitro investigation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:380316. doi: 10.1155/2014/380316. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25295259; PMCID: PMC 4176637.
63. Zhang R, He L, Zhang L, Li C, Zhu Q. Screening of Cholesterol-Lowering *Bifidobacterium* from Guizhou Xiang Pigs, and Evaluation of Its Tolerance to Oxygen, Acid, and Bile. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2016;36(1):37–43. doi: 10.5851/kosfa.2016.36.1.37. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27499662; PMCID: PMC 4973951.
64. Lew LC, Choi SB, Khoo BY, Sreenivasan S, Ong KL, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 Reduces Cholesterol via Phosphorylation of AMPK That Down-regulated the mRNA Expression of HMG-CoA Reductase. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2018 Apr;38(2):350–361. doi: 10.5851/kosfa.2018.38.2.350. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29805284; PMCID: PMC 5960832.
65. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jun 21;152(12):473–481. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.007. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30467077.
66. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, Jiang XJ. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679. PMID: 29384846; PMCID: PMC 5805418.
67. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017 Jun 8;12(6):e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868. PMID: 28594860; PMCID: PMC 5464580.
68. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2013 May 28;109(10):1866–72. doi: 10.1017/S000711451200373X. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23017585.
69. Liu TH, Chiou J, Tsai TY. Effects of *Lactobacillus plantarum* TWK10-Fermented Soy-milk on Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension and Associated Dementia in Rats. *Nutrients*. 2016 May 2;8(5):260. doi: 10.3390/nu8050260. PMID: 27144579; PMCID: PMC 4882673.
70. Lewis-Mikhael AM, Davoondani A, Jafarnejad S. Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Mar;153:104663. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104663. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31987993.
71. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):85–92. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.011. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26732026.
72. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jan 4;2021:6632266. doi: 10.1155/2021/6632266. Erratum in: *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jun 4;2021:9756586. PMID: 33488888; PMCID: PMC 7801078.
73. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17;18(1):30. doi: 10.1186/s12967-020-02213-2. Erratum in: *J Transl Med*. 2020 Feb 28;18(1):105. PMID: 31952517; PMCID: PMC 6966830.
74. Tiderencel KA, Hutcheon DA, Ziegler J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jan;36(1):e3213. doi: 10.1002/dmrr.3213. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31465625.
75. Li X, Wang N, Yin B, Fang D, Jiang T, Fang S, Zhao J, Zhang H, Wang G, Chen W. Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *J Appl Microbiol*. 2016 Dec;121(6):1727–1736. doi: 10.1111/jam.13276. PMID: 27552342.
76. Yang F, Wang J, Zhang H, Xie Y, Jin J, Liu H, Pang X, & Hao H. (2021). Hypoglycemic effects of space-induced *Lactobacillus plantarum* SS 18–5 on type 2 diabetes in a rat model. *Journal of Food Biochemistry*, 45, e13899. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13899>.
77. Liu TH, Lin WJ, Cheng MC, Tsai TY. *Lactobacillus plantarum* TWK10-fermented soymilk improves cognitive function in type 2 diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2020 Nov;100(14):5152–5161. doi: 10.1002/jsfa.10564. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32529660.
78. Kumar S, Kumar R, Rohilla L, Jacob N, Yadav J, Sachdeva N. A high potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, and placebo-controlled pilot study. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun 26. doi: 10.1111/peidi.13244. Epub ahead of print. PMID: 34174128.
79. Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*. 2020 Sep;2(9):840–848. doi: 10.1038/s42255-020-0188-7. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32694821.
80. van Krimpen SJ, Jansen FAC, Ottenheim VL, Belzer C, van der Ende M, van Norren K. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review-Gut Permeability as Potential Treatment Target. *Nutrients*. 2021 Mar 29;13(4):1115. doi: 10.3390/nu13041115. PMID: 33805286; PMCID: PMC 8065581.
81. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Feb;132:57–64. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.007. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31883664.
82. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, Meschi T. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019 Jul 17;11(7):1633. doi: 10.3390/nu11071633. PMID: 31319564; PMCID: PMC 6683074.
83. Huang WC, Wei CC, Huang CC, Chen WL, Huang HY. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS 128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients*. 2019 Feb 7;11(2):353. doi: 10.3390/nu11020353. PMID: 30736479; PMCID: PMC 6412901.
84. Huang WC, Pan CH, Wei CC, Huang HY. *Lactobacillus plantarum* PS 128 Improves Physiological Adaptation and Performance in Triathletes through Gut Microbiota Modulation. *Nutrients*. 2020 Aug 1;12(8):2315. doi: 10.3390/nu12082315. PMID: 32752178; PMCID: PMC 7466898.
85. Chen YM, Wei L, Chiu YS, Hsu YJ, Tsai TY, Wang MF, Huang CC. *Lactobacillus plantarum* TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016 Apr 7;8(4):205. doi: 10.3390/nu8040205. PMID: 27070637; PMCID: PMC 4848674.
86. Huang W. C., Lee M. C., Lee C. C., Ng K. S., Hsu Y. J., Tsai T. Y., Young S. L., Lin J. S., Huang C. C. Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on Exercise Physiological Adaptation, Performance, and Body Composition in Healthy Humans. *Nutrients*. 2019;11:2836. doi: 10.3390/nu11112836.
87. Huang WC, Hsu YJ, Li H, Kan NW, Chen YM, Lin JS, Hsu TK, Tsai TY, Chiu YS, Huang CC. Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on Improving Endurance Performance in Humans. *Chin J Physiol*. 2018 Jun;61(3):163–170. doi: 10.4077/CJP.2018.BAH587. PMID: 29962176.
88. Lee MC, Tu YT, Lee CC, Tsai SC, Hsu HY, Tsai TY, Liu TH, Young SL, Lin JS, Huang CC. *Lactobacillus plantarum* TWK10 Improves Muscle Mass and Functional Performance in Frail Older Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Microorganisms*. 2021 Jul 8;9(7):1466. doi: 10.3390/microorganisms9071466. PMID: 34361902; PMCID: PMC 8305125.

Статья поступила / Received 02.09.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.09.2021
Принята в печать / Accepted 10.09.2021

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333.

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591.

Иванов Сергей Сергеевич, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Медицинского института. E-mail: 1032133151@rudn.ru, ORCID: 0000-0002-4058-1706

Орлова Анастасия Алексеевна, студентка Медицинского института. E-mail: 1032202909@rudn.ru.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

Автор для переписки: Никитина Елена Александровна. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

About authors

Nikitina Elena A., PhD, Assistant Professor of Department of Diabetics and Clinical Nutritology. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333.

Orlova Svetlana V., DM Sci, Prof., Head of Department of Diabetics and Clinical Nutritology. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591.

Ivanov Sergey S., Postgraduate Student, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Institute of Medicine. E-mail: 1032133151@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4058-1706

Orlova Anastasia A., Institute of Medicine student. E-mail: 1032202909@rudn.ru.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Corresponding author: Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Иванов С.С., Орлова А.А. Неизвестное об известном: *Lactobacillus plantarum*. Вчера, сегодня, завтра. Медицинский алфавит. 2021; (23): 21–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-21-28>

For citation: Nikitina E. A., Orlova S. V., Ivanov S. S., Orlova A. A. Unknown Known: *Lactobacillus plantarum*. Yesterday, Today, Tomorrow. *Medical alphabet*. 2021; (23): 21–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-21-28>



Лечение инфекций верхних дыхательных путей: роль доксициклина

А. П. Переверзев¹, А. С. Переверзева², Г. П. Ковалева³, О. Д. Остроумова^{1,4}

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ФГБУ «Санаторий «Загорские дали»» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Сергиев-Посад, Московская область

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) – это большая группа заболеваний инфекционной этиологии (преимущественно вирусной и бактериальной), поражающих слизистую полости носа, околоносовых пазух, глотки и гортани, которая очень часто встречается как в стационарной, так и в амбулаторной практике. В данной статье мы представляем клинический случай пациента Н., 20 лет, с поражением верхних дыхательных путей, вызванных атипичным возбудителем (*Chlamydia pneumoniae*). Пациент обратился за медицинской помощью в амбулаторный клинко-диагностический центр 07.07.2021 г. с жалобами на боль в области левой верхнечелюстной пазухи с иррадиацией в левую височную область, слизисто-гнойные выделения из полости носа, затруднение носового дыхания, боль в глотке, усиливающуюся при глотании, повышение температуры тела до 37,5 °С. Пациент был консультирован междисциплинарной командой (ЛОР-врач и врач – клинический фармаколог). После проведения физиологических, инструментальных и лабораторных методов исследования и установления диагноза пациенту был назначен доксициклин в дозе 100 мг 2 р/д (1-е сутки приема), затем 1 р/д в течение 6 дней с положительным эффектом. Выбор доксициклина был обусловлен более благоприятным профилем безопасности и эффективности по сравнению как с представителями фторхинолонов, так и некоторых других антибактериальных средств. Спустя 7 дней лечения пациент полностью выздоровел. Среди всех препаратов доксициклина, доступных на рынке Российской Федерации, выделяется Доксициклин Экспресс (ОАО «Фармстандарт-Лексредства») за счет высокого качества, биоэквивалентности оригинальному препарату, удобства применения, благодаря лекарственной форме (таблетки диспергируемые), которая не только повышает приверженность пациента к лечению, но и позволяет использовать его у некоторых особых категорий граждан, для которых традиционные твердые лекарственные формы для приема внутрь не подходят, например, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с дисфагией и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекции верхних дыхательных путей, доксициклин, доксициклин экспресс, клинический случай, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Treatment of upper respiratory tract infections: the role of doxycycline

A. P. Pereverzev¹, A. S. Pereverzeva², G. P. Kovaleva³, O. D. Ostroumova^{1,4}

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Sanatorium «Zagorskije dali» of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Sergiev Posad, Moscow region, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Upper respiratory tract infections (URTI) are a large group of infectious diseases (mainly viral and bacterial), affecting the mucous of the nasal cavity, paranasal sinuses, pharynx and larynx. URTI are very common in inpatient and outpatient clinical practice. In this article, we present a clinical case of Patient N., 20 years old, consulted with upper respiratory tract damage caused by *Chlamydia pneumoniae*. The patient admitted to clinical diagnostic center on 07.07.2021 with complaints of pain in the left maxillary sinus with irradiation to the left temporal region, difficulty in nasal breathing, pain in the pharynx, aggravated by swallowing, and increased body temperature (37,5 °C). The patient was consulted by an interdisciplinary team (ENT doctor and clinical pharmacologist). After carrying out physical, instrumental and laboratory tests the diagnose *Chlamydia pneumoniae* – associated URTI was established and, the patient was prescribed doxycycline at a dose of 100 mg 2 two times a day on the 1st day following by 100 once a day for the next 6 days with a positive effect. The doxycycline was chosen because of a more favorable safety and efficacy profile compared to fluoroquinolones and some other antibacterial agents. After 7 days of treatment, the patient recovered completely. Among all doxycycline drugs available on the market of the Russian Federation, Doxycycline Express (JSC Pharmstandard-Leksredstva) stands out due to its high quality, bioequivalence to the original drug and comfortable regime of use due to the dosage form (dispersible tablets), that increases the patient's compliance and allows it to be used by some special categories of patients (elderly and senile patients, patients with dysphagia, etc).

KEY WORDS: Upper respiratory tract infections, doxycycline, doxycycline express, clinical case, treatment

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The study was performed without external funding.

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) – это большая группа заболеваний инфекционной этиологии (преимущественно вирусной и бактериальной), поражающих слизистую полости носа, околоносовых пазух, глотки и гортани [1–4].

Острый синусит (ОС) является одним из 10 наиболее распространенных диагнозов в амбулаторной практике. Около 15% взрослых пациентов обращаются за медицин-

ской помощью в связи с развитием ОС [5]. В Российской Федерации ежегодно диагноз ОС выставляется ~10 млн пациентов [5]. В 90–98% случаев ОС вызывается вирусами (риновирус, грипп А и В, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, энтеровирус) [5–13] и в 0,5–2% случаев у взрослых пациентов осложняется присоединением вторичной бактериальной флоры, что обуславливает необходимость инициации антибактериальной

терапии [5]. В 10% случаев ОС изначально имеет бактериальную этиологию: *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), β -гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *S. pyogenes* (5–9%), не β -гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%), а также *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Porphyromonas*. Также ~10% случаев синусит вызывается атипичными возбудителями (хламидии, микоплазмы) [5]. Инфекционный процесс из синусов может распространяться на носовую полость и тогда у 0,5–86% пациентов развивается острый риносинусит (ОРС), требующий назначения антибактериальной терапии у 82–88% пациентов [5–24].

Другими заболеваниями, с которыми часто сталкиваются врачи, особенно первичного звена здравоохранения, являются фарингит (воспаление слизистой оболочки глотки) и тонзиллофарингит (воспаление небных миндалин и задней стенки глотки) [25]. Распространенность фарингита (Ф) и тонзиллофарингита (ТФ) нуждается в уточнении. По данным R. W. Wolford и соавт. [26], в 2010 г. по поводу фарингита в отделения неотложной помощи было госпитализировано 1,814 млн человек [26]. ТФ является более распространенным клиническим состоянием, по сравнению со случаями изолированного фарингита последний наблюдается преимущественно у пациентов, перенесших операцию тонзиллэктомии [25]. Данные заболевания встречаются как изолированно, так и в комбинации с синуситом и риносинуситом [5, 25–27].

Наиболее частыми возбудителями острого ТФ (ОТФ) являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус), обсуждается роль энтеровирусов (Коксаки В), вируса Эпштейна – Барр [25]. Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). С данным возбудителем связано от 5 до 15% случаев ОТФ. Другими возбудителями являются *Acaranobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробы (микст-инфекция), *Fusobacterium necrophorum*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, а также атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*) [25].

В данной статье мы представляем клинический случай пациента Н., 20 лет, который обратился к оториноларингологу с поражением верхних дыхательных путей.

Клинический случай

Пациент Н., 20 лет, обратился к оториноларингологу в амбулаторный клиничко-диагностический центр 07.07.2021 г. с жалобами на боль в области левой верхнечелюстной пазухи с иррадиацией в левую височную область, слизисто-гнойные выделения из полости носа, затруднение носового дыхания, боль в глотке, усиливающуюся при глотании, повышение температуры тела до 37,5 °С.

Анамнез настоящего заболевания. Со слов больного, около 3 недель назад после посещения бассейна отметил затруднение носового дыхания, слизистые выделения

из полости носа, боль в глотке, усиливающуюся при глотании. Через 7 дней с начала заболевания общее состояние ухудшилось: появились головная боль, потеря аппетита, повышение температуры тела до 38,8 °С. Самостоятельно проводил орошение слизистой полости носа и глотки растворами антисептиков, симптоматически применял сосудосуживающие спреи, принимал НПВС – без выраженной положительной динамики.

Анамнез жизни. Студент. Не работает. Профессиональные вредности отрицает.

Аллергологический анамнез. В анамнезе аллергическая реакция по типу отека Квинке на макролидные антибиотики.

Семейный анамнез. Отец и мать – преподаватели. Не женат.

Вредные привычки. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Данные физикального исследования. Рост – 176 см, вес – 61 кг, индекс массы тела – 20 кг/м², температура тела – 37,7 °С. Пациент ориентирован в месте, времени, собственной личности. Кожные покровы – без особенностей, периферических отеков не выявлено. Лимфатические узлы в поднижнечелюстной области увеличены, подвижны, болезненны, кожа над ними не изменена. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧДД – 16 ед./мин. АД на приеме: 128/78 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 83 уд./мин. в покое. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги.

Передняя риноскопия: форма носа не изменена, кожа нормальная, носовое дыхание затруднено, носовые ходы сужены, слизистая: гиперемирована, отечная. Перегородка носа по средней линии. Выделения слизисто-гнойные, больше слева. Пальпация передних стенок околоносовых пазух болезненна в области проекции передней стенки левой верхнечелюстной пазухи.

Орофарингоскопия и мезофарингоскопия: тризма нет. Мягкое небо симметрично. Небные миндалины увеличены до I ст., слизистая гиперемирована. Боковая стенка глотки не инфильтрирована. Слизистая задней стенки глотки: гиперемирована, рыхлая, обильное затекание слизисто-гнойного отделяемого.

Гипофарингоскопия: язычная миндалина не увеличена, валлекулы свободны.

Непрямая ларингоскопия: гортань правильной формы, пассивно подвижна, при пальпации безболезненна, крепитации нет. Голос звучный, тональность нормальная. Надгортанник в форме «лепестка». Грушевидные синусы раскрываются хорошо, свободны. Черпалонадгортанные складки не изменены. Черпаловидные хрящи подвижны, не изменены, симметричны. Вестибулярные складки не изменены, смыкаются, при фонации прикрывают истинные складки. Голосовые складки перламутрово-серые, подвижные при фонации. Голосовая щель линейная. При вдохе подскладочное пространство свободно.

Отоскопия: ушные раковины, околоушные области АД и АС без патологии. Наружный слуховой проход АД широкий, свободный, АС широкий, свободный.

Барабанные перепонки AD и AS серые, незначительно втянуты.

Исследование слуха

AD		AS
–	СШ	–
6 м	ШР	6 м
>6 м	РР	>6 м
	W↑	

Примечание: AD – правое ухо, AS – левое ухо, СШ – субъективный шум, ШР – шепотная речь, РР – разговорная речь, Abs – отсутствует, W – камертональный тест Вебера, м – метров.

Rg-графия придаточных пазух носа. Снижение пневматизации клеток решетчатого лабиринта и левой верхнечелюстной пазухи за счет пристеночного утолщения слизистой, определяется уровень жидкости, заполняющей левую в/ч пазуху на 1/3 объема. Другие околоносовые пазухи без особенностей.

Диагноз. Основной: острый риносинусит. **Сопутствующий:** острый тонзиллофарингит.

Рекомендовано: микробиологическое исследование отделяемого из носа и зева с определением чувствительности к антибиотикам.

Назначены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи.

Лекарственная терапия

Амоксициллин/Клавулановая кислота 875 мг+125 мг по 1 табл. 2 р/сутки.

Местный деконгестант: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3–5 р/день в течение 7 дней, полоскание глотки р-ром спиртовым хлорофиллипта 3 р/день в течение 7 дней, орошение слизистой глотки спреем бензидамин 3 р/день в течение 7 дней.

Консультация клинического фармаколога через 3 дня

Состояние без динамики. Температура тела: 37,8 °С.

Микробиологическое исследование отделяемого из носа и зева с определением антибиотико-чувствительности: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, β-гемолитические стрептококки не группы А, *S. Pyogenes*, *Staphylococcus aureus* – не выявлены.

Клинический анализ крови: лейкоциты $14 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи – без особенностей.

Биохимический анализ крови: креатинин – 113 мкмоль/л (СКФ – 80 мл/мин./1,73м²); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л; аспартата-минотрансфераза (АСТ) – 31 Ед/л; глюкоза – 3,6 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

Диагноз: прежний.

Рекомендации. Ввиду неэффективности фармакотерапии Амоксициллин/Клавулановая кислота было решено сменить антибактериальную терапию на табл. доксициклин 100 мг 2 р/д (1-е сутки приема), затем 1 р/день в течение 6 дней.

Определение наличия ДНК микоплазм методом полимеразной цепной реакции в мазке из глотки.

Повторный прием оториноларинголога через 4 дня от момента консультации клиническим фармакологом

Жалобы на умеренные слизисто-гнойные выделения из полости носа.

При осмотре общее состояние: удовлетворительное, температура тела: 36,9 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижны, безболезненны, кожа над ними не изменена.

Передняя риноскопия: форма носа не изменена, кожа нормальная, носовое дыхание свободное, носовые ходы свободные, слизистая умеренно гиперемирована, умеренно отечная. Перегородка носа по средней линии. Выделения слизисто-гнойные, в умеренном количестве. Пальпация передних стенок околоносовых пазух безболезненна.

Орофарингоскопия и мезофарингоскопия: тризма нет. Мягкое нёбо симметрично. Нёбные миндалины не увеличены. Боковая стенка глотки неинфильтрирована. Слизистая задней стенки глотки умеренно гиперемирована, рыхлая, умеренное затекание слизи.

Гипофарингоскопия: язычная миндалина не увеличена, валлехулы свободны.

Непрямая ларингоскопия: гортань правильной формы, пассивно подвижна, при пальпации безболезненна, крепитации нет. Голос звучный, тональность нормальная. Надгортанник в форме «лепестка». Грушевидные синусы раскрываются хорошо, свободны. Черпалонадгортанные складки не изменены. Черпаловидные хрящи подвижны, не изменены, симметричны. Вестибулярные складки не изменены, смыкаются, при фонации прикрывают истинные складки. Голосовые складки перламутрово-серые, подвижные при фонации. Голосовая щель линейная. При вдохе подскладочное пространство свободно.

Отоскопия: ушные раковины, околоушные области AD и AS без патологии. Наружный слуховой проход AD широкий, свободный, AS широкий, свободный.

Барабанные перепонки AD и AS серые.

Исследование слуха

AD		AS
–	СШ	–
6 м	ШР	6 м
>6 м	РР	>6 м
	W↑	

Примечание: AD – правое ухо, AS – левое ухо, СШ – субъективный шум, ШР – шепотная речь, РР – разговорная речь, Abs – отсутствует, W – камертональный тест Вебера, м – метров.

Определение наличия ДНК *Chlamydia pneumoniae* методом полимеразной цепной реакции в мазке из глотки: обнаружена *Chlamydia pneumoniae*.

Рекомендации. Продолжение курса антибиотикотерапии. Орошение слизистой полости носа спреем с морской водой 2 р/день в течение 14 дней.

Повторный прием оториноларинголога через 7 дней от момента консультации клиническим фармакологом

На момент осмотра жалоб не предъявляет.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, температура тела: 36,7 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижны, безболезненны, кожа над ними не изменена.

Передняя риноскопия: форма носа не изменена, кожа нормальная, носовое дыхание свободное, носовые ходы свободные, слизистая розовая, не отечная. Перегородка носа по средней линии. Выделения слизистые, в физиологическом количестве. Пальпация передних стенок околоносовых пазух безболезненна.

Орофарингоскопия и мезофарингоскопия: тризма нет. Мягкое нёбо симметрично. Нёбные миндалины не увеличены. Боковая стенка глотки неинфильтрирована. Слизистая задней стенки глотки розовая.

Гипофарингоскопия: язычная миндалина не увеличена, valleculы свободны.

Непрямая ларингоскопия: гортань правильной формы, пассивно подвижна, при пальпации безболезненна, крепитации нет. Голос звучный, тональность нормальная. Надгортанник в форме «лепестка». Грушевидные синусы раскрываются хорошо, свободны. Черпалонадгортанные складки не изменены. Черпаловидные хрящи подвижны, не изменены, симметричны. Вестибулярные складки не изменены, смыкаются, при фонации прикрывают истинные складки. Голосовые складки перламутрово-серые, подвижные при фонации. Голосовая щель линейная. При вдохе подскладочное пространство свободно.

Отоскопия: ушные раковины, околоушные области AD и AS без патологии. Наружный слуховой проход AD широкий, свободный, AS широкий, свободный.

Барабанные перепонки AD и AS серые.

Исследование слуха

AD		AS
–	СШ	–
6 м	ШР	6 м
>6 м	РР	>6 м
	W↑	

Примечание: AD – правое ухо, AS – левое ухо, СШ – субъективный шум, ШР – шепотная речь, РР – разговорная речь, Abs – отсутствует, W – камертональный тест Вебера, м – метров.

Определение наличия ДНК *Chlamydia pneumoniae* методом полимеразной цепной реакции в мазке из глотки: не обнаружена.

Rg-графия придаточных пазух носа – без особенностей.

Обсуждение

В представленном клиническом случае наличие лабораторно подтвержденного возбудителя бактериальной инфекции обуславливает необходимость назначения антибактериальной терапии [5, 25, 28, 29]. Препаратом

первой линии эмпирической терапии острого бактериального синусита и риносинусита у взрослых является амоксициллин в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором бета-лактамаз клавулановой кислотой [5, 28, 29]. Аналогичные рекомендации даются и для лечения ОТФ [25, 29].

Однако все большую озабоченность вызывает рост распространенности в мире штаммов микроорганизмов, резистентных к бета-лактамам антибиотикам и макролидам. Так, по данным MR Jacobs и соавт. [30], принимавших участие в реализации Alexander Project по изучению чувствительности штаммов микроорганизмов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательных путей у взрослых, к антибиотикам (26 стран; 8882 изолята *S. pneumoniae*, 8523 изолята *H. influenzae* и 874 изолята *M. catarrhalis*), было показано, что устойчивость к пенициллину (МПК ≥ 2 мг/л) *S. pneumoniae* составляла 18,2% (в США 37%), а устойчивость к макролидам (МПК эритромицина, ≥ 1 мг/л) – 24,6% [30]. Распространенность изолятов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих β -лактамазу, составляет 16,9 и 92,1% соответственно.

В наблюдательном исследовании Tracking Resistance in the United States Today (TRUST) [31], в котором изучали глобальные изменения в паттернах резистентности среди распространенных патогенов, вызывающих заболевания носовых пазух, было также выявлено повышение устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину [31]. Так, в Китае количество резистентных штаммов увеличилось с 2,3 до 25,0%; в Таиланде с 39,3 до 60,9%. Повышение устойчивости к азитромицину было обнаружено в Китае (с 66,4 до 84,4%), Германии (с 13,4 до 28,8%), Гонконге (с 44,6 до 75,5%), Таиланде (с 47,6 до 65,2%) и Соединенном Королевстве (с 9,8 до 29,4%). В Китае увеличилась и устойчивость к нескольким возбудителям одновременно – с 2,3 до 21,9%. Количество штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазы, во Франции увеличилось с 33,7 до 37,2%, в Германии – с 6,9 до 20,3%, Южной Африке – с 7,4 до 11,2%, в Соединенном Королевстве – с 11,3 до 25,9% [31].

Также следует помнить о том, что бета-лактамы антибиотиков (в том числе пенициллины) могут быть причиной развития серьезных осложнений фармакотерапии, в том числе аллергических реакций, псевдомембранозного колита, лекарственно-индуцированного поражения печени [32–35].

Таким образом, те препараты, которые указаны в качестве препаратов выбора у пациентов с ИВДП, далеко не у всех пациентов могут рассматриваться в качестве препаратов выбора ввиду непереносимости, высокого риска развития нежелательных реакций или резистентности микроорганизмов.

Также следует помнить, что данная группа ЛС не действует на атипичную флору (включая *Chlamydia pneumoniae*) [1, 36–37]. Препаратами, наиболее активными в отношении *Chlamydia pneumoniae*, являются макролиды, тетрациклины и фторхинолоны [37–40].

Пациент Н., рассмотренный нами в клиническом примере, имеет в анамнезе аллергию на макролиды, поэтому данная группа антибактериальных препаратов не может

быть назначена (противопоказана) [41]. Таким образом, выбор антибактериального препарата сужается до 2 классов (тетрациклины и фторхинолоны), назначение же именно доксициклина (антибактериальный препарат из группы тетрациклинов) было наиболее оптимальным и оправданным выбором по целому ряду причин.

В клинических рекомендациях по острому бактериальному риносинуситу у детей и взрослых Американского общества по лечению инфекционных заболеваний (*англ.* Infectious Diseases Society of America, IDSA) именно доксициклин (но не фторхинолоны) у взрослых является препаратом второй линии эмпирической антибактериальной терапии [28]. Более того, в соответствии с корейскими национальными рекомендациями по антибиотикотерапии острых инфекций верхних дыхательных путей у взрослых [29] доксициклин является одним из препаратов выбора у пациентов с аллергией на пенициллины, а также у пациентов, у которых по какой-то причине невозможно проведение посевов микрофлоры с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам [29].

Данные положения рекомендаций подтверждаются результатами ряда исследований [42–46], в которых было показано, что доксициклин более эффективен, чем макролиды (азитромицин), в лечении инфекций, вызванных хламидиями, а также отмечается высокая (>90%) чувствительность *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhals* к доксициклину [42–46].

В тех же рекомендациях по антибиотикотерапии острых инфекций верхних дыхательных путей у взрослых [29] указывается на то, что доксициклин может использоваться в качестве антибактериальной терапии второй линии для взрослых с острым бактериальным риносинуситом в качестве альтернативы фторхинолонам, когда пациент испытывает трудности или не реагирует на начальную эмпирическую терапию антибиотиками [28, 29]. Этот выбор подтверждается фармакокинетическим и фармакоэкономическим превосходством доксициклина над левофлоксацином, а также отсутствием различий в клинических исходах [29, 47, 48]. Доксициклин – более безопасный и хорошо переносимый пациентами и не менее (а в ряде случаев и более) эффективный препарат по сравнению как с отдельными представителями фторхинолонов, так и с некоторыми другими антибактериальными средствами [49, 50]. Так, доксициклин имеет крайне низкий потенциал вызывать поражение толстого отдела кишечника, ассоциированное с *C. difficile* (псевдомембранозный колит) [51–53].

Примеры ЛС, ассоциированных с риском развития псевдомембранозного колита, по данным исследований различного дизайна, представлены в таблице 1 [54–59].

Так, McFarland L.V. и соавт. [58] обнаружили повышенный риск *C. difficile*-ассоциированной диареи (КДАД) после приема цефалоспоринов в течение 1 недели или пенициллина в течение 1–2 недель (ОР 3,62, 95% ДИ 1,28–8,42) [58], данные скорректированы с учетом возраста и тяжести заболевания с использованием индекса Хорна [54, 58]. В крупном поперечном исследовании V.T. Chang и K. Nelson [60] было обнаружено повышение риска КДАД как на фоне приема большого количества антибиотиков

Таблица 1
Примеры ЛС, ассоциированных с риском развития псевдомембранозного колита [54–59]

ЛС	ОШ (95% ДИ)
Фторхинолоны (класс) 12,7 (2,6–61,6), p<0,01	
Моксифлоксацин	1,88 (1,41–2,52), p<0,05
Бета-лактамы антибиотики 9,75 (2,34–46,88), p=0,0001	
Пенициллины	Отношение рисков 3,62 (95% ДИ 1,28–8,42), p<0,05
Амоксициллин	6,25 (1,87–21,73), p=0,0004
Цефалоспорины (класс) 4,3 (1,3–14,52), p=0,0057	
Цефуросим	2,16 (1,33–3,49), p<0,05
Цефтазидим	1,82 (1,33–2,48), p<0,05
Цефтриаксон	1,49 (1,15–1,93), p<0,05
Другие классы/отдельные представители антибактериальных средств	
Имипенем+циластин	2,77 (1,30–5,89), p<0,05
Клиндамицин	2,31 (1,84–2,91), p<0,05
Эритромицин	2,8, (1,5–5,2), p<0,05
Метронидазол	0,67 (0,51–0,88), p<0,05
Доксициклин	0,41 (0,26–0,62), p<0,05

Примечание. ДИ – доверительный интервал, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), ОШ – отношение шансов.

в целом (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,23–1,81), так и клиндамицина (ОШ 4,22, 95% ДИ 2,11–8,45) в частности, в том числе с поправкой на возраст и продолжительность лечения [60]. Именно фторхинолоны (а также макролиды), но не доксициклин, обладают проаритмогенным действием, удлиняя интервал QT и повышая риски развития аритмии типа «пируэт» [61, 62].

В систематическом обзоре 19 рандомизированных клинических исследований, выполненном Kim Ah-See [63], была также подтверждена высокая безопасность доксициклина по сравнению с амоксициллином. Доксициклин реже (17%), чем амоксициллин (29%), вызывал нежелательные реакции, в том числе тошноту, рвоту, боли в животе, диарею, сыпь и др. [63].

Таким образом, именно доксициклин в представленном клиническом случае пациента Н. является препаратом выбора для лечения инфекционного процесса, вызванного *Chlamydia pneumoniae*.

Среди всех препаратов доксициклина, доступных на рынке Российской Федерации, выделяется Доксициклин Экспресс, входящий в линейку продуктов «Экспресс» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), ввиду высокого качества, биоэквивалентности оригинальному препарату, удобства применения благодаря лекарственной форме (таблетки диспергируемые), которая не только повышает приверженность пациента к лечению, но и позволяет использовать его у некоторых особых категорий граждан, для которых традиционные твердые лекарственные формы для приема внутрь не подходят, например, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с дисфагией и др. [41]. За счет широкого спектра антимикробной активности (*Streptococcus spp.*, *Treponema spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* (включая *E. aerogenes*),

Neisseria gonorrhoeae, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Rickettsia spp.*, *Typhus exanthematicus*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter fetus*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia spp.* (включая *Yersinia pestis*), *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, *Bacillus anthracis*, *Bartonella bacilliformis*, *Pasteurella multocida*, *Borrelia recurrentis*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium fusiforme*, *Calymmatobacterium granulomatosis*, *Propionibacterium acnes*, некоторых простейших (*Entamoeba spp.*, *Plasmodium falciparum*) препарат подходит для лечения инфекций верхних (фарингит, тонзиллит, острый синусит, острый средний отит) и нижних (бронхит, обострение хронической обструктивной болезни легких, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, внебольничная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры) дыхательных путей, инфекций мочеполовой системы (в том числе цистита, пиелонефрита, бактериального простатита, уретрита, урогенитального микоплазмоза, паховой гранулемы и т.д.), инфекций желудочно-кишечного тракта (холера, иерсиниоз, холангит, амёбная дизентерия, диарея «путешественников» и др.), инфекций кожи и мягких тканей, а также иных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами (риккетсиоз, хламидиоз различной локализации, болезнь Лайма, сибирская язва, лихорадка КУ, лептоспироз, орнитоз, туляремия и др.) [41].

Заключение

Представленный в статье клинический случай свидетельствует об эффективности лечения заболеваний верхних дыхательных путей, вызванных атипичной флорой (*Chlamydia pneumoniae*), доксициклином (Доксициклин Экспресс (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»). Данный препарат отличают высокое качество, хорошая переносимость, низкая частота развития нежелательных реакций, доступная цена, что повышает приверженность пациентов к лечению и, следовательно, эффективность лечения.

Список литературы / References

1. Dasaraju P.V. and Liu Ch. Infections of the Respiratory System (Chapter 93) in: Medical Microbiology (ed. Baron S.), 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/> (дата обращения: 14.07.2021).
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718–725. doi:10.1016/S1473-3099(05)70270-X
3. The Merck Manual. Sore throat. Accessed April 2013. Available at: http://www.merckmanuals.com/professional/ear_nose_and_throat_disorders/approach_to_the_patient_with_nasal_and_pharyngeal_symptoms/sore_throat.html.
4. Reveiz L., Cardona A.F. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5): CD004783. Published 2015 May 23. doi:10.1002/14651858.CD004783.pub5
5. Клинические рекомендации «Острый синусит». ID: KP313. 2016. Available at: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf (дата обращения: 14.07.2021). Clinical guidelines «Acute sinusitis». ID: KR313. 2016. Available at: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf (date accessed: 14.07.2021) (In Russ.).
6. Smith S.S., Ference E.H., Evans C.T., Tan B.K., Kern R.C., Chandra R.K. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015;125(1):57–69. doi:10.1002/lary.24709
7. Thomas M., Del Mar C., Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract.* 2000;50(459):817–820.
8. Doyle W.J., Gentile D.A., Skoner D.P. Viral and bacterial rhinitis. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:177–95.
9. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2): S103–15. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.989.
10. Ah-See Kim. Sinusitis (acute). *BMJ Clin Evid.* 2008;2008:0511.

11. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., Lanza D.C., Marple B.F., Nicklas R.A., Bacherf C., Baraniuk J., Baroody F.M., Benninger M.S., Brook I., Chowdhury B.A., Druce H.M., Durham S., Ferguson B., Gwaltney J.M. Jr., Kaliner M., Kennedy D.W., Lund V., Naclerio R., Pawankar R., Piccirillo J.F., Rohane P., Simon R., Slavin R.G., Toggias A., Wald E.R., Zinreich S.J.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngic Allergy; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinology Society. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(6 Suppl): S1–62. doi:10.1016/j.otohns.2004.09.067.
12. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganits T.G., Gelzer A., Hamilos D., Haydon R.C. 3rd, Hudgins P.A., Jones S., Krouse H.J., Lee L.H., Mahoney M.C., Marple B.F., Mitchell C.J., Nathan R., Shiffman R.N., Smith T.L., Witsell D.L. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 Suppl): S1–31. doi:10.1016/j.otohns.2007.06.726.
13. Fokkens W., Lund V., Mullol J.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2007;45(2):97–101.
14. Gonzales R., Steiner J.F., Lum A., Barlett P.H. Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA.* 1999;281(16):1512–9. doi:10.1001/jama.281.16.1512.
15. Sharp H.J., Denman D., Puumala S., Leopold D.A. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis in the United States, 1999–2002. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;133(3):260–5. doi:10.1001/archotol.133.3.260.
16. Fairlie T., Shapiro D.J., Hersh A.L., Hicks L.A. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1513–4. doi:10.1001/archinternmed.2012.4089.
17. Smith S.S., Kern R.C., Chandra R.K., Tan B.K., Evans C.T. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 May;148(5):852–9. doi:10.1177/0194599813479768.
18. Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011 May;86(5):427–43. doi:10.4065/mcp.2010.0392.
19. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., Ambrose P.G., Benninger M.S., Hadley J.A., Craig W.A. Sinus And Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1, Suppl):1–45. doi:10.1016/j.otohns.2003.12.003. Erratum in: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jun;130(6):794–6.
20. Anzai Y., Jarvik J.G., Sullivan S.D., Hollingworth W. The cost-effectiveness of the management of acute sinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):444–51. doi:10.2500/cjr.2007.21.3009.
21. Balk E.M., Zucker D.R., Engels E.A., Wong J.B., Williams J.W. Jr., Lau J. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med.* 2001;16(10):701–11. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00429.x.
22. Amin N.M., Breadon G. An open-label, noncomparative study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of azithromycin in the treatment of patients with acute sinusitis. *Clin Ther.* 1995;17(4):701–7. doi:10.1016/0149-2918(95)80046-8.
23. Anon J.B., Ferguson B., Twynholm M., Wynne B., Berkowitz E., Poole M.D. Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2,000/125 mg) in acute bacterial rhinosinusitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(8):500, 502, 504 passim.
24. Arrieta J.R., Galgano A.S., Sakano E., Fonseca X., Amábile-Cuevas C.F., Hernández-Oliva G., Vivar R., González G., Torres A. Moxifloxacin in Acute Sinusitis Study (MASS) Latin American Study Group. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2018;28(2):78–82. doi:10.1016/j.amjoto.2006.06.016.
25. Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит». ID: KP306. 2016. Available at: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv2.pdf (дата обращения: 14.07.2021). Clinical guidelines «Acute tonsillopharyngitis». ID: KR306. 2016. Available at: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv2.pdf (date accessed: 14.07.2021) (In Russ.).
26. Wolford R.W., Goyal A., Belgam Syed S.Y., Schaefer T.J. Pharyngitis. [Updated 2021 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/>. (дата обращения: 14.07.2021).
27. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с. [Серия «Национальные руководства»] Otorhinolaryngology: national guidelines / ed. V.T. Palchun.–M.: GEOTAR-Media, 2008. 960 p. [Series «National Guides»] (In Russ.).
28. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A., Pankey G.A., Seleznick M., Volturo G., Wald E.R., File T.M. Jr. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72–e112. doi:10.1093/cid/cir1043.
29. Yoon Y.K., Park C.S., Kim J.W., Hwang K., Lee S.Y., Kim T.H., Park D.Y., Kim H.J., Kim D.Y., Lee H.J., Shin H.Y., You Y.K., Park D.A., Kim S.W. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother.* 2017;49(4):326–352. doi:10.3947/ic.2017.49.4.326.
30. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Grüneberg R.N.; Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–46. doi:10.1093/jac/dkg321.
31. Sahm D.F., Weaver M.K., Flamm R.K., Jones M.E., Evangelista A.T., Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000–2003 TRUST Surveillance Studies [abstract C2–924], Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago), 2003 Washington, DC American Society for Microbiology
32. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский П.П. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021;1(1):31–43.

ПОКАЗАНИЯ^{1*}:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции мочеполовой системы
- инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей
- инфекции кожи и мягких тканей
- другие заболевания
- профилактика послеоперационных гнойных осложнений



ДОКСИЦИКЛИН ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться людям с затрудненным глотанием
- Возможно применение у детей с 8 лет¹

Способ применения^{1*}:



1 Растворить таблетку в воде



2 Тщательно размешать перед употреблением



3 Необходимо принять сразу после приготовления



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- минимальное воздействие на микрофлору кишечника²

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



* Полная информация о показаниях, противопоказаниях и способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению Доксициклин ЭКСПРЕСС от 16.08.2019.

2. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань «Аспекты эффективности антибиотиков» - Справочник поликлинического врача №6 2014.

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

- Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Pavleeva E. E., Romanovsky R. R. Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: an actualization of the problem in the era of COVID-19. *Medical alphabet*. 2021; (1):31–43 (In Russ.).
33. Международная база данных нежелательных реакций Vigiaccess. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (дата обращения: 14.07.2021) International Database of Adverse Reactions Vigiaccess. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (date accessed: 14.07.2021) (In Russ.).
 34. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта. Часть 1 – типы и патофизиологические механизмы поражения. *Терапия*. 2020;6(40):171–183. Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. Part 1 – types and pathophysiological mechanisms of damage. *Therapy*. 2020;6(40):171–183 (In Russ.).
 35. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта. Часть 2 – источники угрозы и методы профилактики. *Терапия*. 2020;7(41):54–70. Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. Part 2 – sources of threat and methods of prevention. *Therapy*. 2020;7(41):54–70 (In Russ.).
 36. Becker Y. Chlamydia. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*, 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8091/>. (дата обращения: 14.07.2021).
 37. Официальный сайт центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) Available at: <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/cpneumoniae/hcp/treatment.htm> (дата обращения: 14.07.2021).
 38. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. I. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev*. 1994;58(4):686–99. doi: 10.1128/mr.58.4.686–699.1994.
 39. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. Chlamydia pneumoniae. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(1):29–35. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02130.x.
 40. Burillo A., Bouza E. Chlamydia pneumoniae. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(1):61–71. doi: 10.1016/j.idc.2009.10.002.
 41. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 14.07.2021). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date accessed: 14.07.2021) (In Russ.).
 42. Blackburn R. M., Henderson K. L., Lillie M., Sheridan E., George R. C., Deas A. H., Johnson A. P. Empirical treatment of influenza-associated pneumonia in primary care: a descriptive study of the antimicrobial susceptibility of lower respiratory tract bacteria (England, Wales and Northern Ireland, January 2007–March 2010). *Thorax*. 2011 May;66(5):389–95. doi: 10.1136/thx.2010.134643.
 43. Blackburn R. M., Henderson K. L., Lillie M., Sheridan E., George R. C., Deas A. H., Johnson A. P. Empirical treatment of influenza-associated pneumonia in primary care: a descriptive study of the antimicrobial susceptibility of lower respiratory tract bacteria (England, Wales and Northern Ireland, January 2007–March 2010). *Thorax*. 2011 May;66(5):389–95. doi: 10.1136/thx.2010.134643.
 44. Zhanel G. G., Palatnick L., Nichol K. A., Bellyou T., Low D. E., Hoban D. J. Antimicrobial resistance in respiratory tract Streptococcus pneumoniae isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jun;47(6):1867–74. doi: 10.1128/AAC.47.6.1867–1874.2003. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug;47(8):2716.
 45. Zhanel G. G., Palatnick L., Nichol K. A., Low D. E., Hoban D. J. CROSS Study Group. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(6):1875–81. doi: 10.1128/AAC.47.6.1875–1881.2003.
 46. Geisler W. M., Uniyal A., Lee J. Y., Lensing S. Y., Johnson S., Pery R. C., Kadrnka C. M., Kemdt P. R. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2512–21. doi: 10.1056/NEJMoa1502599.
 47. Ludlam H. A., Enoch D. A. Doxycycline or moxifloxacin for the management of community-acquired pneumonia in the UK? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(2):101–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.003.
 48. Mokabberi R., Haffbaradaran A., Ravakhah K. Doxycycline vs. levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):195–200. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01073.x.
 49. Casado M. J. Doxycycline in respiratory tract infections. Report of a retrospective study in Spain during the winter 1972–1973. *Chemotherapy*. 1975;21(Suppl. 1):76–90. doi: 10.1159/000221894.
 50. Geisler W. M., Uniyal A., Lee J. Y., Lensing S. Y., Johnson S., Pery R. C., Kadrnka C. M., Kemdt P. R. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2512–21. doi: 10.1056/NEJMoa1502599.
 51. Doernberg S. B., Winston L. G., Deck D. H., Chambers H. F. Does doxycycline protect against development of Clostridium difficile infection? *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):615–20. doi: 10.1093/cid/cis457.
 52. Robbins M., Marois R., Felmingham D., Ridgway G. L. The in-vitro activity of doxycycline and minocycline against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1987;20(3):379–82. doi: 10.1093/jac/20.3.379.
 53. Hecht D. W., Galang M. A., Sambol S. P., Osmolski J. R., Johnson S., Gerding D. N. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic Clostridium difficile clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2716–9. doi: 10.1128/AAC.01623-06.
 54. Thomas C., Stevenson M., Riley T. V. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(6):1339–50. doi: 10.1093/jac/dkg254.
 55. Baxter R., Ray G., Fireman B. Case-Control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Cont Hosp Ep*. 2008;29:44–50. Available at <http://dx.doi.org/10.1086/524320>
 56. McCusker M. E., Harris A. D., Perencevich E., Roghmann M. C. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):730–3. doi: 10.3201/eid0906.020385.
 57. Talon D., Bailly P., Delmée M., Thouvez M., Mullin B., Jehl-Robert M., Cailleaux V., Michel-Briand Y. Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of an outbreak of Clostridium difficile infection among geriatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(11):987–93. doi: 10.1007/BF01691381.
 58. McFarland L. V., Surawicz C. M., Stamm W. E. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis*. 1990;162(3):678–84. doi: 10.1093/infdis/162.3.678.
 59. Impallomeni M., Gallely N. P., Wort S. J., Starr J. M., Rogers T. R. Increased risk of diarrhea caused by Clostridium difficile in elderly patients receiving cefotaxime. *BMJ*. 1995;311(7016):1345–6. doi: 10.1136/bmj.311.7016.1345.
 60. Chang V. T., Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31(3):717–22. doi: 10.1086/314030.
 61. Остроумова О. Д., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. Ostroumova O. D., Goloborodova I. V. Drug-induced lengthening of the QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. (In Russ.). Doi: 10.26442/201753.2019.5.190415
 62. Остроумова О. Д., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пирует». *Фарматека*. 2019;26(9):11–20. Ostroumova O. D., Goloborodova I. V. Drug-induced tachycardia of the «pirouette» type. *Pharmateca*. 2019;26(9):11–20. (In Russ.).
 63. Ah-See K. Sinusitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011 Dec 21;2011:0511.

Статья поступила / Received 28.07.2021
 Получена после рецензирования / Revised 10.08.2021
 Принята в печать / Accepted 12.08.2021

Сведения об авторах

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

Переверзева Анастасия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии медицинского института². E-mail: rain-lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8147-3728>; eLibrary SPIN: 2717–2293.

Ковалева Галина Петровна, к.м.н., врач-терапевт³. E-mail: galinakovaleva678@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8795-6328>; eLibrary SPIN: 3910–6585.

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней⁴. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910–6585.

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

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ФГБУ «Санаторий «Загорские дали» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Сергиев-Посад, Московская область

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Переверзев Антон Павлович. E-mail: acchirurg@mail.ru; terapia_polimorbid@mapo.ru

Для цитирования: Переверзев А. П., Переверзева А. С., Ковалева Г. П., Остроумова О. Д. Лечение инфекций верхних дыхательных путей: роль доксициклина. *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 29–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-29-36>

About authors

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor of the Therapy and Polymorbid Pathology Department¹. E-mail: acchirurg@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842–3770.

Pereverzeva Anastasiia S., PhD Med, assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Medical Institute². E-mail: rain-lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8147-3728>; eLibrary SPIN: 2717–2293.

Kovaleva Galina P., PhD Med, physician³. E-mail: galinakovaleva678@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8795-6328>; eLibrary SPIN: 3910–6585.

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of the Therapy and Polymorbid Pathology Department¹, professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases⁴. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910–6585

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Sanatorium «Zagorskije dali» of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Sergiev Posad, Moscow region, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Pereverzev Anton P. E-mail: acchirurg@mail.ru; terapia_polimorbid@mapo.ru

For citation: Pereverzev A. P., Pereverzeva A. S., Kovaleva G. P., Ostroumova O. D. Treatment of upper respiratory tract infections: the role of doxycycline. *Medical alphabet*. 2021; (23): 29–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-29-36>



Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств

А. П. Переверзев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, О. В. Головина¹, А. В. Филиппова¹, Е. Е. Павлеева³

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

Печень является одним из органов, которые наиболее часто поражаются на фоне приема лекарственных средств (ЛС). Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИПХ), с одной стороны, редко приводит к смерти по сравнению с гепатоцеллюлярным типом, но, с другой стороны, чаще характеризуется длительным, в ряде случаев хроническим течением. Для данного типа поражения печени характерно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) >2 верхних границ нормы (ВГН) или соотношение аланинаминотрансфераза (АЛТ)/ЩФ ≤2 при хроническом течении. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее доступных (в том числе без рецепта) и широко используемых в клинической практике ЛС и нередко являются причиной развития ЛИПХ. В данной статье обобщены имеющиеся на момент подготовки статьи доступные данные о распространенности, механизмах развития и особенностях ЛИПХ на фоне приема НПВС. Отдельно выделен раздел, касающийся особенностей ведения таких пациентов. В частности, в соответствии как с отечественными, так и с зарубежными клиническими рекомендациями при лекарственном генезе поражения печени рекомендуется прекратить прием препарата-индуктора и назначить урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛИПХ, в том числе ассоциированных с приемом НПВС, подтверждена результатами большого числа рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Среди препаратов УДХК, представленных на рынке Российской Федерации, нельзя не обратить внимание на Эксол® (ЗАО «Канонфарма продакшн»), который биоэквивалентен референтному препарату, производится с соблюдением стандартов GMP на высокотехнологичной производственной базе, что обеспечивает его качество, а доступная цена и большой выбор лекарственных форм позволяют с успехом применять данный препарат в том числе у особых категорий пациентов, например, пациентов пожилого возраста и/или страдающих дисфагией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные поражения печени, лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом, фармакотерапия, нестероидные противовоспалительные средства, нежелательные лекарственные реакции, урсодезоксихолевая кислота.

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

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

NSAID-induced liver damage with cholestasis

A. P. Pereverzev¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, O. V. Golovina¹, A. V. Filippova¹, E. E. Pavleeva³

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

The liver is one of the organs most often affected by medication (MP) intake. Drug-induced liver damage with cholestasis (LIPCH), on the one hand, rarely leads to death in comparison with the hepatocellular type, but, on the other hand, is more often characterized by a long, in some cases chronic course. This type of liver damage is characterized by an increase in the activity of alkaline phosphatase (ALP) > 2 upper limits of normal (ULN) or the ratio of alanine aminotransferase (ALT) / ALP ≤ 2 in chronic course. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most readily available (including over-the-counter) and widely used drugs in clinical practice and are often the cause of LIPCH. This article summarizes the available data at the time of preparation of the article on the prevalence, mechanisms of development and features of LIPCH while taking NSAIDs. A separate section is highlighted on the features of the management of such patients. In particular, in accordance with both domestic and foreign clinical guidelines for the drug genesis of liver damage, it is recommended to stop taking the inducer drug and prescribe ursodeoxycholic acid (UDCA). The efficacy of UDCA in patients with LIPCH, including those associated with the use of NSAIDs, has been confirmed by the results of a large number of randomized placebo-controlled clinical trials. Among the UDCA preparations on the market of the Russian Federation, one cannot fail to pay attention to Exsol® (CJSC «Canonpharma Production»), which is bioequivalent to the reference drug, is produced in compliance with GMP standards on a high-tech production base, which ensures its quality, and an affordable price and a large the choice of dosage forms makes it possible to successfully use this drug, including in special categories of patients, for example, elderly patients and / or those suffering from dysphagia.

KEY WORDS: drug-induced liver damage, drug-induced liver damage with cholestasis, pharmacotherapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adverse drug reactions, ursodeoxycholic acid.

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

The study was performed without external funding.

Введение

Печень является одним из органов, которые наиболее часто поражаются на фоне приема лекарственных средств (ЛС), поскольку именно печень является основным органом, ответственным за биотрансформацию ЛС: >1 случая на 10 000 назначений, около половины всех случаев обращений по поводу остро возникшего заболевания печени [1–3].

В подавляющем большинстве случаев после отмены ЛС, ставшего причиной лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПХ), и назначения при необходимости соответствующей медикаментозной терапии происходит полное восстановление функции печени, подтвержденное как клинически, так и биохимически, однако во многих

исследованиях [4–10] было продемонстрировано, что примерно у 10% пациентов имеется риск развития летального исхода или необходимости трансплантации печени [4–11].

Во Франции, согласно данным национального популяционного исследования, распространенность ЛИПП составила 13,9 случая на 100 000 жителей, что как минимум в 16 раз чаще (!), чем реакции, полученные в результате спонтанных сообщений за тот же период времени [11, 12]. В Исландии, по данным проспективного исследования ES Björnsson и соавт. [13], за двухлетний период наблюдения заболеваемость ЛИПП составила 19 новых случаев на 100 000 жителей в год [11, 13, 14].

Представленные данные согласуются с мнением ряда других авторов [15, 16], что большое количество случаев ЛИПП остаются не диагностированными из-за нередко бессимптомного, латентного течения, неправильной интерпретации клинических симптомов и/или данных лабораторных методов исследования, недостаточной настойчивости практикующих специалистов здравоохранения в отношении риска развития осложнений лекарственной терапии [15, 16].

Типы лекарственного поражения печени

Согласно международным и российским рекомендациям, выделяют 3 основных типа ЛИПП: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный [17–20].

Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ), с одной стороны, редко приводит к смерти по сравнению с гепатоцеллюлярным типом, но, с другой стороны, чаще характеризуется длительным, в ряде случаев хроническим течением [15]. Для данного типа ЛИПП характерно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) >2 верхних границ нормы (ВГН) или соотношение аланинаминотрансфераза (АЛТ)/ЩФ ≤2 при хроническом течении [17, 20]. С развитием ЛИППХ ассоциирован прием многих ЛС, в том числе противоопухолевых, антибактериальных препаратов, ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний нервной системы, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), о последних и пойдет речь в данной статье [21–26].

НПВС-индуцированное повреждение печени

НПВС являются одними из наиболее доступных (в том числе без рецепта) и широко используемых в клинической практике ЛС для лечения патологических состояний, сопровождающихся болью и воспалением, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит и др. [27, 28].

Нередко к НПВС относят также ЛС, у которых имеются жаропонижающий и анальгетический эффекты, но слабо выражена или совсем отсутствует противовоспалительная активность («простые» или ненаркотические анальгетики), такие как парацетамол или метамизол натрия [28–30].

По данным Y. Zhou и соавт. [31], 12,1% населения США принимают НПВС не менее 3 раз в неделю в течение более 3 месяцев [31]. В настоящее время в связи с пандемией COVID-19 частота применения НПВС существенно увеличилась. Так, по данным сайта OpenPrescribing.com [32],

за второе полугодие 2020 – первое полугодие 2021 года в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в Англии было выписано около 11 миллионов рецептов на НПВС [32].

H. Zhao и соавт. [33] провели анализ 25 исследований с участием в общей сложности 101 215 пациентов с COVID-19 и выявили, что частота использования НПВС у данной категории лиц составила 19% [33].

В национальном когортном Датском исследовании Lars Christian Lund и соавт. [34], в которое вошли 9236 пациентов (средний возраст 50 лет, 58% – женщины) с ПЦР-подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, обнаружено, что рецепты на НПВС выписаны 2,7% [34].

Прием НПВС ассоциирован с риском развития многих осложнений фармакотерапии, в том числе и поражения печени, которое более чем в половине случаев (57,8%) имеет печеночно-клеточный паттерн, но в 18,3% – холестатический, а в 23,2% – смешанный. [27].

По данным J. H. Rubenstein и L. Laine [35], частота развития серьезных токсических реакций со стороны печени, ассоциированных с приемом НПВС, составляет 3,1–23,4 на 100 000 пациенто-лет. По другим данным, частота поражения печени на фоне приема НПВС составляет 1,4–9/100 000 пациенто-лет [36–38].

Примеры НПВС, прием которых ассоциирован с риском развития ЛИППХ, а также механизмы его развития представлены в *таблице 1* [1–127].

Отдельные НПВС, прием которых ассоциирован с риском развития ЛИППХ

Парацетамол (ацетаминофен) – популярное и широко применяемое для обезболивания и снижения лихорадки (в том числе у детей) ЛС, которое можно приобрести без рецепта (в том числе в составе комбинированных препаратов) в аптеках и некоторых супермаркетах. По химической структуре парацетамол представляет собой аминофенол, и, хотя формально это НПВС, его отличием от типичных НПВС (например, ибупрофен, напроксен, индометацин) является более низкая (фактически отсутствующая) противовоспалительная активность [28, 39].

Парацетамол достаточно часто является причиной развития поражения печени у пациентов всех возрастных групп. Безопасный в низких дозах, он обладает прямым гепатотоксическим действием при передозировке и может привести к развитию острого повреждения печени и острой печеночной недостаточности с развитием летального исхода. Даже в терапевтических дозах парацетамол может вызывать временное повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Так, длительный прием парацетамола в дозе ≥4 г в сутки ассоциирован с транзиторным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови (обычно через 3–7 дней от начала приема), которое в большинстве случаев протекает бессимптомно и быстро исчезает после прекращения приема препарата или снижения дозы.

Самая известная форма гепатотоксичности парацетамола – это острое серьезное гепатоцеллюлярное повреждение в результате преднамеренной или непреднамеренной передозировки (как правило, в дозе ≥7,5–15 г) вследствие прямого

Таблица 1
НПВС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ [1–127]

Группа ЛС / препарат	Тип ЛИПП	Предполагаемый (-ые) механизм (-ы) гепатотоксичности	Уровень доказанности
Парацетамол	Варьирует от бессимптомного транзиторного повышения трансаминаз до тяжелого печеночно-клеточного повреждения. Описаны единичные случаи холестаза	Образование в процессе метаболизма токсичных продуктов, особенно N-ацетил-п-бензохинонимина	A
АСК	Чаще всего в форме бессимптомного транзиторного повышения трансаминаз. Описаны единичные случаи холестаза	Прямое гепатотоксическое действие; угнетение функции митохондрий	A
Диклофенак	Варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансферазы в сыворотке крови до случаев острой печеночной недостаточности и смерти	Многофакторный, включает иммуноаллергический компонент и образование токсичных метаболитов	A
Ибупрофен	Тип ЛИПП обычно смешанный или холестатический. Выраженные иммуноаллергические проявления (лихорадка, кожные высыпания, эозинофилия, отек лица, лимфаденопатия). В большинстве случаев степень тяжести легкая или умеренная, однако описаны редкие случаи ЛИППХ на фоне приема ибупрофена с тяжелым и затяжным течением, развитием синдрома («исчезающих») желчных протоков и хронической печеночной недостаточности	Многофакторный: токсический, метаболический, иммуноаллергические реакции	A
Этодолак	Тип ЛИПП – наиболее типичны смешанный или гепатоцеллюлярный, но встречается и холестатический		C
Фенопрофен	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛИПП – различные, холестатический, гепатоцеллюлярный		D
Флурбипрофен	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛИПП – характерен холестатический, но может быть и гепатоцеллюлярный	Предположительно – своеобразная реакция на промежуточный продукт его метаболизма	C
Индометацин	Имеются описания достаточно большого количества случаев. Тип ЛИПП – более характерен гепатоцеллюлярный тип, но встречаются также холестатический и смешанный. Многие из описанных случаев тяжелого ЛИПП на фоне терапии индометацином имели место у пациентов с заболеваниями печени		C
Мелоксикам	Имеются описания отдельных клинических случаев. Тип ЛИПП как холестатический, так и гепатоцеллюлярный	Неизвестен	C
Напроксен	Очень редко вызывает ЛИПП (~1–3 случая на 100 000 пациентов), тип ЛИПП различный (как гепатоцеллюлярный, так и холестатический)	Неизвестен. Предположительно – своеобразная реакция на промежуточный продукт его метаболизма	B
Пироксикам	Редко вызывает ЛИПП с клиническими проявлениями (1–5 случаев на 100 000 назначений). Тип ЛИПП – преобладает холестатический, описаны отдельные случаи смешанного и гепатоцеллюлярного типа ЛИПП	Предположительно – своеобразная реакция на промежуточный продукт его метаболизма	B
Сулиндак	ЛИПП с клиническими проявлениями встречается редко (~5 случаев на 100 000 назначений, ~0,1% случаев). Тип ЛИПП обычно гепатоцеллюлярный или смешанный, но описаны случаи с ЛИППХ. В типичных случаях характерны аллергические реакции (лихорадка, сыпь, эозинофилия и др.). Однако описаны случаи острого повреждения печени на фоне лечения сулиндаком, для которых характерны более позднее появление симптомов повреждения печени, минимально выраженные аллергические проявления или они вообще отсутствуют, с затяжным течением. В этих случаях обычно выявляют холестатический тип ЛИПП, может развиваться синдром («исчезающих») желчных протоков	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	A
Целекоксиб	Имеется описание отдельных клинических случаев. Тип ЛИПП различен – как гепатоцеллюлярный, так и холестатический	Предположительно иммуноопосредованные реакции и аллергические реакции по типу гиперчувствительности	B
Нимесулид	Имеется описание более 100 случаев ЛИПП на фоне приема нимесулида. В типичных случаях тип ЛИПП гепатоцеллюлярный, но описаны также и случаи ЛИППХ	Предположительно – своеобразная реакция на промежуточный продукт его метаболизма	A
Рофекоксиб	Описание отдельных случаев развития ЛИПП с клиническими проявлениями. Тип ЛИПП холестатический или смешанный, но описан и гепатоцеллюлярный тип	Предположительно – своеобразная реакция на промежуточный продукт его метаболизма	C

Примечания. АСК – ацетилсалициловая кислота, ЛИПП – лекарственное поражение печени, ЛИППХ – лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом, ЛС – лекарственное средство.

Уровни доказанности [40]: А – хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; В – весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; С – вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D – возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E – маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* – не доказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

токсического действия [41–43]. Клинические проявления повреждения печени обычно манифестируют через 24–72 часа после приема парацетамола внутрь с заметного повышения сывороточных АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ, часто выше 2000 Ед./л), за которым через 48–96 часов развиваются клинические симптомы – желтуха, спутанность сознания, печеночная недостаточность, в некоторых случаях

возникает необходимость в трансплантации печени, описаны летальные исходы. В настоящее время парацетамол является основной причиной острой печеночной недостаточности в США, Европе и Австралии [39, 41–43]. Однако, как правило, исход все-таки благоприятный [39, 41–43].

В литературе описаны и более редкие случаи холестатического типа ЛИПП, ассоциированного с приемом

парацетамола. Так, А. Lindgren и соавт. [44] представили клинический случай пациентки 28 лет с повышением температуры тела до 39 °С и легким кашлем, по поводу которых она в течение 4 дней принимала парацетамол в дозе до 4 г/сутки. Примерно через неделю после этого у пациентки развился кожный зуд, желтуха, тошнота и дискомфорт в животе, по поводу которых она была госпитализирована.

Тесты на HBsAg и антитела к гепатиту А, С, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, антинуклеарные и антимитохондриальные антитела были отрицательными. Уровни IgG, IgA и IgM в сыворотке были нормальными. Дальнейшее медицинское обследование, включая выполненную дважды эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, а также ультразвуковое сканирование и компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, не выявило никаких отклонений. Биопсия печени показала типичную морфологическую картину холестаза. Желчный пигмент был равномерно распределен в паренхиме в слегка расширенных канальцах и в клетках Купфера. Центрилобулярный некроз отсутствовал, портальные тракты были в норме. В соответствии с критериями ЛИПП [45] пациентке был установлен диагноз тяжелого холестатического лекарственно-индуцированного повреждения печени [44, 45]. Через 12 недель после появления симптомов пациентке был назначен преднизолон в дозе 30 мг в сутки с положительным эффектом. Показатели, характеризующие функцию печени, нормализовались спустя 5 месяцев после появления первых симптомов.

Представляет интерес тот факт, что не только парацетамол может вызывать холестатическое повреждение печени, но и само по себе наличие холестаза способствует повышению токсичности парацетамола, по всей видимости, за счет обструкции желчных путей, которая препятствует выведению токсических веществ и метаболитов, или изменения активности цитохрома P450. Данная гипотеза была подтверждена в эксперименте на самцах крыс Sprague Dawley (масса тела 250–400 г), которых разделили на 2 группы: контрольная группа (6 крыс) с перевязанными желчными протоками, которым вводили плацебо (раствор NaCl 0,9%), и группа наблюдения: крысы с перевязанными желчными протоками, которым вводили 2 дозы раствора парацетамола в дозе 400 мг/кг. Выявлено, что уровни общего, прямого и непрямого билирубина, ЩФ, «печеночных» трансаминаз были значительно повышены во 2-й группе, в которой помимо этого при гистологическом исследовании биоптатов печени выявлены множественные фокусы некроза. Таким образом, авторами было показано, что обструкция желчных путей увеличивает токсичность парацетамола даже при его назначении в дозах в половину меньше от рекомендованных терапевтических доз [46].

Факторами риска развития тяжелого токсического поражения печени на фоне приема парацетамола являются голодание, критическое состояние, наличие сопутствующих заболеваний печени, алкоголизм, а также совместное применение иных гепатотоксических ЛС [39].

В основе механизма гепатотоксичности парацетамола лежит образование токсических метаболитов. Так, в нор-

ме парацетамол превращается в нетоксичные метаболиты за счет образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой или сульфатов, после чего выделяется с мочой. Незначительное количество парацетамола метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома P450 до промежуточных продуктов, которые могут быть токсичными, особенно N-ацетил-p-бензохинонимин. Как правило, это промежуточное соединение быстро конъюгируется с восстановленным глутатионом, теряет токсические свойства и выводится из организма, но в случае дефицита глутатиона или истощения пула ферментов вследствие приема высоких доз происходит накопление промежуточного продукта, повреждение клеток и их апоптоз [41–43].

Восстановление уровня глутатиона за счет введения ацетилцистеина может способствовать лечению и профилактике нарушения функции печени на фоне приема парацетамола. Для расчета вероятности повреждения печени у пациентов, принимающих парацетамол, и обоснования принятия решения о назначении ацетилцистеина возможно использовать номограмму Румака – Мэтью, которая отображает изменение концентрации парацетамола в плазме крови в зависимости от времени, которое прошло с момента приема препарата внутрь [39, 41–43].

Для более точной оценки выраженности нарушения функции печени и подтверждения лекарственной (парацетамол-индуцированной) этиологии нарушений были разработаны специальные биохимические тесты, определяющие изменения концентрации конъюгатов препарата в крови [39, 41–43].

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК – еще одно крайне популярное НПВС, ставшее настоящей классикой лечения боли, воспаления, а также средством профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, у пациентов с ишемической болезнью сердца или перенесших чрескожные коронарные вмешательства, ишемический атеротромботический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [47–48].

У пациентов, длительно принимающих АСК в средних и высоких дозах, часто наблюдается повышение уровней АЛТ в сыворотке крови, а при приеме высоких доз – повышение АЛТ, ЩФ и билирубина. Наиболее яркие примеры гепатотоксичности обычно наблюдаются при приеме АСК в дозах 1800–3200 мг/сутки (>100 мг/кг) и при уровнях салицилата более 25 мг/дл. Эти отклонения в биохимическом анализе крови быстро исчезают после прекращения приема АСК или снижения дозы. Обычно нарушение функции печени носит легкий и бессимптомный характер, хотя при приеме АСК в более высоких дозах могут возникать тошнота, анорексия, боли в животе и даже энцефалопатия с признаками печеночной дисфункции (гипераммониемия и коагулопатия) [39, 43, 49, 50]. Повышение билирубина обычно незначительное или отсутствует. Повышение уровня печеночных ферментов может сопровождаться легкой эозинофилией, но сыпь, лихорадка и другие аллергические проявления встречаются редко. Гистологическая картина при биопсии печени обычно характеризуется минимально

выраженным повреждением, несмотря на высокий уровень ферментов в сыворотке крови; электронная микроскопия может выявить митохондриальные нарушения [39, 43, 50–52].

Связь гепатотоксичности с использованием высоких доз и короткого латентного периода позволяет предположить наличие у АСК прямого гепатотоксического действия. При этом пациенты могут принимать парацетамол или другие НПВС без развития каких-либо НР.

Хотя в литературе описаны случаи ЛИППХ с холестазом на фоне приема АСК (в том числе в низких дозах), данный тип ЛИПП при приеме АСК встречается крайне редко [53].

Также в экспериментах на животных (крысах) было показано, что наличие холестаза повышает риски и тяжесть повреждения желудка, индуцированного приемом АСК [54].

Повреждение печени на фоне приема высоких доз АСК обычно бывает легким и купируется самостоятельно. Симптомы, связанные с повреждением печени, как правило, носят неспецифический и транзиторный характер. В типичных случаях уровень АЛТ снижается до нормы в течение нескольких дней после прекращения приема АСК. Случаев острой печеночной недостаточности, хронического повреждения печени или синдрома «исчезающих» желчных протоков, ассоциированных с приемом АСК, опубликовано не было [39].

Диклофенак входит в десятку ЛС, наиболее часто вызывающих ЛИПП. Повышение уровней сывороточных аминотрансфераз было зарегистрировано почти у 15% пациентов, длительно принимающих диклофенак перорально, хотя тяжелое нарушение функции печени (повышение уровней «печеночных» трансаминаз >3 ВГН) встречается только в 2–4% случаев [39, 55]. Заболевание печени с желтухой и другими симптомами на фоне приема диклофенака развивается редко (от 1 до 5 случаев на 100 000 назначений), хотя в литературе описано более 100 случаев клинически значимого поражения печени, вызванного приемом диклофенака, в том числе несколько случаев развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом [56–58]. Лекарственные формы диклофенака для местного применения (растворы, гели, кремы, пластыри) ассоциированы с меньшим риском значимого повышения уровня ферментов сыворотки крови (<1%) [59–60]. Риск развития поражения печени на фоне приема диклофенака у женщин выше, чем у мужчин [39].

Время от начала приема диклофенака до развития симптомов повреждения печени варьирует от недели до года. В большинстве случаев симптоматика проявляется в течение 2–6 месяцев, но в более тяжелых случаях может развиваться и раньше. Гистологическая и клиническая картина повреждения почти всегда соответствует гепатоцеллюлярному типу ЛИПП, но бывает и смешанной. У пациента развивается желтуха, которой предшествуют анорексия, тошнота, рвота и недомогание. Лихорадка и сыпь возникают в 25% случаев, у некоторых больных имеется иммуноаллергический компонент, в то время как у других больных клиническая картина заболевания напоминает хронический гепатит, у них могут присутствовать и другие аутоиммунные состояния. В боль-

шинстве случаев при гистологическом исследовании печени выявляются острый лобулярный гепатит, очаговый некроз и воспаление. В случае длительного латентного поражения печени могут наблюдаться клинические и гистологические признаки хронического гепатита или хронического повреждения клеток с выраженным воспалением и фиброзом [61–63].

Реже на фоне приема диклофенака развивается смешанный или холестатический паттерн ЛИПП. Так, описан случай 64-летнего пациента, который поступил в стационар с остро возникшим желтушным гепатитом. Единственным препаратом, который пациент принимал перед появлением такой симптоматики, оказался диклофенак в суточной дозе 150–200 мг по поводу спондилодисцита. Проведенные эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), лапароскопия и биопсия печени позволили исключить другие причины холестаза. Прекращение приема диклофенака привело к нормализации уровней печеночных ферментов, в том числе печеночных трансаминаз и билирубина, в течение 4 месяцев [64].

Механизм повреждения печени, вызванного диклофенаком, по-видимому, многофакторный, включает иммуноаллергический компонент, также прослеживается связь с аллельными вариантами генов UGT 2B 7, CYP 2C 8 и ABC C 2 (участвуют в метаболизме, конъюгации и экскреции диклофенака) [65–67].

После прекращения приема препарата полное восстановление функции печени и нормализация биохимических показателей обычно происходит самостоятельно в течение 1–3 месяцев [39, 68–69]. В редких случаях признаки повреждения печени сохраняются дольше, и в ряде случаев требуется назначение кортикостероидов [39, 68–69]. Пациентам, имеющим в анамнезе поражение печени, вызванное диклофенаком, не рекомендуется повторное назначение данного препарата [39, 68–69]. Кроме того, следует помнить о том, что возможно наличие перекрестной чувствительности к повреждению печени между диклофенаком и НПВС, принадлежащими к классу производных пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен) [39, 68–69].

Ибупрофен. Тяжесть поражения печени, ассоциированного с приемом ибупрофена, варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови до острого холестатического гепатита и острой печеночной недостаточности с необходимостью трансплантации печени. Описано также несколько случаев хронического течения ЛИПП с развитием синдрома «исчезающих» желчных протоков, ассоциированных с терапией ибупрофеном [39, 70, 71].

Клинически значимое нарушение функции печени, ассоциированное с приемом ибупрофена, встречается очень редко (1,0–1,6 случая на 100 000 назначений) [39, 43, 72–74]. Однако, как уже было упомянуто выше, опубликовано несколько случаев развития острой печеночной недостаточности и смерти, ассоциированных с терапией ибупрофеном [75–78]. Как правило, НР развиваются в период от нескольких дней до 3 недель после начала приема

ибупрофена, в редких случаях – через 3–6 недель [39]. Характерны иммуноаллергические проявления (лихорадка, сыпь, эозинофилия, отек лица, лимфаденопатия) [79–80].

В большинстве случаев поражение печени имеет легкую или среднюю степень тяжести и быстро разрешается после прекращения приема ибупрофена, но в редких случаях именно холестатический тип поражения печени, вызванный ибупрофеном, сопровождался тяжелым длительным холеста-зом, развитием синдрома «исчезающих» желчных протоков и хронической печеночной недостаточностью [76–78].

Механизм повреждения печени, ассоциированного с терапией ибупрофеном, полностью неизвестен, но, по всей видимости, он является многофакторным и включает как образование токсичных промежуточных продуктов метаболизма, так и иммуноаллергический компонент [75–78].

В большинстве случаев после прекращения приема препарата в течение нескольких месяцев наблюдается полное выздоровление пациента [75–78]. Повторный прием ибупрофена обычно вызывает рецидив симптоматики, поэтому его следует избегать. Нельзя исключить наличие перекрестной чувствительности к повреждению печени с НПВС – производными пропионовой кислоты (напроксен, оксапрозин, фенпрофен и др.), поэтому назначения этих препаратов больным с ибупрофен-ассоциированным поражением печени в анамнезе также лучше избегать [39].

Напроксен. Тяжесть ЛПП, ассоциированного с приемом напроксена, варьирует от преходящего бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови до тяжелого гепатита с желтухой и молниеносной печеночной недостаточностью, приводящей к смерти или к необходимости трансплантации печени [55, 81–82]. В большинстве случаев сразу после прекращения приема препарата наблюдается полное выздоровление пациента. Повышение уровней аминотрансфераз в сыворотке крови наблюдается у 4% пациентов, принимавших напроксен длительно, особенно в высоких дозах [39, 55]. Клинически выраженное повреждение печени встречается очень редко (~1–3 на 100000 пользователей), но в литературе описаны случаи острого гепатита, развившегося в течение 1–6 недель после начала приема напроксена [59, 83]. Характер повышения уровня ферментов в сыворотке крови варьирует от гепатоцеллюлярного до холестатического. Наличие иммуноаллергических проявлений и образование аутоантител нехарактерно [39, 63, 83, 84].

В большинстве случаев после прекращения приема напроксена происходит быстрая нормализация всех показателей. Были опубликованы редкие случаи острой печеночной недостаточности, приписываемой напроксену, но роль напроксена в ее развитии в этих случаях не очень убедительна. В обзорах по гепатотоксичности ЛС часто упоминается, что напроксен является НПВС, характеризующимся наименьшим риском развития серьезного повреждения печени [39, 55, 63].

Точный механизм гепатотоксичности напроксена неизвестен, но поскольку препарат метаболизируется системой цитохрома P450, повреждение может быть вызвано образованным промежуточным токсическим метаболитом [39].

Имеются данные о перекрестной реактивности с другими производными пропионовой кислоты [39, 85], что необходимо учитывать при подборе фармакотерапии.

Пироксикам. Тяжесть поражения печени, вызванного пироксикамом, варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови до тяжелого гепатита с острой печеночной недостаточностью [39, 55, 86–88]. Повышенные уровни аминотрансфераз в сыворотке крови отмечаются у 3–18% пациентов, принимающих пироксикам, но поражение печени, протекающее с клинически значимой симптоматикой, в том числе желтухой, встречается редко (1–5 случаев на 100000 назначений) [39, 86, 83]. Латентный период до появления симптомов поражения печени варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, но обычно составляет от 1 до 6 недель [39, 55, 83]. Тип повреждения преимущественно холестатический, хотя сообщалось также о случаях пироксикам-индуцированного ЛПП смешанного или гепатоцеллюлярного типа [88]. Кроме симптомов поражения печени, у пациентов с пироксикам-индуцированным ЛПП могут присутствовать эозинофилия, сыпь и лихорадка, появление аутоантител к гепатоцитам нехарактерно [39, 55, 88, 89]. После отмены препарата выздоровление наступает в течение 1–2 месяцев [39, 55, 88, 89].

Механизм поражения печени, вызванного пироксикамом, неизвестен, но может быть обусловлен образованием токсических промежуточных продуктов метаболизма, в том числе в комбинации с реакциями гиперчувствительности [39, 55, 88, 89]. Сообщается о перекрестной чувствительности к повреждению печени [39, 85], особенно с другими «оксикамами» (например, мелоксикам, дроксикам, теноксикам).

Мелоксикам. Тяжесть поражения печени на фоне приема мелоксикама варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови до гепатита с выраженной клинической симптоматикой и желтухой или без нее [39, 55, 83, 90–91]. Летальных исходов и случаев хронизации процесса не описано [39, 90–91]. В проспективных исследованиях было выявлено, что, по крайней мере, однократное преходящее повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови отмечается у пациентов, принимающих мелоксикам, с частотой до 7%, однако оно часто разрешается даже при продолжении приема препарата в той же дозе [90–92]. Повышение уровня аминотрансфераз более чем в 3 раза наблюдалось лишь у 1% пациентов [39, 90–92]. Клинически выраженное поражение печени с желтухой на фоне приема мелоксикама встречается редко. Латентный период до манифестации симптоматики короткий (1–5 недель). Описаны холестатический и гепатоцеллюлярный паттерны повышения уровня ферментов [39, 90–92].

Механизм гепатотоксичности мелоксикама неизвестен [39]. Иммуноаллергические признаки обычно не выражены, а аутоантитела встречаются редко [90–93]. После прекращения приема препарата наблюдается быстрое восстановление состояния пациентов [90–93].

Хотя перекрестная чувствительность, ассоциированная с приемом мелоксикама, не описана, пациентам с клинически выраженным поражением печени на фоне приема мелоксикама в анамнезе все же рекомендуется избегать приема других НПВС – «оксикамов», например, пироксикама и др. [39, 85].

Индометацин. Поражение печени, вызванное приемом индометацина, обычно носит транзиторное, легкой или средней степени тяжести, хотя и зарегистрированы редкие случаи острой печеночной недостаточности и смерти на фоне приема данного препарата [39, 55, 94]. Легкое и транзиторное повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке отмечается приблизительно у 15% пациентов, регулярно принимающих индометацин [39, 55, 61, 95]. Умеренное повышение АЛТ (> в 3 раза) встречается менее чем у 1% пациентов [39, 55, 61, 95]. Клинически значимое повреждение печени, сопровождающееся желтухой, ассоциированное с приемом индометацина, встречается редко (~1,1 на 100 000 назначений), в литературе описано менее десятка случаев [39, 55, 61, 95–98]. Латентный период до появления желтухи или других симптомов варьирует, но обычно составляет от 1 до 8 недель после начала терапии индометацином, хотя сообщалось о случаях с более долгим латентным периодом – от 4 до 6 месяцев [61, 95–98]. Клинически характерно развитие анорексии, тошноты, рвоты и желтухи. Наиболее распространены гепатоцеллюлярный паттерн повышения печеночных ферментов, но сообщалось также и о холестатическом и смешанном паттернах. Симптоматика носит, как правило, транзиторный характер и разрешается в течение 1–3 месяцев после отмены препарата, хотя и было зарегистрировано несколько летальных случаев, особенно после применения высоких доз у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом или болезнью Стилла. Многие из зарегистрированных случаев тяжелой гепатотоксичности, связанной с индометацином, имели место у пациентов с уже имевшимся хроническим заболеванием печени [61, 95–98]. Аллергические проявления и образование аутоиммунных комплексов встречается нечасто.

Механизм, за счет которого индометацин вызывает повреждение печени, неизвестен, но, вероятно, опосредован токсичным промежуточным продуктом его метаболизма [61, 95–98].

При наличии в анамнезе пациента случаев тяжелого поражения печени повторный прием индометацина может привести к рецидиву, потому его следует избегать [39]. После индометацин-индуцированного ЛПП с клиническими проявлениями лучше всего избегать НПВС – производных уксусной кислоты (сулиндак, диклофенак, кеторолак, этодолак, толметин и др.), НПВС других классов рекомендуется назначать с осторожностью [39, 85].

Сулиндак. Длительный прием сулиндака у некоторых пациентов ассоциирован с редкими транзиторными случаями повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, которое обычно носит субклинический характер,

не прогрессирует и в большинстве случаев купируется самостоятельно, не требуя назначения дополнительной медикаментозной терапии [39, 55, 83]. Однако на фоне терапии сулиндаком описаны редкие (~5 случаев на 100 000 рецептов и ~0,1% на 100 000 пациентов) случаи острого, клинически выраженного повреждения печени, по степени тяжести от легкого, самоограничивающегося иммуноаллергического гепатита до длительного, тяжелого холестаза с развитием синдрома «исчезающих» желчных протоков, острой печеночной недостаточности и смерти [39, 55, 61, 99–100]. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, сыпью, тошнотой, рвотой и болями в животе, возникающими в течение нескольких дней или недель после начала приема сулиндака, с последующим присоединением желтухи, что в некоторой степени напоминает клинические проявления поражения печени при приеме сульфаниламидов и позволяет предположить аллергический механизм, лежащий в основе его развития. Паттерн поражения печени обычно гепатоцеллюлярный или смешанный вначале, но затем может стать холестатическим. После прекращения приема сулиндака происходит быстрое исчезновение клинической симптоматики и нормализация функции печени. Случаи, не сопровождающиеся признаками гиперчувствительности, обычно появляются после длительного приема и указывают на возможную метаболическую, а не иммунологическую идиосинкразию [39, 61, 76, 99–101].

Для лечения реакций гиперчувствительности или серьезного повреждения печени может быть целесообразна терапия кортикостероидами, хотя эффективность такого вмешательства не доказана. Полное выздоровление с нормализацией лабораторных показателей обычно происходит в течение 1–2 месяцев, но может длиться до полугода после прекращения приема сулиндака. Холестатический тип поражения печени характеризуется более длительным течением [99–101].

Повторное назначение сулиндака обычно приводит к рецидиву поражения печени и реакциям гиперчувствительности, которые могут носить серьезный характер. Таким образом, повторный прием сулиндака не рекомендуется. Описаны редкие случаи развития перекрестных реакций в плане поражения печени между сулиндаком, индометацином и сульфаниламидами [39, 85].

Целекоксиб. В клинических исследованиях с участием нескольких тысяч пациентов, получавших целекоксиб в течение как минимум 3 месяцев, частота повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови выше 3 ВГН нормы составляла 1,1% по сравнению с 0,9% в группе плацебо [39, 55].

Идиосинкразическое повреждение печени, вызванное целекоксибом, может привести к длительно персистирующей желтухе и синдрому «исчезающих» желчных протоков, печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени.

В литературе описаны случаи острой печеночной недостаточности с массивным некрозом, однако причинно-следственная связь с приемом целекоксиба неу-

бедительна [102–105], тем не менее данное осложнение описано в инструкции по медицинскому применению препарата [106]. Описаны также случаи самоограничивающегося повреждения печени длительностью от нескольких недель до года и более, оно разрешалось даже при продолжении лечения цефексидом [102–105]. Паттерн повышения ферментов печени варьирует от гепатоцеллюлярного до холестатического. Желтуха может быть продолжительной и сопровождаться сильным зудом и синдромом хронической усталости. Латентный период часто бывает коротким, а его внезапность напоминает гепатотоксичность, вызываемую сульфаниламидами. У некоторых пациентов, имеющих в анамнезе поражение печени и реакции гиперчувствительности к сульфонидам, зафиксированы также и случаи нарушения функции печени на фоне применения цефексида [102–105]. Аутоиммунные маркеры и признаки аутоиммунных заболеваний встречаются нечасто, кроме того, они могут быть проявлением основного заболевания, для лечения которого был назначен цефексид. Предположительно в основе гепатотоксического действия цефексида лежат реакции гиперчувствительности [107].

Повторное введение цефексида пациентам с нарушением функции печени в анамнезе может способствовать рецидиву симптоматики, поэтому его следует избегать, также пациентам следует рекомендовать избегать приема сульфасодержащих препаратов [39, 85].

Нимесулид. Степень тяжести нимесулид-индуцированного ЛППП варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке до развития гепатита с желтухой или без нее. Сообщалось о нескольких случаях фульминантного гепатита, ассоциированного с приемом нимесулида [39, 55, 61]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что, по крайней мере, транзиторное повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови у пациентов, принимающих нимесулид, встречается примерно в 15 % случаев [39, 108–109]. Это повышение обычно выражено незначительно и не сопровождается клиническими симптомами, оно может исчезнуть даже при продолжении приема препарата. Значимое повышение аминотрансфераз (более чем в 3 раза от ВГН) встречается у <1 % пациентов [39, 108–109]. Тем не менее отмечено, что применение нимесулида бывает ассоциировано со случаями клинически выраженного поражения печени с желтухой (описано более 100 случаев) [39, 108–109]. Время до появления клинических симптомов колеблется от нескольких дней до 6 месяцев, обычно латентный период составляет около 4 недель [39, 108–109]. Паттерн повышения уровня ферментов обычно гепатоцеллюлярный, хотя описан и холестатический тип [39, 108–109]. Иммуноаллергические признаки обычно отсутствуют, а если они есть, то слабо выражены. Большинство случаев разрешаются через несколько дней после прекращения терапии нимесулидом, однако описано несколько случаев острой пече-

ночной недостаточности со смертельным исходом или необходимостью экстренной трансплантации печени. Смертность от острого гепатита с желтухой, обусловленного приемом нимесулида, составляет от 10 до 20 % [39, 108–109]. Частота развития НР гепатотоксичности на фоне приема нимесулида окончательно не установлена, но приблизительно оценивается в 1 случай на 50 000 пользователей [39, 108–109].

Механизм гепатотоксичности нимесулида неизвестен, но, вероятно, он связан с идиосинкразической реакцией на промежуточное соединение, образующееся в процессе метаболизма [110].

После повторного введения нимесулида возможно развитие рецидивов поражения печени, вследствие чего его рекомендуется избегать. Из-за наличия сульфонилдидной структуры в составе нимесулида у больных с наличием в анамнезе нимесулид-индуцированного поражения печени с клиническими проявлениями следует с осторожностью применять сульфонидами или другие препараты с сульфонидамидной структурой (цефексид, зонисамид) [39, 85].

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени с холестазами

В случае развития ЛПППХ рекомендуется прекратить прием НПВС и при необходимости назначить гепатопротекторы, например, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), которая защищает клетки печени от цитотоксического действия желчи и свободных радикалов, повышает уровень глутатиона [111–112].

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver, EASL) [19] говорится о том, что УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут является препаратом выбора для пациентов с холестатическим поражением печени [19]. Авторы рекомендаций уточняют, что на ранних стадиях холестаза УДХК защищает поврежденные холангиоциты от токсического воздействия желчных кислот, ингибирует индуцированный ими апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов. УДХК способствует снижению уровня билирубина, печеночных трансаминаз, холестерина, ее прием способствует улучшению гистологической картины, что подтверждено в плацебо-контролируемых исследованиях [113–117]. Более того, у пациентов, у которых лечение УДХК было начато на ранней стадии, длительный прием УДХК способствовал замедлению темпов прогрессирования заболевания по данным гистологических исследований биоптатов печени [117–118]. Благоприятное влияние УДХК на выживаемость пациентов было продемонстрировано в комбинированном анализе данных, полученных в когортах пациентов из Франции, Канады и Мейо, наблюдавшихся в течение 4 лет по поводу первичного билиарного цирроза [119]. Согласно результатам этого анализа лечение УДХК было статистически значимо ассоциировано со значительным увеличением выживаемости пациентов с первичным билиарным циррозом без проведения им трансплантации печени ($p < 0,001$; отношение рисков 1,9; 95 % доверительный интервал

(ДИ) 1,3–2,8), в том числе у пациентов со средним и тяжелым поражением печени (билирубин сыворотки крови 1,4–3,5 или > 3,5 мг/дл; $p < 0,0001$ и $p < 0,03$ соответственно) [119].

Благоприятное влияние УДХК (в дозе 13–15 мг/кг/сут) на долгосрочную (10–20 лет) выживаемость пациентов с первичным билиарным циррозом было продемонстрировано и в работе Р. Angulo и соавт. [120]. У пациентов с ранней стадией поражения печени прием УДХК снижал риски трансплантации и повышал выживаемость до показателей, аналогичных таковым в контрольной группе (здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу) [121–122].

В Российских клинических рекомендациях «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых», разработанных Л. Б. Лазебником и соавт. [17], при ЛПП рекомендуется рассмотреть назначение УДХК, поскольку в ряде клинических исследований показана ее эффективность у данной категории больных (Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств 2). Авторы данных рекомендаций отмечают наличие убедительных данных об эффективности УДХК в лечении холестатического и смешанного вариантов ЛПП, ассоциированных с приемом метотрексата, флуамида, флувастатина и других ЛС [17]. При цитолитическом синдроме, вызванном приемом статинов, прием УДХК способствовал нормализации биохимических показателей, отражающих функцию печени и улучшение ее структуры (уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов, уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза) [17]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема, возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени [17].

В. Т. Ивашкин и соавт. [18] в клинических рекомендациях «Лекарственные поражения печени» также подчеркивают, что назначение препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, и в качестве аргумента приводят результаты ряда исследований [18, 123–125]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании Yi-Shin Huang [123], в котором приняли участие 112 пациентов с ЛПП, показано, что уровень ЩФ был статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших УДХК, по сравнению с пациентами группы контроля [123]. В другой работе совместное применение УДХК и глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с тяжелым ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типов также способствовало более быстрому восстановлению биохимических показателей (билирубин, «печеночные» трансаминазы), отражающих функцию печени независимо от режима дозирования ГКС [124].

В российском наблюдательном когортном исследовании РАКУРС [125] (262 пациента; возраст 60,1±8,9 года)

пациенты, которым были назначены статины с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, были разделены на 2 группы: группа принимавших УДХК и группа контроля (не принимавших УДХК). Было выявлено, что прием гиполипидемических препаратов в сочетании с УДХК статистически достоверно ($p < 0,001$) способствовал более эффективному по сравнению с монотерапией статинами снижению уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в конце периода наблюдения (до 4,3 ммоль/л и 2,3 ммоль/л соответственно). Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня АЛТ, аспартатаминотрансферазы, ЩФ и γ -лутамил-транспептидазы [125].

Положительное влияние УДХК на функцию и структуру печени описано и в других работах, не вошедших в представленные выше клинические рекомендации. Так, например, S. M. Lang и соавт. [72] показали, что на фоне лечения УДХК у 77,8% пациентов с поражением печени происходило снижение уровня «печеночных» ферментов в сыворотке крови и регресс клинических симптомов [72].

Т. В. Пенкина и соавт. [126] описали клинический случай первичного билиарного холангита (устар., син. – первичный билиарный цирроз), ассоциированного с приемом ЛС для лечения ревматоидного артрита, в том числе НПВС (нимесулид в дозе 200 мг/сут), которое, с наибольшей вероятностью, и стало причиной поражения печени у пациентки А. 53 лет. Пациентке был назначен прием УДХК (препарат Эксхол®) в дозе 500 мг 2 р/сут длительно с положительным эффектом. Данная дозировка удобна для пациента и способствует повышению комплаенса за счет уменьшения количества принимаемых таблеток, а наличие риска позволяет разделить таблетку точно пополам и подобрать оптимальную дозу в зависимости от массы тела (1,5–3,5 таблетки, или 14±2 мг УДХК на 1 кг массы тела) [106, 126].

Эксхол® (ЗАО «Канонфарма продакшн») биоэквивалентен референтному препарату, содержащему УДХК [127], производится с соблюдением стандартов GMP на высокотехнологичной производственной базе, что обеспечивает его качество, а доступная цена и большой выбор лекарственных форм (суспензия для приема внутрь, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсулы) позволяет с успехом применять данный препарат в том числе у особых категорий пациентов, например, пациентов пожилого возраста и/или страдающих дисфагией.

Заключение

Таким образом, ЛППХ, вызванное приемом НПВС, является распространенным и частым осложнением лекарственной терапии, с которым могут столкнуться врачи любой специальности. Для коррекции данного осложнения в соответствии с российскими рекомендациями по ЛПП рекомендуется назначение препаратов УДХК, среди которых следует отметить Эксхол® (ЗАО «Канонфарма продакшн»).

Список литературы / References

1. Официальный сайт Агентства по контролю безопасности лекарственных средств и продукции медицинского назначения Новой Зеландии Medsafe. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm> (дата обращения: 20.06.2021).
The official website of the New Zealand Agency for the Safety of Medicines and Health Products Medsafe. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm> (accessed 02.26.2021).
2. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. / В. Т. Ивашкин. М.: ИД М-Вести, 2005. 536 с.
Ivashkin V. T. Diseases of the liver and biliary tract. A guide for doctors. 2nd ed. V. T. Ivashkin / M.: ID M-Vesti. 2005. 536 p. (In Russ.)
3. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiödt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hyman L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U. S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17; 137(12):947-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005 Aug; 129(2):512-21. Erratum in: *Gastroenterology.* 2005 Nov; 129(5):1808. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006>.
5. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILI Network Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015 Jun; 148(7):1340-52. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
6. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005 Aug; 42(2):481-9. doi: 10.1002/hep.20800.
7. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008 Dec; 135(6):1924-34, 1934.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
8. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borrás Y, Pachkoria K, García-Cortés M, Fernández MC, Pelaez G, Rodrigo L, Durán JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guamer C, Romero-Gomez M, Muñoz-Yagüe T, Salmerón J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006 Dec; 44(6):1581-8. doi: 10.1002/hep.21424.
9. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwalkar JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014 Jul; 147(1):96-108.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.045.
10. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jiménez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SlatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014 Jul; 147(1):109-118.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.050.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative; EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun; 70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
12. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002 Aug; 36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013 Jun; 144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
14. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, Shah A, Navarro V; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf.* 2017 Sep; 40(9):783-787. doi: 10.1007/s40264-017-0547-9.
15. Laura Morales M., Natalia Vélez L., Octavio Germán Muñoz M. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. *Rev Col Gastroenterol.* 2016; 31(1):34-45.
16. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014; 147(1):96-108.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.045.
17. Лазебник А. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В., Алексеев С. А., Арямкина О. Л., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Бондаренко О. А., Варганова А. Н., Волкова Т. В., Воложанина Л. Г., Волчегорский И. А., Демичева Т. П., Долгушина А. И., Маев И. В., Минушкин О. Н., Райхельсон К. А., Смирнова Т. П., Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2):29-54.
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Xly' nova O. V., Alekseenko S. A., Aryamkina O. L., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Baranovskij A. Yu., Bondarenko O. A., Varganova A. N., Volkova T. V., Vologzhanina L. G., Volchegorskij I. A., Demicheva T. P., Dolgushina A. I., Maev I. V., Minushkin O. N., Rajxel'son K. L., Smirnova E. N., Tarasova L. V., Cyganova Yu. V. Lekars'tvenny'e porazheniya pečeni (LPP) u vzrosly'x. E'ksperimental'naya i kliničeskaya gastro'nterologiya. 2020; 174(2):29-54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
18. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. А., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (Клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1):85-115.
Ivashkin V. T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Maevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Drug induced liver injury (Clinical guidelines for physicians). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2019; 29(1): 85-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug; 51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
20. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). Трансплантология. 2011; (1):13-21.
Galimova S. F. Lekars'tvenny'e porazheniya pečeni (chast' 1). *Transplantologiya.* 2011; (1):13-21. (In Russ.)
21. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(2):66-76.
Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Drug-associated fatty liver disease. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020; 8(2):66-76. (In Russ.)
22. Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Холеstaticкий вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. Качественная клиническая практика. 2020; (3):61-74.
Pereverzev A. P., Ostroumova O. D., Kochetkov A. I. Cholestatic variant of drug-induced liver damage. *Good clinical practice.* 2020; (3):61-74. (In Russ.)
23. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. Медицинский алфавит. 2020; (19):47-55.
Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis. *Medical alphabet.* 2020; (19):47-55. (In Russ.)
24. Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Павлеева Е. Е., Комарова А. Г. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестазом. Часть 1: фокус на препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека. 2020; 27(13):49-57.
Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Pavleeva E. E., Komarova A. G. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 1: focus on drugs for the treatment of cardiovascular disease. *Pharmateca.* 2020; 27(13):49-57. (In Russ.)
25. Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Гусенбекова Д. Г., Павлеева Е. Е. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестазом. Часть 2: фокус на сахароснижающие лекарственные средства. Фарматека. 2020; 27(14):28-36.
Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Gusenbekova D. G., Pavleeva E. E. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 2: focus on hypoglycemic drugs. *Pharmateca.* 2020; 27(14):28-36. (In Russ.)
26. Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Павлеева Е. Е., Романовский Р. П. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; (1):31-43.
Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Pavleeva E. E., Romanovsky R. R. Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era. *Medical alphabet.* 2021; (1):31-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>
27. Sriuthpa P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018 Jan 15; 2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623.
28. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: учеб. пособие / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, А. П. Переверзев. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 368 с.: ил. + 12 с. цв. вкл.
Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: tutorial / E. A. Ushkalova, S. K. Zyryanov, A. P. Having overtumed. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018. 368 p.: ill. + 12 p. color incl (In Russ.)
29. Ombjerg LM, Andersen HB, Kryger P, Cleal B, Heffand ML. What do patients in rheumatologic care know about the risks of NSAIDs? *J Clin Rheumatol.* 2008 Apr; 14(2):69-73. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816b1e8e.
30. Shah S, Mehta V. Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management. *Postgrad Med J.* 2012 Feb; 88(1036):73-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130291.
31. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan; 23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463.
32. The Data Lab. BNF 10.1.1: non-steroidal anti-inflammatory drugs | primary care prescriptions. Open Prescribing. Available at: <https://openprescribing.net/bnf/100101/> [Accessed 13 Jul 2020]
33. Huilei Zhao, Shanshan Huang, Kaibo Mei, Wen Shao, Jing Zhang, Jianyong Ma, Wengen Zhu, Yuan Jiang, Peng Yu, Xiao Liu. Prevalence use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population with COVID-19 and associated COVID-19 risk, hospitalization, severity, death, and safety outcomes: A systematic review and meta-analysis. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.01.21256428v1.full.pdf> [Accessed 12 Aug 2021]
34. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, Størvang H, Johansen NB, Brun NC, Hallas J, Pottegård A. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020 Sep 8; 17(9): e1003308. doi: 10.1371/journal.pmed.1003308.
35. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Aug 15; 20(4):373-80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.
36. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Lueck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury [published correction appears in *BMJ* 1992 Oct 17; 305(6859):920]. *BMJ.* 1992; 305(6858):865-868. doi: 10.1136/bmj.305.6858.865
37. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jul; 58(1):71-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.

38. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):18–22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18.
39. LiverTox® – ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам лекарственного поражения печени. (дата обращения: 16.05.2020). LiverTox® is a resource for healthcare practitioners on drug-induced liver damage. (accessed: 16.05.2020). Available at: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_Lact.html
40. James E, Tisdale, Douglas A, Miller. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978–1–58528–530–3.
41. Hinson JA. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 305–30.
42. James LP. Acetaminophen. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 331–42.
43. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999, pp. 271–4 and 540–1.
44. Lindgren A, Aldenborg F, Norrkans G, Olsson R. Paracetamol-induced cholestatic and granulomatous liver injuries. *J Intern Med*. 1997 May;241(5):435–9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.117153000.x.
45. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990 Sep;11(2):272–6. doi: 10.1016/0168-8278(90)90124-a.
46. Salas Coll CA, Torrealba de Ron AT, Morales de Martínez A, Fernández L, Mago A. Efectos de la colestasis sobre la toxicidad hepática del acetaminofen en ratas [Effects of cholestasis on hepatotoxicity of acetaminophen in rats]. *G E N*. 1995 Jan-Mar;49(1):42–9. Spanish.
47. Клинические рекомендации: «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2020. ID: KP155/1. *Clinical guidelines: «Stable ischemic heart disease»*. 2020. ID: KP155/1. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (accessed: 06.08.2021)
48. Раздел «атеросклероз» официального сайта Национального института сердца, легких и крови США (US National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI). Section «atherosclerosis» of the official website of the US National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>. (accessed: 06.08.2021).
49. Okumura H, Takayama K, Obayashi K, Ichikawa T, Aramaki T. [Chronic toxic hepatitis caused by aspirin]. *Nihon Rinsho*. 1965 Aug;23(8):1633–6. Japanese.
50. Russell AS, Sturge RA, Smith MA. Serum transaminases during salicylate therapy. *Br Med J*. 1971;2(5759):428–429. doi:10.1136/bmj.2.5759.428
51. Athreya BH, Gorske AL, Myers AR. Aspirin-induced abnormalities of liver function. *Am J Dis Child*. 1973 Nov;126(5):638–41. doi: 10.1001/archpedi.1973.02110190510010.
52. Koppes GM, Arnett FC. Salicylate hepatotoxicity. *Postgrad Med*. 1974 Oct;56(4):193–5. doi: 10.1080/00325481.1974.11713882.
53. López-Morante AJ, Sáez-Royuela F, Díez-Sánchez V, Martín-Lorente JL, Yuguero L, Ojeda C. Aspirin-induced cholestatic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1993 Apr;16(3):270–2. doi: 10.1097/00004836-199304000-00029.
54. Dehpour AR, Mani AR, Alikhani Z, Zeinoddini M, Toor Savadkoobi S, Ghaffari K, Sharif A, Sabbagh B, Nowrozi A, Sadr S. Enhancement of aspirin-induced gastric damage by cholestasis in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(4):442–5. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00969.x.
55. Dunk AA, Wall RP, Jenkins WJ, Sherlock SS. Diclofenac hepatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 May 29;284(6329):1605–6. doi: 10.1136/bmj.284.6329.1605.
56. Lascar G, Gripon P, Lévy VG. Hépatite aiguë mortelle au cours d'un traitement par le diclofénac [Voltaire] [Acute fatal hepatitis during treatment with diclofenac (Voltarène)]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1984 Nov;8(11):881–2. French.
57. Babany G, Bernuau J, Danan G, Rueff B, Benhamou JP. Hépatite fulminante chez une femme prenant de la glafénine et du diclofénac [Fulminating hepatitis in a woman taking glafenine and diclofenac]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1985 Feb;9(2):185. French.
58. Breen EG, McNicholl J, Cosgrove E, McCabe J, Stevens FM. Fatal hepatitis associated with diclofenac. *Gut*. 1986 Nov;27(11):1390–3. doi: 10.1136/gut.27.11.1390.
59. Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, anti-hypertensives, and cardiac and psychotropic agents. *Semin Liver Dis*. 1990 Nov;10(4):322–38. doi: 10.1055/s-2008-1040488.
60. Iveson TJ, Ryley NG, Kelly PM, Trowell JM, McGee JO, Chapman RW. Diclofenac associated hepatitis. *J Hepatol*. 1990 Jan;10(1):85–9. doi: 10.1016/0168-8278(90)90707-5.
61. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):201–8. doi: 10.1002/art.1780400204.
62. Purcell P, Henry D, Melville G. Diclofenac hepatitis. *Gut*. 1991 Nov;32(11):1381–5. doi: 10.1136/gut.32.11.1381.
63. García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 14;154(3):311–6. doi: 10.1001/archinte.1994.00420030117012.
64. Hackstein H, Mohl W, Püschel W, Stallmach A, Zeitz M. Diclofenac-assoziierte akute cholestatiche Hepatitis [Diclofenac-associated acute cholestatic hepatitis]. *Z Gastroenterol*. 1998 May;36(5):385–9. German.
65. Boelsterli UA. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003 Nov 1;192(3):307–22. doi: 10.1016/s0041-008x(03)00368-5.
66. Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JB, Alexander G, Kenna JG, Caldwell J, Day CP. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1430–40. doi: 10.1002/hep.20205.
67. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 15;20(4):373–80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.
68. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;3(5):489–98. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00777-3.
69. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Oct 15;24(8):1187–95. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x.
70. Tyagi P, Sharma BC, Sarin SK. Cholestatic liver injury due to ibuprofen. *Indian J Gastroenterol*. 2005 Mar-Apr;24(2):77–8.
71. Shen X, Huang Y, Guo H, Peng H, Yao S, Zhou M, Liu H, Lin HC, Zhou P. Oral ibuprofen promoted cholestatic liver disease in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Mar;45(2):101495. doi: 10.1016/j.clinre.2020.06.019.
72. Johnson JH, Jick H, Hunter JR, Dickson JF. A followup study of ibuprofen users. *J Rheumatol*. 1985 Jun;12(3):549–52.
73. Royer GL, Seckman CE, Welshman JR. Safety profile: fifteen years of clinical experience with ibuprofen. *Am J Med*. 1984 Jul 13;77(1A):25–34. doi: 10.1016/s0002-9343(84)80015-7.
74. Sternlieb P, Robinson RM. Side effects of ibuprofen. *Ann Intern Med*. 1980 Apr;92(4):570.
75. Kromann-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. *Dan Med Bull*. 1988 Apr;35(2):187–92.
76. Hannequin JR, Doffoel M, Schmutz G. Les hépatites secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens récents [Hepatitis secondary to current non-steroidal anti-inflammatory agents]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1988 Dec;55(12):983–8. French.
77. Perry SJ, Streete PJ, Volans GN. Ibuprofen overdose: the first two years of over-the-counter sales. *Hum Toxicol*. 1987 Mar;6(2):173–8. doi: 10.1177/096032718700600211.
78. Hall AH, Smolinske SC, Kullig KW, Rumack BH. Ibuprofen overdose – a prospective study. *West J Med*. 1988 Jun;148(6):653–6.
79. Sonnenblick M, Abraham AS. Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1978 Mar 11;1(6113):619–20. doi: 10.1136/bmj.1.6113.619.
80. Sternlieb P, Robinson RM. Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. *N Y State J Med*. 1978 Jul;78(8):1239–43.
81. Bass BH. Letter: Jaundice associated with naproxen. *Lancet*. 1974 May 18;1(7864):998. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91315-4.
82. Giarelli L, Falconieri G, Delendi M. Fulminant hepatitis following naproxen administration. *Hum Pathol*. 1986 Oct;17(10):1079. doi: 10.1016/s0046-8177(86)80097-1. Erratum in: *Hum Pathol* 1987 Feb;18(2):205.
83. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf*. 1990 Jul-Aug;5(4):252–74. doi: 10.2165/00002018-199005040-00003.
84. D'Amore F, Agostino A, Santoro A. Drug-induced cholestasis. *Clinical contribution*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1996 Dec;42(4):215–9.
85. Andrejak M, Davion T, Ginston JL, Capron JP. Cross hepatotoxicity between non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jul 18;295(6591):180–1. doi: 10.1136/bmj.295.6591.180.
86. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Piroxicam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1981 Sep;22(3):165–87. doi: 10.2165/00003495-198122030-00001.
87. Lee SM, O'Brien CJ, Williams R, Whitaker S, Gould SR. Subacute hepatic necrosis induced by piroxicam. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Aug 30;293(6546):540–1. doi: 10.1136/bmj.293.6546.540.
88. Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Liver disease associated with diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy*. 1992;12(3):207–12.
89. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;58(1):71–80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
90. Furst DE. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 Jun;26(6 Suppl 1):21–7. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80049-2.
91. Martin RM, Biswas P, Mann RD. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jul;50(1):35–42. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00229.x.
92. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Rosko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators*. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2947–54. doi: 10.1001/archinte.160.19.2947.
93. Staerkel P, Horsmans Y. Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999 Apr-Jun;62(2):255–6.
94. Kelsey WM, Scharjy M. Fatal hepatitis probably due to indomethacin. *JAMA*. 1967 Feb 20;199(8):586–7.
95. Cuthbert MF. Adverse reactions to non-steroidal antiarthritic drugs. *Curr Med Res Opin*. 1974;2(9):600–10. doi: 10.1185/0300797409115265.
96. Lopez Vivancos J, Vilaseca J, Arnaiz JM, Allende E. [Acute cholestatic hepatitis caused by indomethacin] *Gastroenterol Hepatol* 1985; 8: 165–6. Spanish.
97. Cappell MS, Kozicky O, Competiello LS. Indomethacin-associated cholestasis. *J Clin Gastroenterol*. 1988 Aug;10(4):445–7. doi: 10.1097/00004836-198808000-00019.
98. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223–30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x.
99. Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharm*. 1984 Mar-Apr;3(2):128–38.
100. Sulindak – en biverkningsöversikt. Leverreaktioner mest utmärkande [Sulindac – a review of adverse effects. Liver reactions are the most characteristics]. *Läkartidningen*. 1987 Jan 14;84(3):142, 144. Swedish.
101. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG, Eaton RA. Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. *Gastroenterology*. 1993 Feb;104(2):569–74. doi: 10.1016/0016-5085(93)90428-f.

102. El Hajj II, Malik SM, Alwakeel HR, Shaikh OS, Sasatomi E, Kandil HM. Celecoxib-induced cholestatic liver failure requiring orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug;21(15(31)):3937–9. doi: 10.3748/wjg.15.3937.
103. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Stolz A, Fontana RJ, Russo MW; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):603–9. doi: 10.1111/liv.13032.
104. Lapeyre-Mestre M, de Castro AM, Bareille MP, Del Pozo JG, Requejo AA, Arias LM, Montastruc JL, Carvajal A. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Aug;20(4):391–5. doi: 10.1111/j.1472-8206.2006.00416.x.
105. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2065–76. doi: 10.1002/hep.23937.
106. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. (дата обращения: 06.08.2021). State Register of Drugs of the Ministry of Health of Russia (accessed: 06.08.2021) (In Russ.). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
107. Fradet G, Robin-Le Nechet A, Huguénin H, Chiffolleau A. Syndrome d'hypermotilité au célécoxib [Hypersensitivity to celecoxib]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 May;154(3):181–2. (In Russ.)
108. Rainsford KD. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology*. 1998;6(3):203–21. doi: 10.1007/s10787-998-0020-6.
109. Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Büscher H, Laporta T, Roskams T, Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol*. 1998 Jul;29(1):135–41. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80188-8.
110. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002;25(9):633–48. doi: 10.2165/00002018-200225090-00003.
111. Садовникова И. В., Садовникова В. В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007;(17):1:69. Sadovnikova I. V., Sadovnikova V. V. Clinical and experimental justification of therapy with ursosan for drug-induced toxic hepatitis. *Russ jour. of gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2007;(17):1:69. (In Russ.)
112. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726–735. Published 2017 Sep 11. doi: 10.1002/hep4.1088
113. Poupon RE, Balkau B, Schwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1548–54. doi: 10.1056/NEJM199105303242204.
114. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Michieletti P, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1149–56.
115. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML, Lange SM, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1284–90. doi: 10.1016/0016-5085(94)90021-3.
116. Combes B, Carlithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald RF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, Muñoz SJ, Rubin R, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):759–66.
117. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2000 Apr;32(4):561–6. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80216-0.
118. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1196–9. doi: 10.1053/jhep.2000.20240.
119. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):884–90. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70183-5.
120. Angulo P, Dickson ER, Therau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*. 1999 May;30(5):830–5. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80136-6.
121. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):297–303. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.009.
122. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2044–50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x.
123. Huang Y-S. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S-809. doi:10.1016/s0016-5085(10)63727-4
124. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodeoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–59. doi:10.1159/000322298
125. Маршечев С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;(10):2:147–52. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzорова V. A., Reznik I. I. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin treatment in patients with the diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract (RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;(10):2:147–52. (In Russ.)
126. Пенкина Т. В., Шикина Е. А., Дичева Д. Т., Березутская О. Е., Головкина Н. Л., Бектемирова Л. Г., Андреев Д. Н., Караулов С. А. Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). *Медицинский Совет*. 2019;(3):76–82. Penkina T. V., Shikina E. A., Dicheva D. T., Berezutskaya O. E., Golovkina N. L., Bektemirova L. G., Andreev D. N., Karaulov S. A. Primary biliary cholangitis – a new nosological unit in the classification of liver diseases (literature review and own clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-76-82>
127. Круглый стол: обсуждение клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональных расстройств билиарного тракта. *Медицинский Совет*. 2018;(12):83–9. Round table: discussion of the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional disorders of the biliary tract. *Medical advice*. 2018;(12):83–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-83-91>

Статья поступила / Received 09.08.2021
Получена после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 19.08.2021

Сведения об авторах

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

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Головина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: olenka_golovina@list.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8579-7167>.

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: filippova.96@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>

Павлеева Елена Евгеньевна, к.м.н. ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³. E-mail: pavleeva.elena@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>.

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Переверзев Антон Павлович. E-mail: acchirurg@mail.ru

About authors

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: acchirurg@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770.

Ostroumova Olga D., DM Sci, prof., head, Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹, prof. Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Golovina Olga V., PhD Med, associate professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology 1. E-mail: olenka_golovina@list.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8579-7167>.

Filippova Anastasiya V., Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: filippova.96@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>

Pavleeva Elena Evgenievna, PhD Med, assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology³. E-mail: pavleeva.elena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>.

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

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Pereverzev Anton P. E-mail: acchirurg@mail.ru

Для цитирования: Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Головина О. В., Филиппова А. В., Павлеева Е. Е. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 37–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-37-48>

For citation: Pereverzev A. P., Ostroumova O. D., Golovina O. V., Filippova A. V., Pavleeva E. E. 37 NSAID-induced liver damage with cholestasis. *Medical alphabet*. 2021; (23): 37–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-37-48>



Коморбидные состояния – повод для усиления антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

О. Л. Барбараш^{1,2}, В. В. Кашталап^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

В статье на примере клинического случая обсуждены подходы к усилению антиангинальной терапии ишемической болезни сердца. Приведены аргументы для назначения препаратов второй линии антиангинальных средств (триметазидина) у пациента со стабильной стенокардией высокого функционального класса и сопутствующей гипотонией после перенесенного осложненного течения COVID-19. Обсуждены основные механизмы действия триметазидина и результаты клинических исследований.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ФИНАНСИРОВАНИЕ. Статья подготовлена при информационной поддержке компании ЗАО «Канонфарма Продакшн».

Разработка подходов к оптимизации лечения пациентов с хронической ишемической болезнью сердца проводится в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» и при информационной поддержке Научно-образовательного центра мирового уровня «Кузбасс».

Comorbid conditions – a reason to strengthen antianginal therapy in patients with stable coronary artery disease

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

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

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

In the article on the example of a clinical case approaches to enhancing antianginal therapy of coronary artery disease were discussed. Arguments were given for prescribing preparations of the second line of antianginal agents (trimetazidine) in the patient with stable angina with high functional class and concomitant hypotonia after a complicated COVID-19. The main mechanisms of action of trimetazidine and results of clinical studies were discussed.

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

CONFLICT OF INTEREST AND FINANCING. The article was prepared with the informational support of the company CJSC «Canonpharma Production». The development of approaches to optimizing the treatment of patients with chronic ischemic heart disease is carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia (and with information support from the World-class Scientific and Educational Center «Kuzbass»).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в большинстве развитых стран, в том числе в России [1]. Последние годы ознаменовались значительными успехами в диагностике и лечении данного заболевания благодаря более широкому использованию инвазивных методов, современных эффективных схем медикаментозной терапии. Это сопровождалось улучшением прогноза и качества жизни пациентов. Однако эпидемиологическая ситуация последнего года обострила проблему ведения пациентов с хроническими заболеваниями системы кровообращения. Это, с одной стороны, связано со смещением акцента в системе здравоохранения с привычных для амбулаторных врачей пациентов с хроническими заболеваниями на оказание помощи пациентам с COVID-19 [2]. С другой стороны, вирусная инфекция явилась причиной обострения существующих ранее и компенсированных форм хронической патологии, развитием тяжелых осложнений. Несомненно, наличие у пациента

со стабильной ИБС тяжелого коморбидного состояния, такого как COVID-19, является отягощающим фактором и для течения основного заболевания, и в выборе простого и эффективного пути в диагностике и лечении [3].

Одним из основных и наиболее часто встречающихся проявлений ИБС является стабильная стенокардия. Развитие приступа стенокардии связано с преходящей ишемией миокарда, причиной которого является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Снижение кровотока прежде всего обусловлено наличием у пациентов гемодинамически значимых стенозов крупных (эпикардиальных) коронарных артерий. Лечение пациента со стабильными формами ИБС строится на восстановлении кровотока в пораженных атеросклерозом коронарных артериях путем стентирования процедур или проведения открытой реваскуляризации миокарда – коронарного шунтирования. Медикаментозная терапия подразумевает назначение терапии, улучшающей

прогноз (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антиагреганты), и антиангинальных препаратов, улучшающих качество жизни за счет хорошего предотвращения эпизодов глобальной ишемии миокарда, клинически проявляющейся синдромом стенокардии [4]. Механизм действия антиангинальных препаратов подразумевает снижение потребности миокарда в кислороде за счет урежения частоты сокращений сердца (бета-адреноблокаторы) или периферической (и/или коронарной) вазодилатации (антагонисты кальция, нитраты). Таким образом, основные антиангинальные препараты первой линии (бета-блокаторы, антагонисты кальция дигидроперидинового ряда) реализуют свое действие за счет гемодинамических эффектов. При этом гемодинамический эффект препаратов ассоциируется со снижением частоты сокращений сердца и/или артериального давления. У пациентов с сопутствующими артериальной гипертензией и склонностью к тахикардии такие эффекты рассматриваются как благоприятные. У пациентов же с исходной нормокардией, нормотонией, а особенно гипотонией – все это является одним из главных ограничений в увеличении доз антиангинальных препаратов первой линии при необходимости усиления антиишемического эффекта.

В таких ситуациях единственным оптимальным решением является усиление антиангинального эффекта терапии за счет присоединения (а в некоторых случаях и замены препаратов первой линии) к антиангинальным препаратам лекарственных средств, не обладающих гемодинамическими эффектами, в первую очередь цитопротективной кардиометаболической терапии. Такая терапия нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии и не оказывает влияние на показатели гемодинамики. Основной ее мишенью являются кардиомиоциты. В современных клинических рекомендациях метаболические препараты относятся в терапии второй линии и назначаются лишь тогда, когда препараты первой линии не могут быть использованы в связи с имеющимися противопоказаниями или их дозы, оказавшись недостаточно эффективными, требуют увеличения, и при этом существуют ограничения к увеличению доз [4].

В данной публикации представлен клинический случай, описывающий сложности в подборе адекватной антиангинальной терапии у пациентки с длительным анамнезом ИБС и развитием осложненного течения вирусного заболевания (COVID-19).

Пациентка М., 63 лет, пенсионер, проживает в небольшом городе Кузбасса; поступила на консультацию к врачу-кардиологу с целью дифференциальной диагностики и подбора терапии. При опросе предъявила жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и учащение приступов стенокардии в течение 1,5 месяца в пределах функционального класса (ФК) III. В анамнезе длительная (в течение 20 лет) артериальная гипертензия, максимальные цифры артериального давления – до 180/100 мм рт. ст. Инсультов не было. В течение 10 лет клиника стенокардии в пределах II–III ФК; в 2017 г. выполнялась плановая коронарография с выявлением сте-

нозов до 80% в проекциях передней нисходящей (ПНА) и огибающей (ОА) артерий. В 2018 г. выполнялось элективное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием ПНА и ОА стентами с лекарственным покрытием. В послеоперационном периоде сохранялась клиника стенокардии в пределах I–II ФК, что не исключало поражения «мелких артерий». Пациентка постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг/сут; бисопролол 7,5 мг; периндоприла аргинат 10 мг/сут; амлодипин 5 мг/сут; аторвастатин 40 мг/сут; эзетимиб 10 мг/сут.

В сентябре 2020 г. перенесла двустороннюю вирусную пневмонию (COVID-19 +) с поражением 60% легких по данным компьютерной томографии и проявлениями дыхательной недостаточности II степени, с длительным реабилитационным периодом. После выписки из стационара пациентка отметила ухудшение в течение 3 недель в виде нарастания проявлений дыхательной недостаточности до III степени и появления отечности голеней и стоп. Была повторно госпитализирована по месту жительства для дифференциальной диагностики одышки и отечного синдрома. Состояние ее было тяжелым за счет дыхательной недостаточности, гемодинамика с тенденцией к гипотонии (артериальное давление – 98/65 мм рт. ст.). При обследовании были выявлены признаки гепатомегалии, двустороннего пневмосклероза, двустороннего гидроторакса с накоплением жидкости в плевральных полостях от 700 до 1300 мл, высокие значения креатинина (164 ммоль/л) и мочевины (36 ммоль/л) крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI до 33 мл/мин/1,73 м², общего белка до 46 ммоль/л; значения Д-димера составили 5300 нг/мл, скорости оседания эритроцитов – 49 мм/час, С-реактивного белка – 11 мг/л. Выявлено снижение гемоглобина крови до 93 г/л и увеличение количества тромбоцитов до 450 * 10⁹/л. При анализе мочи выявлены признаки протеинурии (нефротический синдром).

По электрокардиографии регистрировался синусовый ритм с частотой сокращений сердца до 105 в минуту, по данным эхокардиографии выявлена сохранная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 67%, умеренная гипертрофия левого желудочка; дилатации полостей и недостаточности левого клапана сердца выявлено не было. При проведении пункции плевральных полостей было эвакуировано до 1 литра жидкости с геморрагическим окрашиванием с обеих сторон. Анализ плевральной жидкости показал наличие лейкоцитов, эритроцитов и единичные клетки мезотелия.

Пациентке назначались симпатомиметики, петлевые диуретики, стероидные гормоны, препараты белка внутривенно. Лечение в течение 1 месяца позволило компенсировать проявления дыхательной недостаточности и отечный синдром. В план дифференциальной диагностики включались мезотелиома, острое лекарственное повреждение почек, декомпенсация хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка, а также вторичный амилоидоз на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Больная была переведена в нефрологическое отделение областной клинической больницы, где после выполне-

ния биопсии почек был подтвержден диагноз вторичного амилоидоза АА-подтипа. Назначено лечение глюкокортикоидными, петлевыми диуретиками, протеиновыми растворами и колхицином. Подобранный курс терапии позволил уменьшить проявления отека легких, гидроторакса не рецидивировал, одышки не было. Пациентка выписана на фоне подобранной терапии в компенсированном состоянии. В целом прогноз больной был определен как сомнительный.

Через 2 месяца на фоне приема терапии по основному заболеванию больная отметила учащение приступов стенокардии при минимальной физической нагрузке с потребностью в приеме короткодействующих нитратов до 4–5 раз за сутки. Была обследована врачом-кардиологом по месту жительства, выявлена умеренная гипотония до 90/60 мм рт. ст. и склонность к синусовой тахикардии (ЧСС в покое 100–107 в минуту). Нарастания проявлений сердечной недостаточности не выявлено, нарушений контрактильной функции сердца по данным ЭхоКГ не выявлено. Инфаркт миокарда как причина нарастания коронарной недостаточности был исключен данными ЭКГ и анализом крови на кардиомаркеры. С учетом наличия амилоидоза и достигнутой ремиссии этого заболевания было принято коллегиальное решение воздержаться от инвазивной тактики ведения больной, ограничившись усилением антиангинальной терапии.

Продолжен прием бисопролола в сниженной дозе – 2,5 мг/сут, с учетом склонности к гипотонии усиление антиангинальной терапии за счет назначения антагонистов кальция дигидроперидинового ряда, бета-блокаторов, нитратов было невозможно. Принято решение о назначении ивабрадина 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в день) и антигипоксического средства с позитивным эффектом в отношении улучшения метаболизма миокарда и доказанным антиангинальным действием – триметазидина пролонгированного действия (Депренорм ОД 70 мг/сут). Известно, что эти препараты, не обладая негативными гемодинамическими эффектами, могут быть назначены больным с клиникой стенокардии для профилактики приступов при наличии склонности к гипотонии, когда назначение других групп антиангинальных препаратов может ее усиливать [4]. На фоне лечения пациентка в течение 10 дней почувствовала улучшение, клиника стенокардии регрессировала до I–II ФК (исходный уровень коронарной недостаточности до выявления амилоидоза), у больной сохраняется проявление умеренной гипотонии (АД – 105–109/65–70 мм рт. ст., ЧСС – 78–82 в минуту). Нарастания одышки и отека легких на фоне приема колхицина и поддерживающих доз глюкокортикоидов не регистрируется.

Обсуждая этот клинический случай, следует отметить, что развитие клиники прогрессирования коронарной недостаточности у пациентки возникло на фоне нестабильности артериального давления (снижение до 90 мм рт. ст.) и анемии. Такую ситуацию можно рассматривать как вариант течения острого коронарного синдрома 2-го типа, т.е. спровоцированного не столько прогрессированием атеросклероза и нестабильностью бляшки, сколько нестабильностью гемодинамики (гипотонией, тахикардией)

и анемией. В связи с этим основной задачей в ведении таких больных является достижение нормотонии, снижение частоты сокращений сердца и коррекция анемии. Без сомнения, низкие цифры АД, высокие значения ЧСС не позволили увеличить дозы бета-адреноблокаторов (бисопролол), дигидроперидиновых антагонистов кальция (амлодипин), присоединить нитраты. Единственным решением в усилении антиангинальной терапии явилось присоединение ивабрадина и триметазидина (Депренорм ОД 70 мг/сут), что позволило уменьшить тяжесть коронарной недостаточности до уровня ФК I–II.

К сожалению, имеющиеся возможности антиангинальной терапии не всегда рассматриваются врачами практического здравоохранения для улучшения качества жизни пациента. Как видно из клинического случая, тяжелое основное заболевание может значительно ухудшать прогноз пациента, а применение в таких случаях агрессивной инвазивной стратегии лечения ИБС неоправданно, поскольку не повлечет увеличения продолжительности и качества жизни. Более того, данные клинических испытаний подтверждают, что около трети пациентов продолжают иметь стенокардию, несмотря на успешную процедуру ЧКВ и оптимальную медикаментозную терапию. Кроме того, результаты исследования ISCHEMIA [5] постулируют необходимость назначения оптимальной медикаментозной терапии с тщательным подбором комбинации антиангинальных препаратов для профилактики приступов стенокардии высоких функциональных классов и достижения хорошего качества жизни даже без значимого влияния на ее продолжительность.

Микроциркуляторная дисфункция и метаболические расстройства возникают как важные сопутствующие патогенетические механизмы коронарной болезни сердца. Ограниченное воздействие процедур реваскуляризации миокарда на прогноз пациента, а также сохраняющаяся стенокардия у большого числа больных после реваскуляризации миокарда поддерживает эту гипотезу. Подтверждением этого является приведенный выше клинический случай: сохранение приступов стенокардии низкого ФК после проведения стентированных процедур на коронарных артериях и усугубление коронарной недостаточности на фоне присоединения осложненного течения вирусной инфекции.

Таким образом, у пациентов с ИБС достаточно часто возникают поводы для усиления антиангинальной терапии. Для большей доли пациентов, с учетом сочетания ИБС с артериальной гипертензией, оптимальным является назначение препаратов первой линии и подбор их эффективных доз. Однако у ряда пациентов единственно оправданным является присоединение препаратов второй линии, в первую очередь препаратов метаболического действия, улучшающих эффективность производства энергии, снижающих кислородный долг и защищающих клетки миокарда от последствий ишемии. Известно, что триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии [6]. Препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, транс-

мембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза в кардиомиоцитах. Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что приводит к усилению окисления глюкозы, ускорению гликолиза с окислением глюкозы, и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе фармакологических свойств триметазида [7].

В многочисленных исследованиях доказана высокая антиангинальная эффективность и безопасность препарата по сравнению с плацебо. В крупном метаанализе M. Marzilli, W. W. Klein исследований триметазида было показано, что препарат в качестве дополнения к базисной антиангинальной терапии значительно уменьшал частоту приступов стенокардии и улучшал толерантность к физической нагрузке. Переносимость препарата была хорошей, а возникновение побочных эффектов регистрировалось крайне редко, минимальным был и риск межлекарственных взаимодействий [8]. Известно, что антиангинальный эффект препарата эквивалентен эффекту пропранолола в дозе 20 мг трижды в день, однако он достигается не за счет отрицательного хронотропного и инотропного действия, а за счет оптимизации внутриклеточного энергетического метаболизма [9]. В других исследованиях показано, что триметазидин в комбинации с β -блокаторами у пациентов с ИБС достоверно эффективнее снижает потребность в нитратах короткого действия, чем удвоение дозы β -блокаторов, при этом и риск побочных эффектов высоких доз гемодинамически эффективных препаратов ниже [10]. Антиангинальный эффект препарата доказан и в монотерапии [11].

Более высокая приверженность пациентов к антиангинальной терапии может быть достигнута 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 триметазида с модифицированным высвобождением действующего вещества Депренорм ОД 70 мг (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Препарат принимается раз в день и уменьшает частоту приступов стенокардии, потребность в нитратах короткого действия, увеличивая толерантность к физической нагрузке.

Клиническая эффективность Депренорма ОД была показана в исследовании КАРДИОКАНОН, результаты которого могут уверенно использоваться в практике [12, 13].

Список литературы / References

1. Federal State Statistics Service Russian Federation. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/en/main/ (accessed: 07.08.2021).
2. Барбараш О. Л., Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Зверева Т. Н., Кочергина А. М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):17–28. Barbarash O. L., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Zvereva T. N., Kochergina A. M. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(2)17–28. (in Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
3. Белялов Ф. И. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2017;3:72–76. Belyalov F. I. The specifics of ischemic heart disease management in elderly. Russian Journal of Cardiology. 2017;3:72–76. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-72-76.
4. 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.
5. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, Bangalore S, Spertus JA, Mark DB, Alexander KP, Shaw L, Berger JS, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. Am Heart J. 2018 Jul; 201:124–135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.
6. 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.
7. El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-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.
8. 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.
9. 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.
10. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski 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.
11. Sellier 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.
12. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. РФК. 2012;8(2):179–84. Martsevich 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.)
13. Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Кривошапова К. Е. Пациент с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. Какие вопросы предстоит решить? Медицинский алфавит. 2021;(11):8–11. Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Krivoshepova K. E. Elderly patient with coronary artery disease. What are common problems that need solving? Medical alphabet. 2021;(11):8–11 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-8-11>.

Статья поступила / Received 09.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 18.08.2021

Принята в печать / Accepted 23.08.2021

Сведения об авторах

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

Кашталап Василий Васильевич, 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

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

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

Автор для переписки: Кашталап Василий Васильевич. E-mail: v_kash@mail.ru

Для цитирования: Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Коморбидные состояния – повод для усиления антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2021; (23): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-49-52>

About authors

Barbarash Olga L., DM Sci, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director¹, head of cardiology and cardiovascular surgery chair². E-mail: olb61@mail.ru. ORCID 0000-0002-4642-3610

Kashtalap Vasily V., DM Sci, Professor Associate, Head of the Department of Clinical Cardiology¹, professor of cardiology and cardiovascular surgery chair². ORCID 0000-0003-3729-616X, v_kash@mail.ru

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

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Kashtalap Vasily V. E-mail: v_kash@mail.ru

For citation: Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Comorbid conditions – a reason to strengthen antianginal therapy in patients with stable coronary artery disease. Medical alphabet. 2021; (23): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-49-52>



Изучение клинико-диагностических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19

Н. В. Орлова¹, В. В. Ломайчиков¹, Г. А. Чувараян¹, Я. Г. Спирыкина¹,
С. Э. Аракелов², И. Ю. Титова², А. П. Петренко¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) имеет широкое распространение во всем мире и характеризуется тяжелыми осложнениями со стороны дыхательной системы, почек, печени и др. В статье приведен анализ ОКС у больных COVID-19. Выявлено, что у больных коронавирусной инфекцией острый коронарный синдром характеризуется большим числом осложнений и высоким риском летального исхода. В статье приводятся результаты исследования, проведенного авторами, по изучению острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19. В исследовании проводится сравнение двух групп пациентов с ОКС в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19. В группах сравнения проведен анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курения, возраста, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии. Проанализированы результаты биохимического анализа крови и коагулограммы. Было выявлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19, реже встречались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19, выявлены более низкие показатели уровня глюкозы крови, холестерина, ЛПОНП, триглицеридов и более высокие показатели свертывания крови. В результате проведенного исследования было выявлено, что COVID-19 является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома на фоне множественного поражения коронарных сосудов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, острый коронарный синдром, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, коронарография, коагулограмма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Study of clinical and diagnostic parameters in patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19

N. V. Orlova¹, V. V. Lomaichikov¹, G. A. Chuvarayan¹, Ya. G. Spiryakina¹,
S. E. Arakelov², I. Yu. Titova², A. P. Petrenko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia;

SUMMARY

The 2019 coronavirus infection pandemic (COVID-19) is widespread worldwide and is characterized by severe complications from the respiratory system, kidneys, liver, etc. The article presents an analysis of ACS in patients with COVID-19. It was revealed that in patients with coronavirus infection, acute coronary syndrome is characterized by a large number of complications and a high risk of death. The article presents the results of a study conducted by the authors on the study of acute coronary syndrome in patients who have undergone COVID-19. The study compares two groups of patients with ACS, depending on the presence of COVID-19 in the anamnesis. In the comparison groups, the analysis of the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases was carried out: smoking, age, diabetes, obesity, dyslipidemia. The results of biochemical blood analysis and coagulogram were analyzed. It was found that patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19 were less likely to have risk factors for cardiovascular diseases. Patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19 had lower blood glucose, cholesterol, VLDL, triglycerides and higher blood clotting rates. As a result of the study, it was revealed that COVID-19 is an independent risk factor for the development of acute coronary syndrome against the background of multiple coronary vascular lesions.

KEY WORDS: COVID-19, acute coronary syndrome, risk factors for cardiovascular diseases, coronary angiography, coagulogram.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that they have no conflicts of interest. The study was not sponsored.

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) имеет широкое распространение во всем мире и характеризуется тяжелыми осложнениями со стороны дыхательной системы, почек, печени и др. [1]. Среди последствий пандемии COVID-19 отмечено увеличение роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. от ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии [2]. В период пандемии отмечено сокращение числа госпитализаций по поводу острых сердечно-сосудистых заболеваний, что отчасти обусловлено тем, что пациенты избегают больниц из-за

страха заразиться COVID-19 [3]. Наряду с разработкой тактики ведения пациентов с COVID-19 актуальной проблемой стала организация медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в период пандемии. Перепрофилирование стационаров и увеличение общей нагрузки на систему здравоохранения во многих странах привело к более длительному времени задержки проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и более экстренного тромболитизиса, чем до пандемии. Во время пандемии COVID-19 пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) было выполнено

меньшее число коронарографий и стентирования, чем до пандемии [4]. С началом пандемии было отмечено сокращение числа госпитализаций пациентов с ОКС, что, вероятно, привело к увеличению числа случаев смерти вне стационара и отдаленных осложнений ОИМ, а также снижению эффективности вторичной профилактики пациентов с ИБС [5]. Данные 55 международных центров реестра COVID-ACS пациентов с COVID-19, с проведенной коронарографией, и сопоставленные с базами данных до пандемии COVID-19 (MINAP 2019 года и BCIS 2018 года), выявили увеличение времени поступления больных с ОКС в специализированные сосудистые центры (339,0 мин. против 173,0 мин.; $p < 0,001$), увеличение смертности у пациентов с COVID-ОКС (22,9% против 5,7%; $p < 0,001$). В значительной степени ухудшению исходов у пациентов с COVID-19 и ОИМ с подъемом ST способствовала смертность от кардиогенного шока. Кардиогенный шок развивался у 20,1% пациентов с COVID-ОКС по сравнению с 8,7% пациентов без COVID-19 ($p < 0,001$) [6].

Проведенный анализ наблюдательных исследований, в которых сообщалось о распространенности ОИМ, в PubMed/Medline, Science direct, CINAHL и LILACS с декабря 2019 по май 2021 года включил 397 статей из различных баз данных. Метаанализ показал, что общая распространенность повреждения миокарда во время пандемии COVID-19 составила 22,33% (95% ДИ: 17,86–26,81, 37). Была установлена сильная корреляция между острым повреждением миокарда и COVID-19. Выявлено, что риск летального исхода среди пациентов с COVID-19 и острым повреждением миокарда более чем в четыре раза выше по сравнению с пациентами без ОКС [7]. Оценка тяжести течения ОКС на фоне COVID-19 в 2020 году и в 2019 году в отсутствие пандемии выявила, что у пациентов чаще наблюдается более тяжелое течение (по Killip) заболевания, требующее большей частоты вазоактивной поддержки (3,7% против 26,5%, $p = 0,001$), использования искусственной вентиляции легких (3,6% против 14,3%, $p = 0,056$). У таких больных отмечено увеличение тяжелой дисфункции левого желудочка при выписке из больницы (3,6% против 16,3%, $p = 0,03$), отмечено увеличение госпитальной летальности, которое составило 14,3% в группе 2020 года и 7,3% в группе 2019 года ($p = 0,200$) [8]. Изучение карт пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19 и ОИМ в 4 больницах Италии, Литвы, Испании и Ирака, также выявило у них тяжелое течение заболевания, необходимость в сердечно-легочной реанимации, высокий риск летального исхода, высокую частоту тромбозов стентов [9]. У пациентов с ОИМ с подъемом ST во время пандемии COVID-19 отмечено увеличение уровня смертности от всех причин более чем в 4 раза (12,9% против 3,2%) по сравнению с показателями до пандемии [4]. Большинство опубликованных исследований посвящено изучению сочетанной патологии COVID-19 и ОКС. В то же время отмечается риск развития ОКС после перенесенного COVID-19 [10]. Актуальным является изучение ОКС у больных в постковидном периоде.

Целью проведенного нами исследования явилось изучение клинических, лабораторных данных, а также результатов коронарографии у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Нами были проанализированы случаи поступления больных с острым коронарным синдромом в ГКБ № 13 города Москвы в период с мая по декабрь 2020 года. За этот период в ОРИТ поступили 453 больных с диагнозом острый коронарный синдром. В исследование включены 185 пациентов с ОКС. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – 109 пациентов с ОКС, ранее перенесших COVID-19, группа 2 – 76 пациентов с ОКС без перенесенной коронавирусной инфекции. В исследование не включались пациенты с COVID-19 (положительный тест ПЦР), вирусным миокардитом, системными заболеваниями, антифосфолипидным синдромом, онкологическими и гематологическими заболеваниями. Для изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов был проведен сбор анамнеза, включающий факт курения, перенесенные заболевания, наследственность. Собраны сведения о перенесенной коронавирусной инфекции (срок перенесенного заболевания, течение заболевания). Проведено клиническое и лабораторное обследование, включающее обследование на антитела к COVID-19, изучение уровня липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), уровня глюкозы крови, МВ КФК, тропонина, коагулограммы. Проведены электрокардиография, ЭХОкардиография. Всем пациентам в рамках обследования острого коронарного синдрома выполнена коронароангиография (КАГ). Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты исследования

Пациенты, включенные в исследование, перенесли COVID-19 в среднем за 2–3 месяца до развития ОКС. Анализ факторов риска ССЗ среди поступивших не выявил гендерных различий в 2 группах пациентов. Сравнение данных анамнеза и результатов клинико-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 индекс массы тела (ИМТ) – 29,6 [27,9; 31,5] (кг/м²) против 31,4 [29,1; 34,0], достоверно реже отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа – 21,8% против 35,3% ($p = 0,045$), реже – ранее перенесенный ОИМ – 35,8% против 41,2% (рис. 1–4).

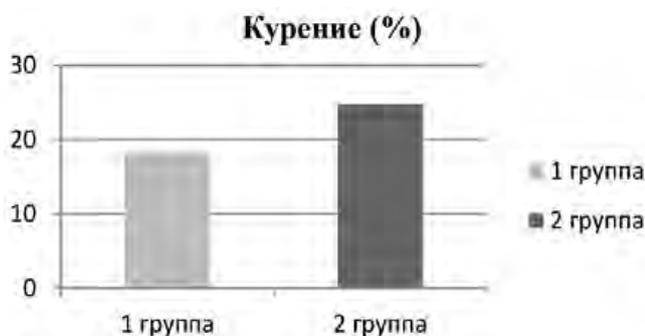


Рисунок 1. Распространение курения.

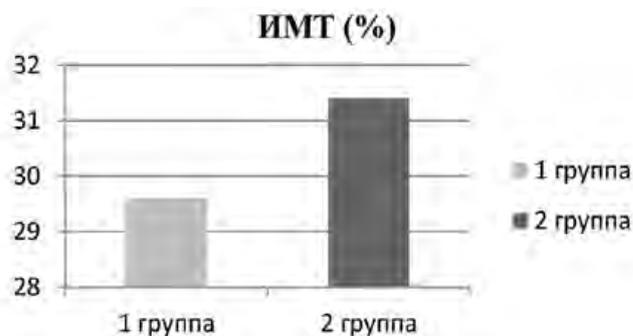


Рисунок 2. Распространение ожирения.



Рисунок 3. Распространение сахарного диабета 2 типа.

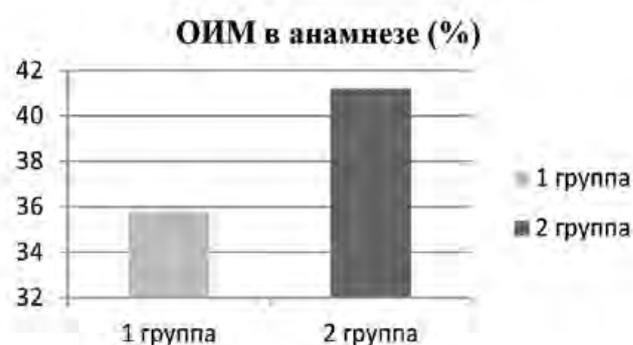


Рисунок 4. Распространение перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

Таблица 1
Показатели коагулограммы в 2 группах

Показатели	Группы	Референсные значения	Группа 1 (n=108)	Группа 2 (n=78)	p
МНО (относит. ед.)		0,90–1,30	1,55 [0,94;2,1]	1,34 [1,01;1,92]	p>0,05
АЧТВ (сек.)		25,4–36,9	31,48 [28,73;34,22]	24,51 [20,64;28,02]	p<0,05
Тромбиновое время (сек.)		15,8–24,9	27,1 [20,83;33,34]	23,5 [21,42;30,01]	p<0,05
Фибриноген (г/л)		2,38–4,98	3,99 [3,87;4,11]	3,12 [2,56;3,92]	p<0,05
Д-димер (мкг/мл)		0,00–0,75	0,03 [0,01;0,06]	0,02 [0,01;0,04]	p<0,05

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] ммоль/л, 4,39 [4,02; 4,75] ммоль/л, 2,33 [2,03; 2,63] ммоль/л, 2,0 [0,45; 4,46] ммоль/л, 1,7 [1,39; 2,01] ммоль/л в сравнении с показателями больных без перенесенного COVID-19 – соответственно 7,1 [6,8; 7,92] ммоль/л, 4,91 [4,12; 5,41] ммоль/л, 2,61 [2,12; 3,0] ммоль/л, 2,45 [1,78; 4,01] ммоль/л, 2,02 [1,92; 2,4] ммоль/л. Различия по уровню триглицеридов были достоверно значимыми.

В лабораторных показателях свертывания крови у больных с ОКС с перенесенным COVID-19 отмечены достоверно более высокие АЧТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, Д-димер (табл. 1).

Изучение результатов проведенной КАГ выявило, что у пациентов ОКС без перенесенного COVID-19 в 48,7% случаев имеет место однососудистое поражение коронарных артерий, у пациентов с перенесенным COVID-19 однососудистое поражение коронарных артерий – 34,5%. У пациентов ОКС с ранее перенесенным COVID-19 в срав-

нении с пациентами без COVID-19 в анамнезе чаще встречается поражение двух коронарных сосудов – 36,5% и 30,8% соответственно, 3 и более коронарных сосудов также чаще у больных с ранее перенесенным COVID-19 (19,5% и 9,2%, чем у больных без COVID-19 в анамнезе (15,4% и 5,1%)) (рис. 5). У 21 пациента с перенесенным COVID-19 и ОКС при проведении КАГ не было выявлено поражения коронарных артерий.

Результаты проведенного расчета по шкале SYNTAX представлены в таблице 2.

Шкала SYNTAX была разработана для количественной и качественной оценки тяжести и распространенности коронарного атеросклероза. В зависимости от количества баллов определяется легкая (0–22), средняя (23–32) и высокая тяжесть (более 32) коронарного атеросклероза [11]. Использование данной шкалы возможно для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений после ЧКВ [12]. В то же время исследование Ndrerera G. и соавт. выявило, что при оценке тяжести атеросклероза у более 10 тысяч пациентов при поражении менее 20% число баллов по шкале SYNTAX составило 0 баллов, со стенозом 21–70% – 1–22

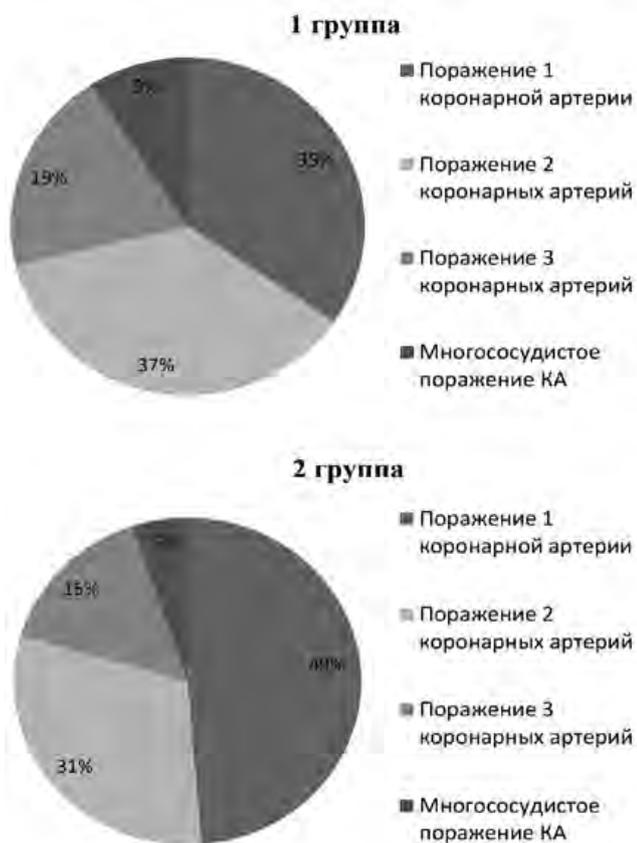


Рисунок 5. Результаты коронарографии в двух группах больных.

Таблица 2
Результаты по шкале SYNTAX

	1 группа (n=100)			2 группа (n=71)		
Количество пациентов	97	1	2	62	6	3
Баллы	0-22	23-32	>32	0-22	23-32	>32

балла, и только при выраженном коронаросклерозе $\geq 71\%$ – более 35 баллов. Авторы пришли к выводу, что шкала SYNTAX в большей мере соответствует принятию решения о реваскуляризации и недостаточно точно отражает атеросклеротическое поражение сосудов [13, 14].

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что COVID-19 является независимым фактором риска развития ОКС в постковидном периоде, т.к. заболевание развивалось при меньшей частоте фактора курения, ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета, а также наличия в анамнезе ОИМ в сравнении с пациентами с ОКС без перенесенного COVID-19. Полученные данные совпадают с результатами британских ученых: изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с острым инфарктом миокарда, поступивших в пандемию COVID-19, в сравнении с пациентами, поступившими до пандемии, выявило более молодой возраст (средний возраст 68,7 против 66,9 года), реже наличие сахарного диабета в анамнезе (24,6% против 28,1%), реже наличие цереброваскулярных заболеваний (7,0% против 8,6%) [15].

Среди причин развития ОКС у больных на фоне COVID-19 выделяют нарушения в системе коагуляции. Негативными последствиями COVID-19 являются тромботические осложнения, которые часто встречаются при COVID-19 и вносят значительный вклад в смертность и заболеваемость. Тромбоз COVID-19 включает макро- и микротромбоз. Наиболее часто регистрируется увеличение D-димера. Выявлена взаимосвязь увеличения D-димера с прогнозом заболевания [16]. В нашем исследовании также выявлены достоверные отличия показателей коагулограммы у пациентов с ОКС после перенесенного COVID-19 в сравнении с пациентами без COVID-19 в анамнезе. Среди механизмов гиперкоагуляции на фоне COVID-19 ученые рассматривают иммуно-опосредованные тромботические механизмы, активацию системы комплемента, синдром активации макрофагов, синдром антифосфолипидных антител, гиперферритинемию и нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы [17].

На сегодняшний день у пациентов с COVID-19 выявлены случаи инфаркта миокарда 1-го типа с подъемом сегмента ST. Изучение лабораторных показателей у данных пациентов выявило более высокие уровни тропонина Т и более низкое количество лимфоцитов, а также повышенный уровень D-димера и С-реактивного белка. При обследовании выявлены значительно более высокие показатели многососудистого тромбоза, тромбоза стента, снижение функции левого желудочка. Для достижения терапевтического активированного времени свертывания крови таким пациентам требовались более высокие дозы гепарина [10].

При оценке результатов КАГ у 21 пациента (19,4%) с ОКС после перенесенного COVID-19 не выявлено поражения коронарных сосудов. Одной из причин полученных результатов может являться микрососудистая ишемия миокарда. Установлено, что коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 приводит к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров, перициты с высокой экспрессией ACE 2 могут выступать в качестве целевой сердечной клетки SARS-CoV-2. Повреждение перицитов в результате вирусной инфекции может привести к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров, вызывать дисфункцию микрососудов и являться одной из причин острого повреждения миокарда [18]. К повреждению миокарда также приводит снижение уровня насыщения кардиомиоцитов кислородом вследствие дыхательной недостаточности на фоне COVID-19 [19].

Повреждение миокарда в значительной степени связано со смертельным исходом COVID-19, в то время как прогноз у пациентов с сопутствующими ССЗ, но без повреждения миокарда, относительно благоприятный. Потенциальным механизмом повреждения миокарда может являться воспаление. Анализ пациентов с COVID-19 в городе Ухань с 23 января 2020 года по 23 февраля 2020 года с повышением уровня тропонина Т выявил увеличение числа злокачественных аритмий, необходимости применения глюкокортикоидной терапии и искусственной вентиляции легких, увеличение смертности по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина. [20].

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии COVID-19 на риск развития ОКС у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. На основании полученных результатов исследования можно сделать вывод, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск развития острого коронарного синдрома независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий: ожирения, курения, пожилого возраста, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии. У больных с ОКС после COVID-19 чаще наблюдается многососудистое поражение миокарда.

Список литературы / References

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May; 8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
2. Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 19;77(2):159-169. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.055. PMID: 33446309; PMCID: PMC7800141.
3. Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 19;77(2):159-169. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.055. PMID: 33446309; PMCID: PMC7800141.
4. Huang B, Xu C, Liu H, Deng W, Yang Z, Wan J, et al. In-Hospital Management and Outcomes of Acute Myocardial Infarction Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020 Nov; 76(5):540-548. doi: 10.1097/FJC.0000000000000909. PMID: 33170591.
5. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):381-389. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31356-8. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32679111; PMCID: PMC7429983.
6. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, Wu J, Caixeta A, Mansourati J, et al. International COVID-ACS Registry Investigators. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021 May 25;77(20):2466-2476. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.309. PMID: 34016259; PMCID: PMC8128002.
7. Abate SM, Mantefardo B, Nega S, Chekole YA, Basu B, Ali SA, et al. Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Aug; 68:102594. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102594. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34336202; PMCID: PMC8316689.
8. Azul Freitas A, Baptista R, Gonçalves V, Ferreira C, Milner J, Lourenço C, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on ST-elevation myocardial infarction admissions and outcomes in a Portuguese primary percutaneous coronary intervention center: Preliminary Data. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021 Jul; 40(7):465-471. doi: 10.1016/j.repc.2021.07.014. PMID: 34274091; PMCID: PMC8278193.

9. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, Tecson KM, Sanz-Sánchez J, Al Dujelli M, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2020 Sep 15;131:1-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32732010; PMCID: PMC7333635.
10. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 8;76(10):1168-1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32679155; PMCID: PMC7833185.
11. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug; 1(2):219-27. PMID: 19758907.
12. Ahmed Mokhtar El Kersh, Ahmed Ashraf Reda, Mohamed Gamal El Hadad, Khaled Hussein El-Shamouby. Correlation between SYNTAX Score and Pattern of Risk Factors in Patients Referred for Coronary Angiography in Cardiology Department, Menoufia University World Journal of Cardiovascular Diseases January 2018. 08(08):431-439. DOI:10.4236/wjcd.2018.88042.
13. Ndrepepa G, Tada T, Fusaro M, Cassese S, King L, Hadamitzky M, et al. Association of coronary atherosclerotic burden with clinical presentation and prognosis in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2012 Dec; 101(12):1003-11. doi: 10.1007/s00392-012-0490-9. Epub 2012 Jul 8. PMID: 22772817.
14. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – 6 (110). – С 24–30. Gavrillova N.E., Metelskaya V.A., Perova N.V., Yarovaya E.B., Boytsov S.A., Mazaev V.P. Vybor metoda kolichestvennoy ocenki porazheniya koronarnykh arteriy na osnove sravnitel'nogo analiza angiograficheskikh shkal. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* – 2014. – 6 (110). – S. 24–30.
15. Gale CP. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021 May 3;7(3):238-246. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa062. PMID: 32730620; PMCID: PMC7454506.
16. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
17. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1578-1589. doi: 10.1002/ajh.25982. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32857878; PMCID: PMC7674272.
18. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078. Erratum in: *Cardiovasc Res.* 2020 Oct 1;116(12):1994. PMID: 32227090; PMCID: PMC7184507.
19. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363.
20. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.

Статья поступила / Received 23.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.08.2021

Принята в печать / Accepted 02.09.2021

Сведения об авторах

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

Ломайчиков Валерий Валерьевич, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: lomajchikov@yandex.ru.

Чувараян Григорий Асватурович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280;

Спирякина Яна Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: janezo@yandex.ru. eLibrary SPIN-код: 5620-6667. ORCID: 0000-0002-1006-4118.

Араkelов Сергей Эрнестович, д.м.н., глав. врач². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3911-8543

Титова Ирина Юрьевна, зам. глав. врача по мед. части². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Петренко Анна Павловна, ординатор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: petrenkoAnna5@yandex.ru

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

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

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

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci, prof., prof. Department of Faculty Therapy of the Faculty of Pediatrics¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. eLibrary SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Lomajchikov Valerij V., assistant of the Department of Faculty Therapy of Pediatric Faculty¹. E-mail: lomajchikov@yandex.ru

Chubarayan Grigoriy A., PhD Med, associate professor of the Department of Faculty Therapy of the Pediatric Faculty¹. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280;

Spiryakina Yana G., PhD Med, associate professor, associate professor of Department of Faculty Therapy, Pediatric Faculty¹. E-mail: janezo@yandex.ru. eLibrary SPIN-код: 5620-6667. ORCID: 0000-0002-1006-4118

Arakelov Sergey E., DM Sci, cphysician². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3911-8543

Titova Irina Yu., deputy chief physician for Medical part². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7056-0634

Petrenko Anna P., resident of the Department of Faculty Therapy of Pediatric Faculty². E-mail: petrenkoAnna5@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

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

For citation: Orlova N.V., Lomajchikov V.V., Chubarayan G.A., Spiryakina Ya. G., Arakelov S.E., I. Yu. Titova I. Yu., Petrenko A.P. Study of clinical and diagnostic parameters in patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19. *Medical alphabet.* 2021; (23): 53-57. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-53-57



Анализ взаимосвязи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста

О. А. Полякова, А. А. Кириченко, А. И. Кочетков

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать взаимосвязи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц молодого и среднего возраста без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 427 пациентов в возрасте 30–55 лет (медиана возраста – 41 год; мужчины – 83%), проходящих периодический медицинский осмотр (ПМО) на базе клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» с ноября 2018 по февраль 2020 года. У всех участников исследования проведено комплексное обследование в соответствии с профессией работника и приказом Минздрава России № 302н и выполнен анализ сыворотки крови на вч-СРБ иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе с нижним пределом обнаружения – 0,10 мг/л.

Результаты. Уровень вч-СРБ в сравнении с этим показателем в группе с нормальной массой тела (0,52 [0,32; 0,98] мг/л) был статистически значимо выше у пациентов с избыточной массой тела (1,23 [0,68; 2,11] мг/л) и ожирением I–III степени (1,84 [1,27; 3,11] мг/л), а также статистически значимо выше ($p=0,0000001$) у лиц с абдоминальным ожирением (1,77 [1,07; 2,69] мг/л) в сравнении с группой без такового (0,67 [0,38; 1,35] мг/л). Уровень вч-СРБ в группе с систолическим артериальным давлением (САД) 120–129 мм рт. ст. составлял 0,96 [0,50; 1,96] мг/л, 130–139 мм рт. ст. – 1,52 [0,83; 2,77] мг/л, ≥ 140 мм рт. ст. – 1,54 [1,03; 2,19] мг/л ($p=0,0002$). Аналогичные статистически значимые ($p=0,0002$) закономерности выявлены для офисного диастолического артериального давления (ДАД). У пациентов с уровнем общего холестерина $>4,9$ ммоль/л ($n=355$) средний уровень вч-СРБ был равен 1,24 [0,60; 2,19] мг/л, а в группе с нормальным уровнем холестерина ($n=72$) – 0,69 мг/л [0,37; 1,80] ($p=0,002$). Среди всех обследованных лиц повышенные уровни вч-СРБ (≥ 2 мг/л) были ассоциированы с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями в анамнезе (ОРВИ, отношение шансов (ОШ) 2,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,7; $p=0,02$) и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (ОШ 3,5, 95% ДИ 1,5–8,03; $p=0,004$). После поправки на пол, возраст и сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л статистически значимо ассоциировался с абдоминальным ожирением (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,2–4,2; $p=0,01$) и артериальной гипертензией (АГ) (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,1–3,3; $p=0,02$).

Выводы. У лиц молодого и среднего возраста, проходящих ПМО, вч-СРБ является стабильным маркером сердечно-сосудистого риска, взаимосвязанным с избыточной массой тела, ожирением, повышением уровня общего холестерина, офисного САД и ДАД, СОЭ, а также с частыми ОРВИ в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, воспаление, С-реактивный белок, профилактика, молодой и средний возраст.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the relationship between the level of high-sensitive C-reactive protein and the risk factors of cardiovascular diseases in young and middle-aged persons

O. A. Polyakova, A. A. Kirichenko, A. I. Kochetkov

Russian Medical Academy of Continuous Professional, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the relationship between the level of high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and the cardiovascular risk factors in young and middle-aged people without history of cardiovascular complications.

Methods. Data from 427 patients aged 30–55 years old (median age – 41 years old; men – 83%), passing a periodic medical examination (PME) based on the center of diagnosis and rehabilitation of «Gazprom Transgaz Moscow» LLC from November 2018 to February 2020 were analyzed. All the participants conducted a comprehensive examination in accordance with the employee profession and order No. 302 of the Ministry of Health of the Russian Federation. Blood hs-CRP level was determined by an immunoturbidimetric method with latex amplification, with a lower detection limit of 0.1 mg/l.

Results. Hs-CRP in comparison with a normal body weight participants (0.52 [0.32; 0.98] mg/l) was significantly higher in overweight persons (1.23 [0.68; 2.11] mg/l) and in obese patients (1.84 [1.27; 3.11] mg/l), as well as in patients with obesity in comparison with patients with overweight ($p=0,0001$ in all cases). The hs-CRP level in a group with systolic blood pressure (SBP) 120–129 mm Hg hs-CRP was 0.96 [0.50; 1.96] mg/l, in the group with SBP 130–139 mm Hg – 1.52 [0.83; 2.77] mg/l, in patients with SBP ≥ 140 mm Hg – 1.54 [1.03; 2.19] mg/l ($p=0,0002$). Similar significant ($p=0,0002$) relationships are revealed for office diastolic blood pressure (DBP). In patients with a total blood cholesterol $>4,9$ mmol/l ($n=355$), the average level of hs-CRP was 1.24 [0.60; 2.19] mg/l, and in participant with normal total cholesterol ($n=72$) – 0.69 mg/l [0.37; 1.80] ($p=0,002$). Among all the analyzed persons, elevated levels of hs-CRP (≥ 2 mg/l) were associated with frequent flu (odds ratio (OR) 2.1, 95% confidence interval (CI) 1.2–3.7; $p=0,02$) and an increase in the erythrocytes sedimentation rate (ESR) (OR 3.5, 95% CI 1.5–8.03; $p=0,004$). After adjustment for sex, age and confounders hs-CRP ≥ 2 mg/l significantly associated with abdominal obesity (OR 2.2, 95% CI 1.2–4.2; $p=0,01$) and hypertension (OR 1.9, 95% CI 1.1–3.3; $p=0,02$).

Conclusion. In young and middle-aged persons passing PME, hs-CRP is a stable cardiovascular risk marker, associated with overweight, obesity, an increase in the total cholesterol level, office SBP and DBP, ESR, and with history of frequent flu.

KEY WORDS: cardiovascular diseases; risk factors; inflammation; C-reactive protein; prevention; young and middle age.

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

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой актуальнейшую проблему здравоохранения в современном мире [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности ССЗ в нашей стране: согласно сведениям Росстата, в 2018 году заболеваемость составляла 4,8 млн человек, а в 2019 году составила уже 5,1 млн [2]. Кардиоваскулярная патология также представляет собой ведущую причину смертности и инвалидизации в когорте трудоспособных лиц, а это, в свою очередь, ведет к значительным затратам на здравоохранение и негативно сказывается на экономическом благополучии на государственном уровне [3]. Наблюдается и другая закономерность – сердечно-сосудистые осложнения все чаще регистрируются в группе молодого и среднего возраста [4], в связи с этим усилия, направленные на раннее выявление факторов риска и начальных проявлений ССЗ, должны входить в приоритетные задачи первичной кардиопрофилактики [3].

Выделяют два основных подхода к профилактической помощи трудоспособному населению – диспансеризация и периодические медицинские осмотры (ПМО) [5]. Последние имеют ряд особенностей, поскольку обязательны для прохождения и имеют своей целью не только решение вопроса о профессиональной пригодности работника, но и раннюю диагностику хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ССЗ [5]. Исходя из этого, ПМО выполняют роль важного инструмента здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности, ассоциированной с ССЗ, прежде всего среди лиц молодого и среднего возраста [6]. Вместе с тем структура утвержденных лабораторно-инструментальных исследований, а также оценка относительного и абсолютного сердечно-сосудистого риска по ограниченному числу шкал не всегда позволяют точно стратифицировать риск ССЗ ввиду того, что во внимание принимается лишь часть от всех должных факторов риска, и в дополнение к этому лица, проходящие ПМО, часто склонны скрывать проблемы со здоровьем и не предъявлять соответствующих жалоб [7].

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением и в первичной, и во вторичной профилактике ССЗ является изучение хронического системного воспаления и подходов к коррекции его степени выраженности [8, 9]. Это объясняется тем, что воспаление находится в основе не только атерогенеза и, как результат, атеросклеротических ССЗ [10], но и создает базу для раннего сосудистого старения, ремоделирования сосудистого русла и повышения его жесткости, в свою очередь, способствующего повышению артериального давления (АД), замыканию порочного круга [11].

В Российских, Европейских и Американских клинических рекомендациях по первичной профилактике ССЗ (2018 г., 2016 г. и 2019 г. соответственно) [3, 12, 13] обращается особое внимание на важность дальнейшего изучения и применения в рутинной практике лабораторных биомаркеров, которые могут как служить самостоятельными факторами риска, так и повышать прогностическую ценность традиционных факторов. В контексте

диагностики системного воспалительного ответа в развитии атеросклероза и ССЗ наиболее важным маркером является высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) [14, 15]. Принципиальная важность детального исследования хронического воспаления, имеющего своим отражением повышение уровня вч-СРБ, определяется и тем, что фармакологическая коррекция выраженности воспалительного процесса доказанно снижает риск развития будущих сердечно-сосудистых осложнений [13, 16]. Вч-СРБ может быть клинически значимым биомаркером сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста, но для этого прежде всего необходимо понимать взаимоотношения данного лабораторного показателя с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. На сегодняшний день такие взаимосвязи вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста с отсутствием в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений изучены недостаточно и служат предметом дискуссий.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явился анализ взаимосвязей между уровнем вч-СРБ и факторами риска ССЗ у лиц молодого и среднего возраста без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе.

Материалы и методы

Этические аспекты. Протокол исследования был утвержден Комитетом по этике научных исследований при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО), протокол № 8 от 17 октября 2018 года. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований РМАНПО. Перед включением в работу все участники проходили процедуру подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования. На подготовительном этапе согласно производственному графику и запланированным датам проведения ПМО предварительно были сформированы детализированные поименные списки на работников филиалов ООО «Газпром трансгаз Москва» (в исследовании приняли участие семь филиалов) с указанием номера амбулаторной карты, даты рождения, наименования производственной службы, профессии, вредных производственных факторов, номера приложения и пунктов приказа Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 № 302н, периодичность ПМО и стаж работы. Согласно критерию включения по возрасту из этих списков было отобрано 763 работника газовой промышленности в возрасте 30–55 лет. В результате 620 человек согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Им было проведено скрининговое обследование в соответствии с критериями включения/невключения/исключения, после чего в исследование было включено 427 человек.

Критерии включения в исследование: возраст 30–55 лет, прохождение ПМО с выполнением необходимого физического, лабораторного и инструментального обследования на базе клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва», подписание

Таблица 1
Характеристика обследованных лиц (n=427)

Параметр	Значение
Возраст, лет	41 [35; 48]
Пол: ж/м, абс. (%)	73 (17) / 354 (83)
Курят в настоящее время, n (%)	173 (40,5)
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	15 из 73 (20,6)
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	1 из 73 (1,4)
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	54 (12,7)
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	49 (11,5)
ИМТ, кг/м ²	27,4 [24,3; 30,5]
ОТ мужчины, см	92,1 [84,9; 106,5]
ОТ женщины, см	74,6 [68,5; 94,8]
САД, мм рт. ст.	120 [120; 130]
ДАД, мм рт. ст.	80 [80; 85]
ЧСС, уд./мин.	68 [64; 68]
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%)	200 (46,8)
Общий холестерин, ммоль/л	5,95 [5,24; 6,71]
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,43 [5,07; 5,83]
СОЭ, мм/час	6 [3; 10]

Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, АГ – артериальная гипертензия, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов; % – число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.

информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст меньше 30 лет или больше 55 лет на момент включения в исследование; наличие острого воспалительного заболевания или обострения хронического (не меньше 1 месяца до момента включения), ишемическая болезнь сердца; хроническая ишемия головного мозга; рефрактерная и симптоматическая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность любого функционального класса; гипо- и гипертиреоз; сахарный диабет; хронические воспалительные заболевания кишечника, печени, почек, легких и кожи рецидивирующего течения; гематологические, онкологические, ревматологические и психические заболевания; беременность; алкоголизм и наркомания; прием постоянной противовоспалительной, гиполипидемической, заместительной гормональной и контрацептивной терапии (эстроген-прогестогенные препараты).

Критерии исключения из исследования: лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, лейкоцитурия, гематурия, бактериурия, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса, впервые выявленная фибрилляция/трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, рентгенологические признаки новообразования легких, плевры и органов средостения, повышение уровня вч-СРБ >80 мг/л без явных на то причин.

Пациенты. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Из традиционных факторов риска ССЗ наиболее часто встречались гиперхолестеринемия (83,1%), артериальная гипертензия (АГ) (46,8%), абдоминальное ожирение (43,6%), курение (40,5%), ожирение I–III степени (27,6%), из них большая часть относилась к ожирению I степени – 72,9%) и предиабет (14,3%). Встречаемость частых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в анамнезе, болезней пародонта и повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в общей группе была невысокой. Практически все обследованные лица не принимали никакие лекарственные средства, за исключением пациентов с верифицированным диагнозом АГ – 50 человек (25%) получали антигипертензивную терапию, из них целевой уровень АД был достигнут у 16 (32%).

Методы исследования. В исследование включались пациенты, направленные для прохождения ПМО в профпатологическое отделение клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» с ноября 2018 г. по февраль 2020 г., подписавшие информированное согласие и соответствующие критериям включения. Комплексное обследование было проведено у всех участников исследования в соответствии с профессией работника и приказом Минздравсоцразвития № 302н и включало в себя общеклиническое исследование (осмотр терапевта, профпатолога и врачей узких специальностей), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Cardiovit AT-2 компании «Shiller» (Швейцария), исследование функции внешнего дыхания методом спирографии на аппарате Spirovit SP-1 компании «Shiller» (Швейцария) (выполнялось пациентам с вредными производственными факторами соответствующей категории по бронхолегочной системе), рентгенографию органов грудной полости в 2 проекциях на аппарате GE Connexity компании «General Electric» (США), а также клинический анализ крови без лейкоформулы с определением СОЭ на анализаторе AcT diff компании «Beckman coulter» (США), общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка на рабочей станции iRICELL Plus 1500 компании «Beckman coulter» (США), биохимическое исследование крови на показатели общего холестерина и глюкозы на анализаторе AU 480 компании «Beckman coulter» (США). Все работники, допущенные к ПМО, расценивались как относительно здоровые.

Всем пациентам анализ сыворотки крови на вч-СРБ был выполнен иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе на биохимическом анализаторе AU 480 компании «Beckman coulter» (США), нижний предел обнаружения – 0,10 мг/л, референсные значения по лаборатории (<1,00). Согласно клиническим рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике ССЗ 2019 г. (ACC/ANA), повышением уровня вч-СРБ считались значения ≥ 2 мг/л [13].

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка результатов выполнялась в программе «STATISTICA 10.0». Проверка распределения количественных данных на нормальность производилась по критериям

Таблица 2
Уровень вч-СРБ в зависимости от категории ИМТ среди обследованных лиц (n=427)

Исучаемый параметр	Категории индекса массы тела				
	Нормальная масса тела n=134	Избыточная масса тела n=175	Ожирение I степени n=86	Ожирение II степени n=29	Ожирение III степени n=3
вч-СРБ, мг/л	0,52 [0,32; 0,98]	1,23 [0,68; 2,11]*	1,80 [1,19; 2,61]*	2,12 [1,54; 3,57]*	2,16 [0,97; 4,01]
			1,84 [1,27; 3,11]**		

Примечания: * – различия статистически значимы (p=0,0001) по сравнению с лицами с нормальной массой тела, ** – различия статистически значимы (p=0,0001) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов.

Таблица 3
Уровни вч-СРБ у обследованных лиц в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения (n=427)

Исучаемый параметр	Абдоминальное ожирение		Критерий Манна – Уитни p-value
	Нет (n=241)	Есть (n=186)	
вч-СРБ, мг/л	0,67 [0,38; 1,35]	1,77 [1,07; 2,69]*	0,0000001

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов.

Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD), а при распределении, отличающемся от нормального, вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах, соответствующий 25-му и 75-му перцентилю, данные представлены в виде Me [25%; 75%]. При нормальном распределении количественных данных для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента. С помощью теста Манна – Уитни проводили сравнение количественных переменных, имеющих ненормальное распределение, между двумя независимыми выборками. Сравнение количественных переменных в 3 и более независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Наличие разницы между качественными данными в двух независимых выборках оценивали с помощью таблиц сопряженности и χ^2 Пирсона. Сравнение количественных переменных между двумя зависимыми выборками выполняли с помощью критерия Вилкоксона (при ненормальном распределении разницы в значениях). Для выявления связи между качественными данными и уровнем вч-СРБ использовался χ^2 Пирсона и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для бинаминальных данных (при условии, что значения ДИ не пересекали 1), при этом значения вч-СРБ были также закодированы в двухуровневую шкалу (где 0 – уровень меньше 2 мг/л, 1 – ≥ 2 мг/л). Для оценки связи вч-СРБ с традиционными факторами риска ССЗ использовался многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались значения p<0,05.

Результаты

При расчете уровней вч-СРБ для каждой из категорий индекса массы тела (ИМТ) выявлено статистически значимое увеличение уровня вч-СРБ (табл. 2).

Согласно тесту Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп, лица с разными категориями ИМТ статистически значимо отличались по уровню вч-СРБ

(p=0,0001): группы лиц с избыточным весом и ожирением имели более высокий уровень вч-СРБ по сравнению с теми, у кого ИМТ был в пределах нормы (табл. 2).

При наличии или отсутствии у пациента абдоминального ожирения уровни вч-СРБ также статистически значимо отличались (табл. 3).

Статистически значимых различий в зависимости от статуса курения у обследованных лиц обнаружено не было (p=0,59).

Выявлены статистически значимые различия уровня вч-СРБ в зависимости от уровня АД, измеренного на приеме (табл. 4 и 5).

Уровень вч-СРБ у пациентов с систолическим АД ≥ 130 мм рт. ст. и у пациентов с диастолическим АД ≥ 85 мм рт. ст. был статистически значимо выше на 0,56 мг/л и 0,50 мг/л соответственно по сравнению с теми, у кого АД было в пределах нормы.

У пациентов с уровнем общего холестерина $>4,9$ ммоль/л (n=355) средний уровень вч-СРБ был равен 1,24 мг/л [0,60; 2,19], а при нормальных (n=72) – 0,69 мг/л [0,37; 1,80] (p=0,002 между подгруппами). Статистически значимых различий в уровнях вч-СРБ в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак ($\leq 5,6$ или $>5,6$ ммоль/л) выявлено не было (p=0,08).

Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ, представлена в таблице 6. Из-за малого числа женщин с ранней менопаузой (n=1) данный фактор риска не был внесен в таблицу.

Для того чтобы проверить наличие взаимосвязи именно между СРБ ≥ 2 мг/л и исследуемыми факторами, способными повлиять на него, и факторами риска ССЗ, все значения вч-СРБ были представлены в виде качественных данных (норма/повышение). В результате в общей группе обследованных лиц повышенные уровни вч-СРБ были ассоциированы с частыми ОРВИ в анамнезе (ОШ 2,1,

Таблица 4

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня систолического АД в общей группе обследованных лиц (n=427)

Исследуемый параметр	Уровни систолического артериального давления			Критерий Краскела–Уоллиса / Манна–Уитни p-value
	≤ 129 мм рт. ст. (n=313)	130–139 мм рт. ст. (n=88)	≥ 140 мм рт. ст. (n=26)	
Вч-СРБ, мг/л	0,96 [0,50; 1,96]	1,52 [0,83; 2,77]*	1,54 [1,03; 2,19]*	0,0002
		1,52 [0,86; 2,53]*		0,00004

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов.

Таблица 5

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня диастолического АД в общей группе обследованных лиц (n=427)

Исследуемый параметр	Уровни диастолического артериального давления			Критерий Краскела – Уоллиса / Манна – Уитни p-value
	≤ 84 мм рт. ст. (n=270)	85–89 мм рт. ст. (n=87)	≥ 90 мм рт. ст. (n=70)	
Вч-СРБ, мг/л	0,95 [0,48; 1,93]	1,45 [0,67; 2,36]*	1,52 [0,91; 2,43]*	0,0002
		1,45 [0,79; 2,36]*		0,0001

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов.

Таблица 6

Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ (≥2 мг/л) у обследованных лиц в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ (n=427)

Фактор	Повышение вч-СРБ ≥2 мг/л в подгруппах с наличием фактора
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	2 из 6 (33,3)
Курение, n (%)	50 из 173 (28,9)
АГ, n (%)	75 из 200 (37,5)
Избыточная масса тела, n (%)	49 из 175 (28)
Ожирение I степени, n (%)	35 из 86 (40,7)
Ожирение II степени, n (%)	15 из 29 (51,7)
Ожирение III степени, n (%)	2 из 3 (66,7)
Абдоминальное ожирение, n (%)	75 из 186 (40,3)
Повышение общего холестерина >4,9 ммоль/л, n (%)	101 из 355 (28,5)
Повышение глюкозы плазмы крови натощак >5,6 ммоль/л, n (%)	47 из 155 (30,3)
Повышение СОЭ, n (%)	13 из 24 (54,2)
Частые ОРВИ в анамнезе, n (%)	22 из 54 (40,7)
Болезни пародонта, n (%)	17 из 49 (34,7)

Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; n – число пациентов.

95 % ДИ 1,2–3,7; p=0,02) и повышением СОЭ (ОШ 3,5, 95 % ДИ 1,5–8,03; p=0,004). Важно подчеркнуть, что последний эпизод ОРВИ у всех обследованных пациентов был минимум за 3 месяца до включения в исследование, в то время как повышение уровня СОЭ регистрировалось уже после включения пациентов в исследование, прошедших отбор согласно критериям не включения и исключения. Статистически значимой связи с болезнями пародонта (p=0,19) обнаружено не было. Однако количество пациентов с заболеваниями пародонта в на-

стоящем исследовании было недостаточно для того, чтобы отрицать наличие взаимосвязи, поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Взаимосвязь вч-СРБ ≥2 мг/л с модифицируемыми/немодифицируемыми факторами риска ССЗ изучалась с помощью логистического регрессионного анализа. При однофакторном расчете с указанием на значение p-value из критерия χ^2 Вальда статистически значимые ассоциации были выявлены для абдоминального ожирения (ОШ 3,4, 95 % ДИ 2,2–5,3; p=0,0000001), АГ (ОШ 2,8, 95 % ДИ 1,8–4,4; p=0,00001) и ожирения I–III степени (ОШ 6,8, 95 % ДИ 3,5–13,1; p=0,000001). Не было выявлено статистически значимых ассоциаций с курением, гиперхолестеринемией, повышением глюкозы плазмы крови натощак >5,6 ммоль/л, ранней менопаузой у женщин, отягощенной наследственностью по ССЗ и сахарному диабету (СД). Однако обследованные пациенты редко когда имели только один фактор риска, чаще наблюдалось их сочетание. Поэтому была построена многофакторная логистическая модель с учетом возрастной категории пациентов, пола и всех факторов риска. В итоге уровни вч-СРБ ≥2 мг/л статистически значимо были ассоциированы только с абдоминальным ожирением (ОШ 2,2, 95 % ДИ 1,2–4,2, p=0,01) и АГ (ОШ 1,9, 95 % ДИ 1,1–3,3, p=0,02), что может указывать на то, что у лиц молодого и среднего возраста системное воспаление способно быть одним из факторов их развития и/или прогрессирования.

Обсуждение

Хроническое системное воспаление низкой степени выраженности лежит в основе многих патологических процессов, инициация которых происходит задолго до появления первых клинических симптомов заболевания и отклонений в лабораторно-инструментальных показателях. Поиск маркеров-предикторов начальных стадий болезни представляет собой ключевую задачу для эффективного использования средств первичной профилактики. Наиболее частой причи-

ной инвалидизации лиц трудоспособного возраста являются ССЗ [3], распространенность которых среди молодых и лиц среднего возраста неуклонно увеличивается [17]. В связи с этим в масштабах системы здравоохранения поиск подходов к наиболее ранней диагностике ССЗ является не только актуальным, но и приоритетным. Вместе с тем понятие сердечно-сосудистого риска в известной мере гетерогенно и определяется как немодифицируемыми факторами риска (пол, возраст, наследственность), так и большим числом модифицируемых факторов. Принципиально важно, что воспаление является именно модифицируемым фактором риска, и это позволяет воздействовать на него, изменяя степень выраженности. В дополнение к этому на сегодняшний день известно, что воспалительный процесс лежит в основе патогенеза раннего сосудистого старения, повышения жесткости артерий и их ремоделирования, а также представляет собой неразрывный спутник атерогенеза [11]. Согласно данным клинических исследований, СРБ является одним из важнейших маркеров воспаления, благодаря чему может занимать центральное место в структуре первичной и вторичной кардиопротекции и представлять собой независимый предиктор развития ССЗ [15]. Именно поэтому в настоящем исследовании обследованию подлежали лица молодого и среднего возраста, а наличие хронического системного воспаления идентифицировали с помощью вч-СРБ.

Одним из первых факторов, который статистически значимо влиял на уровень вч-СРБ в настоящем исследовании, была масса тела пациента. По мере увеличения ИМТ возрастал и медианный уровень белка. Такие результаты согласуются с данными других исследователей. В частности, в исследовании Dohi Y. et al. [18], в когорте 551 японских здоровых мужчин и женщин без медикаментозной терапии (средний возраст 53 ± 11 лет), уровень вч-СРБ ассоциировался с ИМТ ($r=0,177$; $p<0,001$). Среди корейских женщин и мужчин трудоспособного возраста (24–35 лет и 20–39 лет соответственно) вч-СРБ также прямо коррелировал с ИМТ ($r=0,459$, $p<0,001$ и $r=0,250$, $p<0,001$ соответственно) [19, 20]. В когорте американцев европеоидного происхождения 30–65 лет СРБ был взаимосвязан с ИМТ у женщин сильнее, чем у мужчин ($r=0,58$, $p<0,001$ и $r=0,32$, $p<0,001$ соответственно) [21]. При обследовании практически здоровых мужчин и женщин китайского и европейского происхождения в возрасте 25–55 лет вч-СРБ коррелировал с ИМТ ($r=0,44$, $p<0,01$) [22].

В контексте сердечно-сосудистого риска предпочтительным является не только выявление у пациента ожирения по ИМТ, но и висцерального ожирения. В настоящем исследовании встречаемость последнего среди лиц молодого и среднего возраста была высокой (43,6%). Кроме того, у обследованных людей с абдоминальным ожирением медианный уровень вч-СРБ был выше, чем у лиц без ожирения. Это также согласуется с результатами других исследований, где подчеркивается наличие прямой взаимосвязи между ОТ и уровнем вч-СРБ [23, 24]. Вместе с тем следует отметить, что в ряде работ вч-СРБ был сильнее связан именно с показателями абдоминального ожирения по сравнению с ИМТ [24, 25]. Такая закономерность находит объяснение в исследованиях последних десятилетий,

где рассматриваются механистические связи между ожирением, в особенности высоко метаболически активным висцеральным ожирением, и воспалением. Ведущим движущим фактором в этом процессе служит избыточное питание, которое индуцирует метаболические и структурные изменения в жировой ткани, а также и в других системах и органах, включая печень, мышцы, поджелудочную железу и гипоталамус, ведущие к воспалительной инфильтрации жировой ткани и секреции провоспалительных цитокинов, потенцирующих системный воспалительный ответ [26]. Увеличенные в объеме адипоциты инициируют стрессовые реакции, активирующие дополнительные воспалительные сигнальные пути, а повышенные уровни свободных жирных кислот и их продуктов деградации в крови также вызывают провоспалительные каскады, усиливающие секрецию цитокинов. Высвобождение адипокинов ведет к хемотаксису моноцитов, подвергающихся дальнейшему рекрутированию по воспалительному пути. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин-6, стимулируя синтез СРБ [26]. Таким образом, измерение ОТ, определение индекса распределения жировой ткани и уровня вч-СРБ в рамках ПМО позволяет не только эффективно обнаружить системный воспалительный процесс, но и оценить степень его выраженности.

На сегодняшний день нет однозначного мнения о взаимосвязи системного воспаления и АГ с точки зрения того, что служит триггером, а что последствием [27]. В нашем исследовании установлено, что повышение вч-СРБ способно увеличивать риск развития АГ. Следовательно, можно предположить, что в основе повышения уровня АД лежит хроническое вялотекущее воспаление. Такие результаты согласуются с данными крупных проспективных исследований. Так, в 2003 году Sesso H. D. et al. при наблюдении за 20525 медицинскими работниками женского пола в возрасте >45 лет на протяжении 7,8 года обнаружили, что исходный уровень вч-СРБ был связан с повышенным риском развития АГ (линейный тренд $p<0,001$) [28]. По данным исследования Sung K. C. et al., с участием 8347 практически здоровых корейцев (средний возраст 47 лет), между уровнем вч-СРБ и АД имеется прямая положительная связь ($p<0,0001$), сохраняющая свою статистическую значимость после поправки на возраст, пол, ИМТ, критерии абдоминального ожирения, липидный профиль и уровень глюкозы [29]. В ходе 11-летнего наблюдения за 379 мужчинами в Финляндии повышенный уровень вч-СРБ (≥ 3 мг/л) ассоциировался с риском развития новых случаев АГ даже после поправки на метаболический синдром [30]. По данным Андреевской Е. М., у женщин в возрасте 45–60 лет уровень вч-СРБ прямо коррелирует с уровнем систолического АД ≥ 160 мм рт. ст., причем по мере увеличения степени АГ сила связи только усиливалась (АГ II степени: $r=0,71$; $p<0,01$; АГ III степени: $r=0,96$; $p<0,001$) [31].

В настоящей работе установлено, что между повышением вч-СРБ ≥ 2 мг/л и частыми респираторными заболеваниями в анамнезе существует взаимосвязь. Отмечались различия в частоте встречаемости ОРВИ у лиц мужского и женского пола, смещая равновесие в сторону последних. Кроме того, в большинстве случаев пациенты с частыми

ОРВИ в анамнезе имели ожирение. С одной стороны, можно предполагать, что вследствие снижения экскурсии грудной клетки и отложения жира в области диафрагмы происходят изменения механики внешнего дыхания, делая респираторную систему более уязвимой к вирусным инфекциям, а с другой стороны, при ожирении увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза- α , интерлейкин-6), вч-СРБ, растет уровень лептина, влияющий на пролиферацию Т-лимфоцитов, миграцию моноцитов и макрофагов [32]. Также имеются данные, указывающие на взаимосвязь между эффектами лептина как иммуномодулятора при ожирении и механизмами развития неатопической бронхиальной астмы [32]. Таким образом, можно сделать вывод, что частые ОРВИ обусловлены иммунными механизмами, возникающими при системном воспалительном ответе у пациентов с ожирением. Однако в рамках нашего исследования установить истинную причинно-следственную связь между вч-СРБ и ОРВИ не представлялось возможным.

Также существуют научные работы, демонстрирующие взаимосвязь между болезнями пародонта и ССЗ [2]. Здесь в основе лежит хронический инфекционный процесс в полости рта, который может привести к эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем уровень вч-СРБ, интерлейкина-18 и фибриногена ассоциировался и с кровоточивостью десен при стоматологических процедурах, вызывающих транзиторную бактериемию [33]. Опираясь на такие данные, мы решили оценить наличие ассоциации между повышением вч-СРБ и заболеваниями полости рта, диагностируемыми в рамках ПМО. В результате статистически значимой связи между данными факторами обнаружено не было. Мы считаем, что отрицательный результат опосредован недостаточной мощностью выборки пациентов с болезнями пародонта, ввиду чего данный аспект требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

- Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation*. 2001;103(8):1064–1070. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1064.
- Решетников О. В., Курилович С. А., Никитин Ю. П. Инфекции, воспаление и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2019;15(2):78–88. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Nikitin Yu. P. Infections, inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019;15(2):78–88. (In Russian). <https://doi.org/10.15372/ATER20190211>.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7–122. *Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
- Трошин В. В., Федотов В. Д. Возможность исследования жесткости сосудистой стенки при периодических медицинских осмотрах для выявления групп риска по сердечно-сосудистой патологии. Здоровье населения и среда обитания. 2017;6(291):22–24. Troshin V. V., Fedotov V. D. Ability to study the stiffness of the vascular wall with periodic medical examinations to identify risk groups on cardiovascular pathology. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2017;6(291):22–24. (In Russian).
- Чистик Т. Омоложение инфарктов миокарда и инсультов: современные методы профилактики. *Артериальная гипертензия*. 2016;4(48):57–62. Chistik T. Rejuvenation of myocardial infarction and strokes: Modern methods of prevention. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;4(48):57–62. (In Russian). <https://doi.org/10.22141/2224-1485.4.48.2016.76997>.
- Дордина С. Г., Евлашко Ю. П., Марсагшвили М. А., Машинский А. А. Периодические медицинские осмотры как эффективный этап всеобщей диспансеризации населения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;(8):55–59. Dordina S. G., Evlashko Yu. P., Marsagishvili M. A., Mashinskiy A. A. Periodic medical examinations as an effective stage of total prophylactic medical examination of population. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(8):55–59. (In Russian).

- Трошин В. В., Умнягина И. А., Владыко Н. В. Особенности использования результатов периодических медицинских осмотров при планировании профилактических мероприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;9(59):773–774. Troshin V. V., Umnyagina I. A., Vladyko N. V. Features of using the results of periodic medical examinations when planning preventive measures. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019;9(59):773–774. (In Russian).
- Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2399–2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040967>.
- Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I, Hehn P, Wolf D, Willecke F, Sheng X, Clemens A, Zehender M, von Zur Mühlen C, Bode C, Zirk A, Stachon P. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):315–323. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01511-0>.
- Fabbri G, Maggioni AP. Cardiovascular risk reduction: what do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv Ther*. 2009;26(5):469–487. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0025-6>.
- Метельская В. А., Гомыранова Н. В., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий. *Атеросклероз*. 2020;16(1):14–21. Metelskaya V. A., Gomyranova N. V., Yarovaya E. B., Drapkina O. M. A new complex marker for elevated arterial stiffness estimation. *Atherosclerosis*. 2020;16(1):14–21. (In Russian). <https://doi.org/10.15372/ATER20200103>.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Burckhardt AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- Магрук М. А., Мосикян А. А., Бабенко А. Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):148–152. Magruk M. A., Mosikyan A. A., Babenko A. Yu. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising areas. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):148–152. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-148-152>.
- Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):123–134. Metelskaya V. A., Gumanova N. G. Valid cardiac biomarkers. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):123–134. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2573>.
- Насонов Е. Л., Попкова Т. В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4–12. Nasonov E. L., Popkova T. V. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):4–12. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/terarkh20189054-12>.
- Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Быкова И. С., Кашталал В. В., Эрлих А. Д. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):250–257. Barbarash O. L., Seedykh D. Y., Bykova I. S., Kashatalal V. V., Erlich A. D. Risk Factors, Clinical Features of the Course of Myocardial Infarction and Treatment of Young Patients Based on Two Hospital Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):250–257. (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-01>.
- Dohi Y, Takase H, Sato K, Ueda R. Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115(1):63–66. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.006.
- Kim SW, Jang EC, Kwon SC, Han W, Kang MS, Nam YH, Lee YJ. Night shift work and inflammatory markers in male workers aged 20–39 in a display manufacturing company. *Ann Occup Environ Med*. 2016;28:48. doi: 10.1186/s40557-016-0135-y.
- Kwak HS, Park HO, Kim YO, Son JS, Kim CW, Lee JH, Shin YH, Park SH, Chung EY, Chae CH. The effect of shift work on high sensitivity C-reactive protein level among female workers. *Ann Occup Environ Med*. 2019;28(31):e5. doi: 10.35371/aocem.2019.31.e5.
- Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):464–469. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.051.
- Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, Frohlich JJ. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism*. 2003;52(12):1542–1546. doi: 10.1016/j.metabol.2003.07.005.
- Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, Chao JC. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2018 Nov 19;17(1):106. doi: 10.1186/s12937-018-0417-z.

24. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010 Jul 1;106(1):56–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.017.
25. Lapice E, Maione S, Patti L, Cipriano P, Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1734–1736. doi: 10.2337/dc09-0176.
26. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(6):399–409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55.
27. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635–647. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.013.
28. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003;290(22):2945–2951. doi: 10.1001/jama.290.22.2945.
29. Кобалава Ж. Д., Моисеев В. С. Новое в последних международных рекомендациях по артериальной гипертонии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;13(3):10.
Kobalava Zh. D., Moiseev V. S. Novoe v poslednih mezhdunarodnykh rekomendatsiyah po arterial'noj gipertonii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2004;13(3):10. (In Russian).
30. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004;47(8):1403–1410. doi: 10.1007/s00125-004-1472-x.
31. Андреевская Е. М., Минушкина Л. О. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в перименопаузе: значение определения высокочувствительного С-реактивного белка. *Российский медицинский журнал.* 2014;20(1):22–26.
Andreevskaya E. M., Minushkina L. O. Ocenka riska serdechnososudistykh oslozhenij u zhenshchin v perimenopauze: znachenie opredeleniya vysokochuvstvitel'nogo S-reaktivnogo belka. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2014;20(1):22–26. (In Russian).
32. Панова Е. И., Мартышина О. В., Данилов В. А. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования. *Современные технологии в медицине.* 2013;5(2):108–115.
Panova E. I., Martyshina O. V., Danilov V. A. Assotsirovannaya s ozhireniem patologiya: chastota, harakter i nekotorye mekhanizmy formirovaniya. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2013;5(2):108–115. (In Russian).
33. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN, Ashfaq M. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *J Clin Periodontol.* 2014;41(11):1048–1054. doi: 10.1111/jcpe.12284.

Статья поступила / Received 09.08.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.08.2021
Принята в печать / Accepted 23.08.2021

Сведения об авторах

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

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

Кочетков Алексей Иванович, к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии. E-mail: ak_info@list.ru.
ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

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

Автор для переписки: Кочетков Алексей Иванович. E-mail: ak_info@list.ru

About authors

Polyakova Olga Aleksandrovna, therapist, postgraduate at the department of therapy and polymorbid pathology. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com.
ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Kirichenko Andrey Apollonovich, doctor of medical sciences, full professor, professor at the department of therapy and polymorbid pathology. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0001-8364-7472

Kochetkov Aleksey Ivanovich, candidate of medical sciences, associate professor at the department of therapy and polymorbid pathology. E-mail: ak_info@list.ru.
ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

Russian Medical Academy of Continuous Professional, Moscow, Russia

Corresponding author: Kochetkov Aleksey Ivanovich. E-mail: ak_info@list.ru

Для цитирования: Полякова О. А., Кириченко А. А., Кочетков А. И. Анализ взаимосвязи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста. *Медицинский алфавит.* 2021; (23): 58–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-58-65>

For citation: Polyakova O. A., Kirichenko A. A., Kochetkov A. I. Analysis of the relationship between the level of high-sensitive C-reactive protein and the risk factors of cardiovascular diseases in young and middle-aged persons. *Medical alphabet.* 2021; (23): 58–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-58-65>



2021

Образовательные школы РНМОТ для терапевтов

10 сентября, Сочи

24 сентября, Ставрополь

8 октября, Белгород

29 октября, Казань

12 ноября, Псков

26 ноября, Воронеж

3 декабря, Оренбург

10 декабря, Владимир

18 Реклама

Зарегистрироваться на сайте **rnmot.ru**

Физическая реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда

А. Н. Гращенко^{1, 2}, С. Н. Пузин^{2, 3, 4}, О. Т. Богова³, Е. Е. Ачкасов², Л. В. Чепкасова¹, Л. В. Иванова¹

¹ФКУЗ МСЧ МВД «Центр восстановительной медицины и реабилитации „Березовая роща“», Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Задачами физической реабилитации являются восстановление деятельности сердечно-сосудистой системы, профилактика повторного инфаркта миокарда и других осложнений, адаптация организма пациента с перенесшим инфарктом миокарда к привычным ежедневным нагрузкам. В нашем исследовании мы проводили медицинскую реабилитацию (МР) пациентам с перенесшим ИМ методами лечебной физической нагрузки посредством терренкура, скандинавской ходьбы, механотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинская реабилитация, кардиореабилитация, скандинавская ходьба, терренкур, механотерапия David back concept, инфаркт миокарда, пациенты, заболевания сердечно-сосудистой системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Physical rehabilitation by various methods in patients with myocardial infarction

A. N. Grashchenkova^{1, 2}, S. N. Puzin^{2, 3, 4}, O. T. Bogova³, E. E. Achkasov², L. V. Chepkasova¹, L. V. Ivanova¹

¹Ministry of Home Affairs Birch Grove health resort, Moscow

²Sechenovskiy University of Minzdrav of Russia, Moscow

³Russian medical Academy of continuing professional education of Minzdrav of Russia, Moscow

⁴Federal state budgetary scientific institution «Federal scientific and clinical center for resuscitation and rehabilitation», Moscow region, Russia

SUMMARY

The objectives of physical rehabilitation are restoration of the activity of the cardiovascular system, prevention of recurrent myocardial infarction and other complications, adaptation of the patient's body, with a previous myocardial infarction, to the usual daily stress. In our study, we carried out medical rehabilitation (MR) to patients with myocardial infarction using the methods of therapeutic physical activity through terrenkur, scandinavian walking, mechanotherapy.

KEY WORDS: medical rehabilitation, cardiac rehabilitation, Scandinavian walking, terrenkur, mechanotherapy David back concept, myocardial infarction, patients, diseases of the cardiovascular system.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: the study had no sponsorship.

Физическая реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), – одна из самых важных составляющих медицинской реабилитации [1–3]. Определенные ограничения позволяют уменьшить нагрузку на миокард, снизить его потребности в кислороде и создать условия для скорейшего заживления, однако необоснованное затягивание строгого постельного режима может увеличить риск тромбэмболических осложнений, способствует развитию застойной пневмонии, нарушает работу пищеварительной системы и приводит к слабости мышц [4–8]. Все это влияет на сроки реабилитации и снижает качество жизни [9, 10].

В зависимости от динамики показателей работы сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента переводят с одной степени активности на другую. Оценивают уровень артериального давления, данные электрокардиограммы, наличие аритмии, а также индивидуальную переносимость нагрузок [11–14].

В нашем исследовании мы проводили медицинскую реабилитацию (МР) пациентам, перенесшим ИМ, методами лечебной физической нагрузки посредством терренкура, скандинавской ходьбы, механотерапии.

Терренкур представляет собой прогулку по размеченному маршруту, название этому методу реабилитации дал немецкий доктор Max Joseph Oertel в 1885 году. Метод быстро получил распространение в Европе. В настоящее время термин «терренкур» чаще употребляют для обозначения специально проложенных маршрутов, предназначенных для лечебной ходьбы [6, 8].

Скандинавская ходьба – это прогулка пациента на свежем воздухе с парой модифицированных лыжных палок. Встречаются также названия «северная ходьба» и «финская ходьба». При такой ходьбе человек опирается на четыре точки, задействуются руки и спина (отличие от терренкура) [10, 11, 13].

Механотерапия – это силовая тренировка на тренажере. В нашем исследовании мы использовали программу комплекса David Back Concept – это комплект из тренажеров для работы над мышцами спины, гармонизации мышечного профиля позвоночника и улучшения динамического моторно-двигательного аппарата пациентов. Лечебно-диагностический комплекс предназначен для диагностики,

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследуемые группы

Показатели	Группа I, n=42	Группа II, n=37	Группа III, n=36	p
Возраст	69 [61–75]	70 [65–76]	67 [63–71]	0,210
Пол	34/8	34/3	31/5	0,380
Рост	173 [170–176]	174 [170–178]	171 [170–176]	0,267
Вес	89 [85–95]	90 [85–95]	87 [85–91]	0,383
ИМТ	29,0 [28,0–31,3]	29,0 [27,0–30,0]	29,6 [27,9–31,0]	0,080
ЧСС	68 [62–70]	68 [64–74]	65 [58–68]	0,064
АД сист.	130 [120–135]	130 [120–135]	120 [115–130]	0,052
АД диаст.	80 [80–90]	80 [75–80]	80 [75–80]	0,103

Примечание. Статистический анализ проведен по критерию Краскела – Уоллиса.

лечения и профилактики патологий опорно-двигательной системы, а также для реабилитации пациентов после хирургических вмешательств и травм позвоночника [15–17].

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 115 пациентов. В I группу входило 42 пациента, которым проводили МР методом терренкура, из них было 34 мужчины (81%) и 8 женщин (19%); во II группу входило 37 пациентов, которым проводили МР методом скандинавской ходьбы, из них было 33 мужчины (89%) и 4 женщины (11%), в III группу входило 36 пациентов, которым проводили МР (силовую) методом механотерапии с помощью программы комплекса David Back Concept, из них было 32 мужчины (89%) и 4 женщины (11%).

Пациентам всех групп (I, II, III) были выполнены:

- ЭКГ (ритм сердца, ЧСС) в начале и в конце программы МР (4 мес.);
- 24-часовое 3-канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру в начале и в конце программы МР (4 мес.);
- ЭхоКГ – критерии геометрии миокарда (КДР, см; КСР, см; ТМЖП, см; ТЗС ЛЖ, см; КДО, мл; КСО, мл; КСОИ, мл/м²; КДОИ, мл/м²; ФВ ЛЖ; ММ ЛЖ, г; ИММ ЛЖ, г/м²);
- прогресс интенсивности упражнений контролировали с помощью ЧСС, САД и ДАД, регистрации ЭКГ.

Пациенты I группы выполняли медицинскую стандартную программу в виде терренкура в отделении ЦВМиР и удаленным доступом. Ходьба – терренкур с умеренной интенсивностью ежедневно в течение МР. Продолжительность каждой ходьбы составляла 40–50 минут (5–7 км \cong 40–50 минут) – рекомендуемая длина шага \cong 40–50 см, темп ходьбы средний \cong 90–120 шагов в минуту, скорость 4,5–6 км/ч (n=42).

Пациенты II группы ежедневно выполняли программу МР в виде скандинавской ходьбы в отделении ЦВМиР. Продолжительность этого метода (5–7 км \cong 50–70 минут) – рекомендуемая длина шага \cong 35–45 см, темп ходьбы в начале реабилитации медленный средний \cong 70–90 шагов в минуту, скорость 3–4 км/ч, далее \cong 90–120 шагов в минуту, скорость 4,5–6 км/ч.

Пациенты III группы выполняли программу МР 3 раза в неделю в виде механотерапии – ДВС в отделении ЦВМиР. Продолжительность этого метода \cong 40–50 минут.

Результаты исследования

Статистический анализ был выполнен при помощи критерия Краскела – Уоллиса, Т-критерия Вилкоксона. Значение p считали значимым следующим: p>0,05 – незначительные изменения; p<0,05 – значимые изменения; p<0,001 – высокозначимые изменения. Включенные в исследование пациенты с перенесенным ранее ИМ были сравнимы (табл. 1): по возрасту – в I группе 69,1 \pm 8,9 лет, во II группе – 70,6 \pm 7,1 лет, в III группе 67,2 \pm 5,8 лет (p=0,210); по индексу массы тела (ИМТ) – в I группе был 29,6 \pm 1,6 кг/м²; во II группе – 28,5 \pm 1,5 кг/м²; в III группе – 29,4 \pm 1,5 кг/м² (p=0,080). Достоверных отличий по ИМТ между группами нет (p=0,222); полу – мужчины/женщины: в I группе 34/8, во II группе 34/3, в III группе 31/5 (p=0,789).

Пациенты в нашем исследовании были распределены по возрастной классификации ВОЗ следующим образом: средний возраст от 51 до 59 лет – 13 пациентов (11,3%), пожилой возраст от 60 до 74 лет – 78 пациентов (67,8%), старческий возраст от 75 до 87 лет – 24 пациента (20,9%). Таким образом, пациентов с перенесенным ранее ИМ пожилого возраста было достоверно больше, чем пациентов среднего и старческого возраста (p<0,001).

Следует отметить, что в III группе пациентов, выполняющих программу МР в виде механотерапии, было достоверно меньше пациентов старческого возраста (p=0,09, значимости нет) (табл. 1).

МР методом терренкура

При исследовании эффективности МР методом терренкура у пациентов, перенесших ранее ИМ, уровень показателя ЧСС от среднего значения, нами выявлено, что они не превысили максимальные допустимые значения (p<0,001) (табл. 2).

Показатель САД/ДАД имеет небольшое превышение максимальных показателей для данной категории пациентов (p<0,001) (табл. 2).

Таблица 2

Гемодинамическая эффективность медицинской реабилитации методом терренкура

Показатели	До	После	p
ЧСС	68 [62–70]	84 [75–95]	<0,001
АД сист.	130 [120–135]	150 [140–160]	<0,001
АД диаст.	80 [80–90]	95 [90–100]	<0,001

Примечание. Статистический анализ проведен по Т-критерию Вилкоксона.

Таблица 3
Показатели времени восстановления гемодинамического эффекта методом терренкура

Показатели	После нагрузки
Время восстановления ЧСС, мин.	2,5±1,3
Время восстановления АД, мин.	2,5±0,71

Таблица 4
Динамика ЭхоКГ-показателей за время медицинской реабилитации посредством терренкура

Показатели	До	После	р
КДР	4,9 [4,9–5,0]	5,0 [4,9–5,0]	0,683
КСР	3,5 [3,3–3,5]	4,8 [4,5–5,0]	<0,001
КДО	92 [90–95]	95 [94–96]	<0,001
КСО	40 [39–46]	46 [45–47]	<0,001
ФВ	58 [56–62]	59 [58–64]	0,003

Примечание. Статистический анализ проведен по Т-критерию Вилкоксона.

Таблица 5
Гемодинамическая эффективность медицинской реабилитации методом скандинавской ходьбы

Показатели	До	После	р
ЧСС	68 [64–74]	85 [75–95]	<0,001
АД сист.	130 [120–135]	150 [140–170]	<0,001
АД диаст.	80 [75–80]	95 [90–100]	<0,001

Примечание. Статистический анализ проведен по Т-критерию Вилкоксона.

Таблица 6
Показатели времени восстановления гемодинамического эффекта методом скандинавской ходьбы

Показатели	После нагрузки
Время восстановления ЧСС, мин.	3,5±1,9
Время восстановления АД, мин.	4,5±0,71

Таблица 7
Динамика ЭхоКГ-показателей за время медицинской реабилитации посредством скандинавской ходьбы

Показатели	До	После	р
КДР	4,9 [4,8–5,0]	4,6 [4,0–5,0]	0,025
КСР	3,5 [3,3–3,5]	5,0 [4,6–5,0]	0,002
КДО	95 [91–103]	95 [93–103]	0,005
КСО	40 [38–43]	45 [44–54]	<0,001
ФВ	57 [49–60]	56 [50–60]	0,029

Примечание. Статистический анализ проведен по Т-критерию Вилкоксона.

Время восстановления пациентов после терренкура ЧСС (2,5±1,3 мин.) и АД (2,5±0,71 мин.) (табл. 3).

Динамика ЭхоКГ в группе пациентов (МР посредством терренкура): конечно-диастолический размер (КДР) остался неизменным (р=0,683), конечно-систолический размер (КСР) превышает нормальные показатели (р<0,001), что говорит о гипертрофии ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) увеличился (р<0,001), но остался в пределах нормы, конечно-систолический объем (КСО) увеличился, но остался в пределах нормы (р<0,001), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) увеличилась и осталась в пределах нормы по среднему показателю (р=0,003) (табл. 4).

Комплексный анализ эффективности МР пациентов с перенесенным ИМ методом «Терренкур» показал, что данная

методика физических тренировок полностью мобилизует резервные возможности ССС организма пациента и этим самым увеличивает у них толерантность к физическим нагрузкам (табл. 4). Таким образом, в современных условиях терренкур является самым востребованным методом медицинской реабилитации, который не требует значительных экономических затрат, также при правильном подходе происходит профилактика хронических заболеваний, оздоровление и поддержание физической формы.

МР методом СХ

При исследовании эффективности МР методом скандинавской ходьбы (СХ) у пациентов, перенесших ранее ИМ, уровень показателя ЧСС от среднего значения, нами выявлено, что они не превысили максимальные допустимые значения (р<0,001) (табл. 5).

Показатель САД/ДАД имеет небольшое превышение максимальных показателей для данной категории пациентов (р<0,001), и по сравнению с группой Т в группе СХ максимальный САД больше на 5,9% (табл. 5).

Время восстановления после скандинавской ходьбы ЧСС (3,5±1,9 мин.) и АД (4,5±0,71 мин.) (табл. 6).

Динамика ЭхоКГ в группе пациентов, использовавших метод МР посредством СХ, КДР осталось неизменной (р=0,025), КСР превышает нормальные показатели (р=0,002), что превышает метод терренкура на 4%, КДО осталось неизменным (р=0,005), КСО увеличилось, но осталось в пределах нормы (р<0,001), ФВ ЛЖ в пределах нормы по среднему показателю (р=0,029) (табл. 7).

МР методом механотерапии David Back Concept

Ежедневная эффективность медицинской реабилитации у пациентов с перенесенным ранее ИМ методом механотерапии гемодинамики – среднее значение ЧСС не превысило максимальные допустимые значения выше исходного значения на 16,7% (р<0,001) (табл. 8).

У пациентов, получающих МР методом механотерапии, показатели САД/ДАД имеют небольшое превышение максимальных показателей – САД на 10,4% и ДАД на 11,1% (р<0,001) по сравнению с пациентами, проходящими МР терренкуром и скандинавской ходьбой, у которых САД/ДАД не превышали максимальных цифр (табл. 8).

Время восстановления после силовой нагрузки ЧСС (3,0±1,58 мин.) и АД (3,5±0,71 мин.) (табл. 9).

Оценка ЭхоКГ в группе пациентов, использовавших метод МР посредством механотерапии программой комплекса David Back Concept: КДР достоверно увеличился на 2% от начала реабилитации (р=0,533), достоверно увеличился КСР от начала занятий на 23,9% (р=0,001), достоверно увеличился КДО от начала занятий на 3,1% (р=0,009), достоверно увеличился КСО на 11,1% от начала занятий (р<0,001), при этом ФВ до и после проведения МР в пределах нормы и осталась неизменной (р<0,001, достоверно не изменена). Можно предположить, что недостаточность кровообращения (далее – НК) не усилилась в данной группе медицинской реабилитации, так как прогрессирование тяжести НК коррелирует со степенью увеличения размеров ЛЖ и уменьшения ФВ у пациентов с перенесенным ИМ (табл. 10).

Заключение

Терренкур отличается от скандинавской ходьбы более высокой скоростью передвижения, при этом уровень показателя ЧСС от среднего значения не превышал максимальные допустимые значения ($p < 0,001$), показатель САД/ДАД имеет небольшое превышение максимальных показателей для данной категории пациентов ($p < 0,001$), ЭхоКГ-показатели остались в пределах нормы.

Воздействие скандинавской ходьбы на организм пациента с перенесенным ИМ позволяет создать пороговую величину нагрузки посредством используемых палок при ходьбе, что, по-видимому, ограничивает естественную скорость пациента. При этом показатель САД/ДАД имеет небольшое превышение максимальных показателей для данной категории пациентов ($p < 0,001$) и по сравнению с группой терренкура. В группе скандинавской ходьбы максимальный САД больше на 5,9%.

Метод механотерапии, характеризующийся ограничением и плавностью движения в определенном угле наклона в положении сидя, вырабатывает у пациента с перенесенным ранее инфарктом миокарда гибкость и силу и не вызывает существенных изменений только в ЧСС, САД и ДАД в течение всей реабилитации. Данный метод не может быть рекомендован для всех групп пациентов, так как идет интенсивный прирост ЭхоКГ-показателей, характеризующих ремоделирование миокарда (увеличиваются размеры ЛЖ). На медицинскую реабилитацию посредством механотерапии следует направлять пациентов после перенесенного субэндокардиального ИМ без осложнений и пациентов с ишемической болезнью сердца без хронической сердечной недостаточности.

Достоинство этого метода можно отнести к индивидуальной программе МР каждого пациента, так как есть возможность регулировать формирование мышечного корсета, сводя риск возникновения растяжений к минимуму, отслеживая эффективность, протоколируя результаты МР после каждого занятия. Текущие гемодинамические реакции, такие как ЧСС и САД/ДАД, зависят от типа нагрузки, интенсивности нагрузки и количества повторений.

Таким образом, физическая реабилитация пациентов с перенесенным ИМ – это целая программа по восстановлению здоровья и основана она на общеизвестных принципах и требует комплексного персонализированного подхода.

Список литературы / References

1. Балабуев С.Р., Стандарты диагностики и лечения в кардиологии // Справочник врача общей практики. – 2017. – № 2. – 235 с.
Balabuev S.R., Standarty diagnostiki i lecheniya v kardiologii // Spravochnik vracha obshchej praktiki. – 2017. – № 2. – 235 s.
2. Орлова Н.В., Чукаева И.И., Решетников И.С. и др. Организационно-правовые аспекты деятельности Центров здоровья // Медицинское право. – 2011. – № 1. – С. 38–43.
Orlova N.V., Chukaeva I.I., Reshetnikov I.S. i dr. Organizacionno-pravovyye aspekty deyatel'nosti Centrov zdorov'ya // Medicinskoe pravo. – 2011. – № 1. – С. 38–43.
3. Сторожак Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [2-е изд., перераб. и доп.] – 636 с.
Storozhakov G.I., Chukaeva I.I., Aleksandrov A.A. Poliklinicheskaya terapiya. – M.: GEOTAR-Media, 2011. [2-e izd., pererab. i dop.] – 636 s.
4. Попова Е.П., Богова О.Т., Чандири С.А., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Эффект амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста с разными формами фибрилляции предсердий // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 1011–1016. (Scopus).

Таблица 9

Показатели времени восстановления гемодинамического эффекта посредством механотерапии David Back Conserf

Показатели	После нагрузки
Время восстановления ЧСС, мин.	3,0±1,58
Время восстановления АД, мин.	3,5±0,71

Таблица 10

Динамика ЭхоКГ-показателей за время медицинской реабилитации посредством механотерапии David Back Conserf

Показатели	До	После	p
КДР	4,8 [4,8–5,0]	4,9 [4,6–5,0]	0,533
КСР	3,5 [3,3–3,6]*	4,6 [4,0–5,0]	0,001
КДО	92 [87–98]*	95 [94–96]	0,009
КСО	40 [39–43]*	45 [43–47]	<0,001
ФВ	58 [50–61]	58 [54–62]	<0,001*

Примечание. Статистический анализ проведен по Т-критерию Вилкоксона. ФВ в этом методе МР значительно увеличивалась. * – достоверное различие между группами.

- Popova E.P., Bogova O.T., Chandirli S.A., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P. Effekt amiodarona na variabel'nost' serdechnogo ritma u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s raznymi formami fibrillyacii predserdij. // Uspekhi gerontologii. – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 1011–1016. (Scopus).
5. Попова Е.П., Богова О.Т., Чандири С.А., Шиэб А.А., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталола и бисопролола // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 135–143.
Popova E.P., Bogova O.T., Chandirli S.A., Shieb A.A., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P. Spektral'nyj analiz variabel'nosti serdechnogo ritma u pacientov s fibrillyaciej predserdij na fone primeneniya sotaloла i bisoprolola // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 135–143.
 6. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
Chukaeva I.I., Klepikova M.V., Orlova N.V. i dr. Vyrazhennost' markerov vospaleniya u zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem na fone narushenij lipidnogo obmena // Sistemnyye gipertenzii. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 48–51.
Chukaeva I.I., Klepikova M.V., Orlova N.V. i dr. Vyrazhennost' markerov vospaleniya u zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem na fone narushenij lipidnogo obmena // Sistemnyye gipertenzii. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 48–51.
 7. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В. и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушения липидного обмена // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 48–51.
Chukaeva I.I., Klepikova M.V., Orlova N.V. i dr. Vyrazhennost' markerov vospaleniya u zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem na fone narushenij lipidnogo obmena // Sistemnyye gipertenzii. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 48–51.
 8. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. КардиоСоматика 2014: приложение 1: 24–7.
Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. Acute myocardial infarction with ST-elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention: Russian clinical guidelines. Kardiosomatika 2014: suppl 1: 24–7. In Russian
 9. Нагибина Ю.В., Ибатов А.Д. Медико-социальные характеристики и качество жизни больных ишемической болезнью сердца // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – № 2. – 136 с.
Nagibina Yu.V., Ibatov A.D. Mediko-social'nye harakteristiki i kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy boleznju serdca // Problemy social'noj gigyeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. – 2017. – № 2. – 136 s.
 10. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях // Медицинский алфавит. – 2020. № 2. – С. 52–53.
Puzin S.N., Grashchenkova A.N., Bogova O.T. Reabilitaciya pacientov perenesshih infarkt miokarda v ambulatornyh usloviyah // Medicinskij alfavit. – 2020. № 2. – С. 52–53.
 11. Евсеев С.П. Теория и организация адаптивной физической культуры. – М.: Советский спорт, 2015. 296 с.
Evseev S.P. Teoriya i organizaciya adaptivnoj fizicheskoj kul'tury. – M.: Sovetskij sport, 2015. 296 s.
 12. Пузин С.Н., Богова О.Т., Чепкасова Л.Б., Гращенко А.Н. Организационные методы и новые технологии медицинской реабилитации сотрудников органов внутренних дел (в центре восстановительной медицины и реабилитации «Березовая роща» медико-санитарной части МВД России по г. Москве) // Медицинский вестник МВД. – 2018. № 5 (96). – С. 61–63.
Puzin S.N., Bogova O.T., Chepkasova L.B., Grashchenkova A.N. Organizacionnyye metody i novyye tekhnologii medicinskoj reabilitacii sotrudnikov organov vnutrennih del (v centre vosstanovitel'noj mediciny i reabilitacii «Berezovaya roshcha» mediko-sanitarnoj chasti MVD Rossii po g. Moskve) // Medicinskij vestnik MVD. – 2018. № 5 (96). – С. 61–63.
 13. Chandirli S.A., Puzin S.N., Bogova O.T., Potapov V.N. «Features of the Formation of Disability due to Coronary Heart Disease in People of Retirement Age in the Russian Federation in Period 2006–2017» // Advances in Gerontology. July 2019, Volume 9, Issue 3, Pages 355–360.
Chandirli S.A., Puzin S.N., Bogova O.T., Potapov V.N. «Features of the Formation of Disability due to Coronary Heart Disease in People of Retirement Age in the Russian Federation in Period 2006–2017» // Advances in Gerontology. July 2019, Volume 9, Issue 3, Pages 355–360.
 14. Puzin S.N., Grashchenkova A.N., Bogova O.T., Achkasov E.E. «Rehabilitation of patients after myocardial infarction at the third stage of recovery» // Ж. Scopus, Web of Science Annals of Anatomy Volume 230S. 2020 Abstract number 27. – P. 18.

15. Пузин С. Н., Ачкасов Е. Е., Гращенко А. Н., Караева А. Ф., Богова О. Т., Потапов В. Н. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях с использованием комплекса David Back Concept // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2018. – № 4. – С. 7–16.
Puzin S. N., Achkasov E. E., Grashchenkova A. N., Karaeva A. F., Bogova O. T., Potapov V. N. Reabilitaciya pacientov, perenesshih infarkt miokarda, v ambulatornykh usloviyakh s ispol'zovaniem kompleksa David Back Concept // Vestnik Vserossijskogo obshchestva specialistov po mediko-social'noj ekspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii. – 2018. – № 4. – S. 7–16.
16. Чандирли С. А., Пузин С. Н., Богова О. Т., Потапов В. Н. Особенности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации в период 2006–2017 гг. // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 1–2. – С. 250–255.

Chandirli S. A., Puzin S. N., Bogova O. T., Potapov V. N. Osobennosti formirovaniya invalidnosti vsledstvie ishemicheskoy bolezni serdca u lic pensionnogo vozrasta v Rossijskoj Federacii v period 2006–2017 gg. // Uspekhi gerontologii. – 2019. – T. 32, № 1–2. – S. 250–255.

17. Khorshid H., Abdeltawab A., Menshaw M. et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: a comparison between the standard and home-based cardiac rehabilitation programs. J Cardiol Curr Res. 2019;12(1):12–19. DOI: 10.15406/jccr.2019.12.00422

Статья поступила / Received 20.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 15.06.2021
Принята в печать / Accepted 30.06.2021

Сведения об авторах

Гращенко Анастасия Николаевна, врач ЛФК-ФКУЗ¹, аспирант 4 года обучения кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации²
Пузин Сергей Никифорович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы³, проф. кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации², зам. директора по науке ФНКЦ РР, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ
Богова Ольга Таймуразовна, д.м.н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы³
Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации²
Чепкасова Лилия Борисовна, зам. начальника по медицинской части, врач-терапевт высшей категории¹
Иванова Людмила Вячеславовна, к.ю.н., полковник внутренней службы, начальник¹

¹ФКУЗ МСЧ МВД «Центр восстановительной медицины и реабилитации „Березовая роща“», Москва

²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область, Россия

Автор для переписки: Гращенко Анастасия Николаевна.
E-mail: cras_nastay.ru@mail.ru

Для цитирования: Гращенко А. Н., Пузин С. Н., Богова О. Т., Ачкасов Е. Е., Чепкасова Л. В., Иванова Л. В. Физическая реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Медицинский алфавит. 2021; (23): 66–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-66-70>

About authors

Grashchenkova Anastasia N., doctor of exercise therapy¹, 4-year postgraduate student of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation²
Puzin Sergei N., Academician of the RASci, DM Sci, professor, head of the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise³, prof. Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation², deputy. director for Science⁴, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation
Bogova Olga T., DM Sci, professor, Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise³
Achkasov Evgeniy E., DM Sci, prof., head of Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation²
Chepkasova Lilia B., deputy. head of the medical department, therapist of the highest category¹
Ivanova Lyudmila V., Ph D., colonel of Internal Service, head¹

¹Ministry of Home Affairs Birch Grove health resort, Moscow

²Sechenovskiy University of Minzdrav of Russia, Moscow

³Russian medical Academy of continuing professional education of Minzdrav of Russia, Moscow

⁴Federal state budgetary scientific institution «Federal scientific and clinical center for resuscitation and rehabilitation», Moscow region, Russia

Corresponding author: Grashchenkova Anastasia N. E-mail: cras_nastay.ru@mail.ru

For citation: Grashchenkova A. N., Puzin S. N., Bogova O. T., Achkasov E. E., Chepkasova L. V., Ivanova L. V. Physical rehabilitation by various methods in patients with myocardial infarction. Medical alphabet. 2021; (23): 66–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-66-70>



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



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: 000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14А1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



Валидация комплекса суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» для измерения АД в медицинских учреждениях в общей популяции (согласно Универсальному стандарту AAMI/ESH/ISO UNIVERSAL)

Ю. Н. Федулаев¹, Н. В. Орлова¹, Т. В. Пинчук¹, О. Н. Андреева¹, В. Ю. Пивоваров¹, И. В. Макарова¹, А. М. Николаева¹, И. Г. Морено²

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: определить точность измерений АД осциллометрическим и аускультативным методами комплексом суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» с учетом критериев, перечисленных в Универсальном стандарте AAMI/ESH/ISO (ISO 81060-2:2018) для детского и взрослого населения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов (средний возраст – 33,8 ± 26,7 лет) кардиологического профиля ГКБ № 13 ДЗМ, ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, а также медицинский персонал, из них 85 были включены в анализ. Для каждого участника были получены по 3 пары валидных измерений (референсное-тестовое, всего 255 пар измерений). Референсные измерения осуществлялись двумя экспертами, независимо друг от друга, с использованием аускультативного метода. Тестовые измерения считывались с комплекса третьим экспертом.

Результаты. Согласно критерию валидации 1, среднее ± СКО различий между тестовыми и референсными измерениями составило 0,1 ± 6,0 / 1,7 ± 5,8 мм рт. ст. для САД/ДАД при использовании осциллометрического метода и 0,0 ± 6,5 / 1,3 ± 6,6 мм рт. ст. для САД/ДАД при использовании аускультативного метода. Согласно критерию валидации 2, стандартное отклонение усредненной разницы между значениями АД одного и того же пациента по результатам тестовых и референсных измерений не превышало 6,95/6,73 по осциллометрическому методу для САД/ДАД и 6,95/6,82 мм рт. ст. по аускультативному методу для САД/ДАД.

Заключение. Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» по точности измерений соответствует требованиям Универсального стандарта AAMI/ESH/ISO для приборов, предназначенных для использования среди детского и взрослого населения при оценке уровня АД осциллометрическим и аускультативным методами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальное давление, артериальная гипертензия, тоны Короткова, аускультативный, осциллометрический, СМАД.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Validation of the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure "Medicom-Combi" for blood pressure measurement in medical institutions in the general population (according to the Universal standard AAMI / ESH / ISO UNIVERSAL)

Yu. N. Fedulaev¹, N. V. Orlova¹, T. V. Pinchuk¹, O. N. Andreeva¹, V. Yu. Pivovarov¹, I. V. Makarova¹, A. M. Nikolaeva¹, I. G. Moreno^{1,2}

¹Russian National Research Medical University named after V.I. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose. To assess the accuracy of blood pressure measurement by oscillometric and auscultatory methods using the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure «Medicom-Combi» in accordance with the criteria outlined in the Universal Standard AAMI/ESH/ISO (ISO 81060-2:2018) for children and adults.

Materials and methods. The study involved 90 patients (average age – 33.8 ± 26.7 years) of the cardiological profile of the City Clinical Hospital No. 13 DZM, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, as well as medical personnel, of which 85 were included in the analysis. For each participant, 3 pairs of valid measurements were obtained (reference-test, 255 pairs of measurements in total). Reference measurements were carried out by two experts, independently of each other, using the auscultatory method. Test measurements were read from the complex by a third expert.

Results. According to validation criterion 1, the mean ± standard deviation of differences between test and reference measurements was 0.1 ± 6.0/1.7 ± 5.8 mm Hg for SBP/DBP by the oscillometric method and 0.0 ± 6.5/1.3 ± 6.6 mm Hg for SBP/DBP by the auscultatory method. According to validation criterion 2, the standard deviation of the average difference between the BP values of the same patient according to the results of test and reference measurements did not exceed 6.95/6.73 for SBP/DBP by the oscillometric method and 6.95/6.82 mm Hg for SBP/DBP by the auscultatory method.

Conclusion. The complex for daily monitoring of ECG and blood pressure «Medicom-Combi» meets the requirements of the Universal Standard AAMI/ESH/ISO in terms of measurement accuracy for devices intended for use among children and adults when assessing blood pressure by oscillometric and auscultatory methods.

KEY WORDS: arterial pressure, arterial hypertension, Korotkov sounds, auscultatory, oscillometric, ABPM.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 1
Последовательность проведения измерений АД (в соответствии со стандартом ААМІ) [4]

Измерение	Условное обозначение
Предварительное референсное измерение	R0
Предварительное тестовое измерение	T0
Референсное измерение № 1	R1
Тестовое измерение № 1	T1
Референсное измерение № 2	R2
Тестовое измерение № 2	T2
Референсное измерение № 3	R3
Тестовое измерение № 3	T3
Референсное измерение № 4	R4

Примечания: референсное измерение – значение АД, полученное при усреднении данных экспертов; тестовое измерение – значение АД, отображенное на экране тестируемого комплекса.

Таблица 2
Сведения о тестируемом комплексе

Наименование	Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» (ООО «Медиком», г. Москва, РФ)
Тип манжеты	Плечевая
Метод измерения АД	Осциллометрический, аускультативный
Размер манжеты	Детская малая (12–16 см), детская большая (16–24 см), взрослая малая (24–32 см), взрослая большая (32–42 см)

Примечание: производителем были предоставлены 2 комплекса «Медиком-комби», один из которых был выбран исследователями случайным образом для проведения испытаний. Комплекс эксплуатировался в соответствии с инструкцией производителя.

Введение

Офисное измерение артериального давления (АД) остается ключевым методом в арсенале клинициста для диагностики и оценки эффективности лечения артериальной гипертензии. К сожалению, единичные измерения АД не способны заменить длительное мониторирование в условиях, максимально приближенных к повседневному образу жизни пациента [1]. Суточное мониторирование АД (СМАД) позволяет оценить средние цифры АД в течение дневного и ночного периодов, вариабельность, циркадные изменения АД, эффективность и безопасность медикаментозной терапии (в частности, в ночной период) [2]. Значения, зафиксированные в ходе СМАД, являются лучшими предикторами сердечно-сосудистых осложнений, нежели данные офисных измерений [1, 3].

Цель исследования: определить точность измерений АД осциллометрическим и аускультативным методами комплексом суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» с учетом критериев, перечисленных в Универсальном стандарте ААМІ/ESH/ISO (ISO 81060–2:2018) для детского и взрослого населения [4].

Материалы и методы

В соответствии с требованиями Универсального стандарта ААМІ для проведения клинических испытаний

приборов, предназначенных для использования среди детского и взрослого населения, достаточно 85 участников (35 – в возрасте 3–12 лет и 50 – в возрасте старше 12 лет) [4]. В настоящем исследовании приняли участие 90 пациентов кардиологического профиля ГКБ № 13 ДЗМ, ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, а также медицинский персонал. Участниками и их законными представителями были оформлены информированные добровольные согласия на участие в клинических испытаниях.

Протокол исследования

До начала клинических испытаний были проведены предварительные «ослепленные» измерения АД аускультативным методом, продемонстрировавшие сопоставимые результаты между экспертами (различия не превышали 5 мм рт. ст.).

Измерения АД осуществлялись в положении сидя, после пятиминутного отдыха, в отдельном кабинете без посторонних источников шума. Перед началом испытаний один из экспертов должен был определить окружность руки (для подбора оптимальной манжеты) и оценить пульс пациента на лучевой артерии для выявления возможной аритмии. Участники с диагностированными нарушениями ритма исключались из исследования.

В рамках испытаний проводились последовательные измерения на одной и той же руке с интервалом в одну минуту (подробнее см. *табл. 1*).

Эксперты оценивали уровень АД аускультативным методом (на основании I и V тонов Короткова), независимо друг от друга, с использованием учебного стетоскопа (Riester, Германия) и двух откалиброванных ртутных сфигмоманометров, объединенных Y-образной трубкой. Пациенты с глухими тонами Короткова исключались из исследования. Третий эксперт считывал данные, полученные тестируемым комплексом. Сведения о комплексе представлены в *таблице 2*.

Измерения R0 и T0 являлись предварительными и не включались в дальнейший анализ. Для каждого участника необходимо было получить не менее 3 пар успешных измерений (R1–T1, R2–T2, R3–T3). Разница вычислялась как разность между тестовым и референсным измерением.

В случае, если разница между измерениями двух экспертов оказывалась более 4 мм рт. ст., осуществлялись дополнительные измерения АД (Rn и Tn, n ≤ 8). В случае, если разница между референсными измерениями (R1–4) по САД превышала 12 мм рт. ст., по ДАД – 8 мм рт. ст., также проводились дополнительные измерения.

Результаты

Среди 90 участников исследования результаты 85 пациентов (всего – 255 пар измерений) оказались пригодны для включения в дальнейший анализ. Сведения о критериях исключения из исследования представлены в *таблице 3*.

Основные характеристики отобранных пациентов (n = 85) отображены в *таблице 4*.

Распределение значений референсных измерений R1–R4 указано в *таблице 5*. Данные, полученные двумя экспертами, в среднем отличались на $0,5 \pm 1,7$

0,4 ± 1,5 мм рт. ст. (для САД/ДАД, в диапазоне от -4 до 4 мм рт. ст.) Было выявлено 16 пар измерений с разницей, составившей >4 мм рт. ст.

21 пациенту понадобилась детская малая манжета, 12 – детская большая, 30 – взрослая малая и 22 – взрослая большая. Пациентов с окружностью руки в пределах верхней/нижней половины диапазона детской малой манжеты оказалось 13/8 (61,9/38,1%), детской большой манжеты – 7/5 (58,3/41,7%), взрослой малой манжеты – 16/14 (53,3/46,7%), взрослой большой манжеты – 12/10 (54,5/45,5%).

Обработка данных, полученных в ходе испытаний, проводилась в строгом соответствии с Универсальным стандартом ААМІ/ESH/ISO (ISO 81060–2:2018) [4].

Результаты клинических испытаний обобщены в *таблицах 6 и 7*.

Согласно критерию валидации 1, среднее ± СКО (среднеквадратичное отклонение) различий между тестовыми и референсными измерениями составило 0,1 ± 6,0/1,7 ± 5,8 мм рт. ст. для САД/ДАД при использовании осциллометрического метода и 0,0 ± 6,5/1,3 ± 6,6 мм рт. ст. для САД/ДАД при использовании аускультативного метода. Согласно критерию валидации 2, стандартное отклонение усредненной разницы между значениями АД одного и того же пациента по результатам тестовых и референсных измерений не превышало 6,95/6,73 по осциллометрическому методу для САД/ДАД и 6,95/6,82 мм рт. ст. по аускультативному методу для САД/ДАД. Таким образом, комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» прошел испытания по обоим критериям валидации (1 и 2) для САД и ДАД.

В *таблице 8* отображено соответствие критерию 1 манжет разных размеров.

Диаграммы рассеяния Блэнда – Альтмана различий АД между тестовыми и референсными измерениями в сравнении со средними значениями указаны на *рисунках 1 и 2*.

Заключение

Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» по точности измерений соответствует требованиям Универсального стандарта ААМІ/ESH/ISO (ISO 81060–2:2018) для приборов, предназначенных для использования среди детского и взрослого населения при оценке уровня АД осциллометрическим и аускультативным методами.

Список литературы / References

1. Dadlani A., Madan K., Sawhney J.P.S. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice // *Indian Heart Journal.* – 2019. – Т. 71. – № 1. – С. 91–97.
2. Acosta A. A., McNiece K.L. Ambulatory blood pressure monitoring: a versatile tool for evaluating and managing hypertension in children // *Pediatric nephrology.* – 2008. – Т. 23. – № 9. – С. 1399–1408.
3. Eguchi K., Hoshida S., Shimada K. et al. How many clinic BP readings are needed to predict cardiovascular events as accurately as ambulatory BP monitoring? // *Journal of human hypertension.* – 2014. – Т. 28. – № 12. – С. 731–735.
4. Stergiou G.S., Palatini P., Asmar R. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Recommendations and Practical Guidance for performing and reporting validation studies according to the Universal Standard for the validation of blood pressure measuring devices by the Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) // *Journal of hypertension.* – 2019. – Т. 37. – № 3. – С. 459–466.

Таблица 3
Критерии исключения из исследования (в соответствии со стандартом ААМІ) [4]

	Количество пациентов
Задействованы в исследовании	90
Исключены из обработки	5
Причины исключений:	
• значимые различия в измерениях между исследователями (>12/8 мм рт. ст. для САД/ДАД)	3
• глухие тоны Короткова	2
• нарушения ритма сердца	0
• разговоры во время измерений АД	0
Включены в анализ	85

Таблица 4
Основные характеристики пациентов (n = 85)

	Среднее ± СКО	Диапазон
Возраст (годы)	33,8 ± 26,7	4–82
Пол (мужской/ женский)	43/42	–
Окружность руки (см)	25,6 ± 8,5	12–40
Исходное САД R0 (мм рт. ст.)	124,1 ± 24,2	81–212
Исходное ДАД R0 (мм рт. ст.)	79,5 ± 12,7	51–120

Таблица 5
Распределение референсных измерений АД (R–R4)

САД	≤ 100 мм рт. ст. 7,5%	≥ 160 мм рт. ст. 9,8%	≥ 140 мм рт. ст. 14,9%
ДАД	≤ 60 мм рт. ст. 12,9%	≥ 100 мм рт. ст. 7,5%	≥ 85 мм рт. ст. 24,3%

Таблица 6
Результаты валидации осциллометрического метода измерения АД

	Критерий прохождения	Результаты по САД	Результаты по ДАД
Критерий 1 (255 пар АД)			
Средняя разница АД (мм рт. ст.)	≤ 5	0,1	1,7
СКО (мм рт. ст.)	≤ 8	6,0	5,8
Критерий 2 (85 пациентов)			
СКО (мм рт. ст., САД/ДАД)	≤ 6,95/6,73	Пройдено	Пройдено
Результат		Пройдено	

Таблица 7
Результаты валидации аускультативного метода измерения АД

	Критерий прохождения	Результаты по САД	Результаты по ДАД
Критерий 1 (255 пар АД)			
Средняя разница АД (мм рт. ст.)	≤ 5	0,0	1,3
СКО (мм рт. ст.)	≤ 8	6,5	6,6
Критерий 2 (85 пациентов)			
СКО (мм рт. ст., САД/ ДАД)	≤ 6,95/6,82	Пройдено	Пройдено
Результат		Пройдено	

Таблица 8
Распределение результатов в зависимости от размеров тестируемых манжет

Размер манжеты	Пациенты (%)	Среднее значение различий по САД ± СКО (мм рт. ст.)	Среднее значение различий по ДАД ± СКО (мм рт. ст.)
(12–16 см) детская малая	21 (24,7%)	0,2 ± 5,7	1,2 ± 6,6
(16–24 см) детская большая	12 (14,1%)	0,3 ± 5,8	1,4 ± 5,1
(24–32 см) взрослая малая	30 (35,3%)	0,1 ± 6,0	1,6 ± 5,2
(32–42 см) взрослая большая	22 (25,9%)	0,3 ± 5,6	1,3 ± 6,4

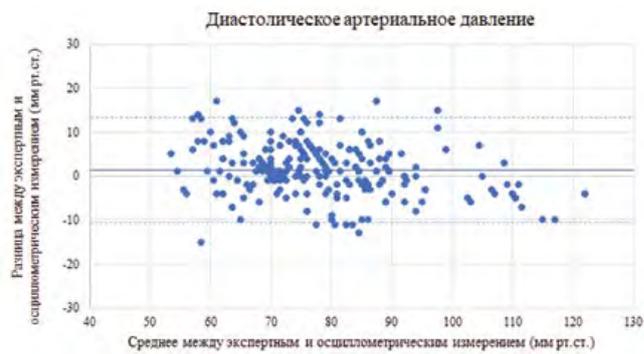
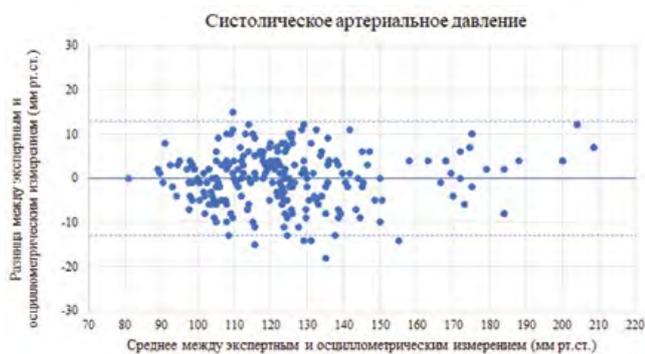


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и осцилометрического метода измерения САД (а) и ДАД (б). Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее \pm 2 СКО (среднеквадратичное отклонение).

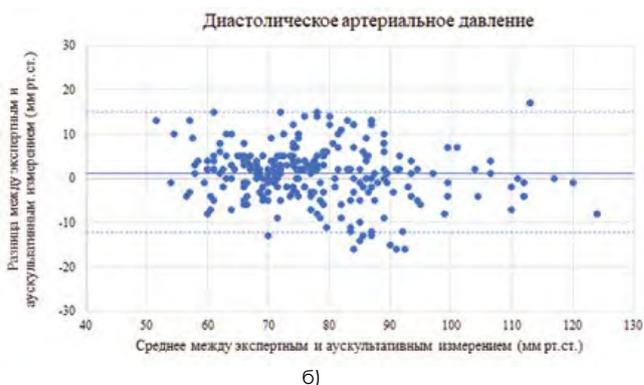


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и аускультативного метода измерения САД (а) и ДАД (б). Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее \pm 2 СКО.

Статья поступила / Received 15.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 24.06.2021
Принята в печать / Accepted 30.06.2021

Сведения об авторах

Федулаев Юрий Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета¹
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Пинчук Татьяна Витальевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Андреева Ольга Никитична, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Пивоваров Владимир Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Макарова Ирина Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Николаева Анна Михайловна, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹
Морено Илья Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета¹, зав. кардиологическим отделением²

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва

Автор для переписки: Макарова Ирина Владимировна.
E-mail: irina-makarova93@mail.ru

About authors

Fedulaev Yuri N., DM Sci, prof., head, Department of Faculty Therapy, Pediatric Faculty¹
Orlova Natalia V., DM Sci, prof. Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Pinchuk Tatyana V., PhD Med, associate professor, Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Andreeva Olga N., PhD Med, associate professor, Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Pivovarov Vladimir Yu., PhD Med, associate professor, Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Makarova Irina V., assistant, Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Nikolaeva Anna M., assistant, Department of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹
Moreno Ilya G., PhD Med, associate professor, Department of Hospital Pediatrics n.a. Academician V. A. Tabolin Faculty of Pediatrics¹, head, cardiology department²

¹Russian National Research Medical University named after V.I. N.I. Pirogov, Moscow, Russia
²Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Corresponding author: Makarova Irina V. E-mail: irina-makarova93@mail.ru

Для цитирования: Федулаев Ю.Н., Орлова Н.В., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю., Макарова И.В., Николаева А.М., Морено И.Г. Валидация комплекса суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-Комби» для измерения АД в медицинских учреждениях в общей популяции (согласно Универсальному стандарту AAMI/ESH/ISO UNIVERSAL). Медицинский алфавит. 2021; (23): 71–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-71-74>

For citation: Fedulaev Yu. N., Orlova N. V., Pinchuk T. V., Andreeva O. N., Pivovarov V. Yu., Makarova I. V., Nikolaeva A. M., Moreno I. G. Validation of the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure "Medicom-Combi" for blood pressure measurement in medical institutions in the general population (according to the Universal standard AAMI / ESH / ISO UNIVERSAL). Medical alphabet. 2021; (23): 71–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-71-74>



Валидация измерений АД комплексом суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» осциллометрическим и аускультативным методами у педиатрических пациентов (согласно протоколу BHS-93)

И. Г. Морено^{1,2}

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: провести оценку точности измерения артериального давления (АД) комплексом суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» в сравнении с ртутным сфигмоманометром у пациентов детского возраста.

Материалы и методы. Набор участников исследования осуществлялся в соответствии с критериями, обозначенными в международном протоколе BHS-93 для детской популяции. В ходе испытаний проводились повторные последовательные измерения значений АД экспертами (с использованием ртутных сфигмоманометров) и тестируемым комплексом (осциллометрическим и аускультативным методами).

Результаты. Среднее значение САД, определенное осциллометрическим методом, составило $116,0 \pm 13,6$ мм рт. ст., ДАД – $69,0 \pm 11,8$ мм рт. ст. Среднее значение САД по данным аускультативного метода оказалось равным $116,0 \pm 14,6$ мм рт. ст., ДАД – $70,4 \pm 11,9$ мм рт. ст. В 66% случаев для САД и в 62% случаев для ДАД разница между экспертными и тестовыми измерениями осциллометрическим методом не превышала 5 мм рт. ст. В 100% случаев для САД и в 96% случаев для ДАД различия находились в пределах 10 мм рт. ст. Усредненные различия между экспертами и тестируемым комплексом составили $-0,2 \pm 5,7$ мм рт. ст. для САД и $1,6 \pm 6,1$ для ДАД. В 68% случаев для САД и в 65% случаев для ДАД разница между экспертными и тестовыми измерениями аускультативным методом составляла не более 5 мм рт. ст. В 100% случаев для САД и в 95% случаев для ДАД различия не превышали 10 мм рт. ст. Усредненные различия между экспертами и тестируемым комплексом составили $-0,3 \pm 4,7$ мм рт. ст. для САД и $0,1 \pm 5,7$ для ДАД.

Заключение. Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» продемонстрировал соответствие требованиям к точности, указанным в протоколе BHS-1993 (класс «А/А»), и может быть рекомендован для измерения АД осциллометрическим и аускультативным методами в условиях педиатрической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: осциллометрический метод, аускультативный метод, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, СМАД, артериальная гипертензия, педиатрические пациенты, протокол BHS 1993.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Validation of blood pressure measurement by the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure “Medicom-Combi” by oscillometric and auscultatory methods in pediatric population (according to the BHS-93 protocol)

G. Moreno^{1,2}

¹Russian National Research Medical University named after V.I. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Children’s City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose. To assess the accuracy of blood pressure (BP) measurement by the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure «Medicom-Combi» in comparison with a mercury sphygmomanometer in pediatric patients.

Materials and methods. The recruitment of study participants was carried out in accordance with the criteria outlined in the international protocol BHS-93 for the pediatric population. During the tests, repeated sequential measurements of blood pressure were carried out by experts (using mercury sphygmomanometers) and the tested complex (by oscillometric and auscultatory methods).

Results. The mean SBP, determined by the oscillometric method, was 116.0 ± 13.6 mm Hg, DBP – 69.0 ± 11.8 mm Hg. The mean SBP according to the auscultatory method was 116.0 ± 14.6 mm Hg, DBP – 70.4 ± 11.9 mm Hg. In 66% of cases for SBP and in 62% of cases for DBP, the difference between expert and test measurements by the oscillometric method did not exceed 5 mm Hg. In 100% of cases for SBP and in 96% of cases for DBP, the differences were within 10 mm Hg. The average differences between the experts and the tested complex were -0.2 ± 5.7 mm Hg for SBP and 1.6 ± 6.1 for DBP. In 68% of cases for SBP and in 65% of cases for DBP, the difference between expert and test measurements by the auscultatory method was no more than 5 mm Hg. In 100% of cases for SBP and in 95% of cases for DBP, the differences did not exceed 10 mm Hg. The average differences between the experts and the tested complex were -0.3 ± 4.7 mm Hg for SBP and 0.1 ± 5.7 for DBP.

Conclusion. The complex for daily monitoring of ECG and blood pressure «Medicom-Combi» has demonstrated compliance with the accuracy requirements specified in the BHS 1993 protocol (class «A/A»), and can be recommended for measuring blood pressure by oscillometric and auscultatory methods in pediatric practice.

KEY WORDS: oscillometric method, auscultatory method, blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, ABPM, arterial hypertension, pediatric patients, BHS 1993 protocol.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляется серьезной, недооцененной проблемой в педиатрической популяции [1, 2]. В первую очередь это связано с риском сохранения повышенных значений артериального давления (АД) по мере взросления пациента и соответственно более раннего вовлечения органов-мишеней в патологический процесс. Среди детей с АГ чаще наблюдается прогрессирование метаболических нарушений, в том числе дислипидемии и инсулинорезистентности. От 8 до 41 % детей с АГ имеют гипертрофию левого желудочка по данным эхокардиографии, у каждого пятого выявляется микроальбуминурия. Основным инструментом, позволяющим заподозрить наличие АГ, остается повторное измерение офисного АД [1]. В то же время суточное мониторирование АД (СМАД) представляется полезным для подтверждения диагноза и контроля за эффективностью и безопасностью терапии. Ключевые преимущества СМАД: возможность выявления гипертензии белого халата, маскированной гипертензии, вторичной АГ, а также снижение гипердиагностики данной патологии. СМАД также показано пациентам из групп риска по развитию АГ, при резистентной АГ, при значимых колебаниях цифр офисного АД, при подозрении на наличие эпизодов артериальной гипотонии. В целом метод отличается безопасностью, не имеет абсолютных противопоказаний и может быть широко использован в детской популяции [1–3].

Цель исследования: осуществить оценку точности измерения АД комплексом суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и АД «Медиком-комби» в сравнении с ртутным сфигмоманометром у пациентов детского возраста.

Материалы и методы

В исследование были вовлечены 30 пациентов (15 мальчиков и 15 девочек, средний возраст $11,0 \pm 3,1$ лет) кардиологического отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, находившихся на стационарном лечении в 2020 г. Родители

Таблица 1
Основные клиничко-демографические характеристики пациентов ($n = 30$)

Параметр	Среднее \pm СКО	Диапазон
Возраст, лет	$11,0 \pm 3,1$	5–15
Систолическое АД, мм рт. ст.	$116,0 \pm 13,5$	81–150
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$70,6 \pm 11,9$	51–105
Охват руки, мм	$28,0 \pm 7,8$	16–40
Пол	15 мальчиков, 15 девочек	

Таблица 2
Сведения об измерительной аппаратуре

Наименование	Комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби»
Производитель	ООО «Медиком», г. Москва, Россия
Тип манжеты	Плечевая
Метод измерения АД	Осциллометрический, аускультативный
Размер манжеты	Детская малая (12–16 см), детская большая (16–24 см), взрослая малая (24–32 см), взрослая большая (32–42 см)

всех пациентов были предварительно информированы о проведении клинических испытаний и подписали информированное добровольное согласие.

Критерии включения: а) возраст 5–15 лет; б) письменное согласие на участие в исследовании, оформленное законным представителем ребенка.

Критерии исключения: а) нарушения сердечного ритма, выявленные на момент включения и в ходе измерений; б) отсутствие V фазы тонов Короткова.

Основные клиничко-демографические характеристики участников исследования отображены в *таблице 1*.

Для проведения испытаний производителем были поставлены три комплекса «Медиком-комби», предназначенные для суточного мониторирования ЭКГ и АД (осциллометрическим и аускультативным методами, подробнее см. *табл. 2*).

В соответствии с требованиями протокола ВНС определение уровня АД проводилось последовательно на одной и той же руке. В качестве эталона были выбраны два откалиброванных ртутных сфигмоманометра, соединенных Y-образной трубкой, с каждым из которых работал эксперт – практикующий кардиолог. Третий эксперт считывал измерения, отображаемые на экране тестируемого комплекса. Рабочие места были оборудованы таким образом, чтобы никто из экспертов не мог видеть результаты, полученные коллегами. В ходе испытаний с интервалом в 30–60 секунд были выполнены следующие последовательные измерения:

- А. Эксперт 1 и эксперт 2 (с использованием ртутных сфигмоманометров);
- В. Эксперт 3 (с использованием комплекса);
- С. Эксперт 1 и эксперт 2 (ртутные сфигмоманометры);
- D. Эксперт 3 (тестируемый комплекс);
- Е. Эксперт 1 и эксперт 2 (ртутные сфигмоманометры);
- F. Эксперт 3 (тестируемый комплекс);
- G. Эксперт 1 и эксперт 2 (ртутные сфигмоманометры).

Измерение А не включалось в дальнейший анализ. Сравнительный анализ измерений В и С, D и Е, F и G осуществлялся попарно, отдельно для экспертов 1 и 2 и сопровождался тестовым измерением одновременно по осциллометрическому и аускультативному каналам тестируемого комплекса. Таким образом, для каждого пациента было получено по 18 измерений – 6 серий из трех измерений (эксперт – осциллометрический канал – аускультативный канал).

Результаты

Информация о распределении участников исследования по возрасту, а также о нормативных значениях 50-го и 95-го перцентилей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в зависимости от роста [5] представлена в *таблице 3*.

В соответствии с нормативными уровнями АД, указанными в *таблице 3*, среди пациентов оказалось 6 детей со значениями САД и ДАД, не достигавшими 50-го перцентиля, и 5 детей – с САД и ДАД, превышавшими 95-й перцентиль.

Таблица 3

Значения САД и ДАД у детей в возрасте от 5 до 15 лет для 95-го перцентиля по росту [5]

Среднее значение САД, определенное осциллометрическим методом, составило $116,0 \pm 13,6$ мм рт. ст., ДАД – $69,0 \pm 11,8$ мм рт. ст. Среднее значение САД по данным аускультативного метода оказалось равным $116,0 \pm 14,6$ мм рт. ст., ДАД – $70,4 \pm 11,9$ мм рт. ст.

В 66% случаев для САД и в 62% случаев для ДАД разница между экспертными и тестовыми измерениями осциллометрическим методом не превышала 5 мм рт. ст. В 100% случаев для САД и в 96% случаев для ДАД различия находились в пределах 10 мм рт. ст. Усредненные различия между экспертами и тестируемым комплексом составили $-0,2 \pm 5,7$ мм рт. ст. для САД и $1,6 \pm 6,1$ для ДАД (табл. 4).

В 68% случаев для САД и в 65% случаев для ДАД разница между экспертными и тестовыми измерениями аускультативным методом составляла не более 5 мм рт. ст. В 100% случаев для САД и в 95% случаев для ДАД различия не превышали отметку в 10 мм рт. ст. Усредненные различия между экспертами и тестируемым комплексом составили $-0,3 \pm 4,7$ мм рт. ст. для САД и $0,1 \pm 5,7$ для ДАД (табл. 5).

Результаты сравнительного анализа по осциллометрическому и аускультативному методам (табл. 4 и 5) свидетельствовали об успешном прохождении клинических испытаний по протоколу BHS и о высокой точности тестируемого комплекса.

Диаграммы рассеяния Блэнда – Алтмана по осциллометрическому (рис. 1 и 2) и аускультативному каналу (рис. 3 и 4) представлены для наименьшего зарегистрированного расхождения между экспертным (2-й эксперт) и тестовым измерениями.

Заключение

Комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД «Медиком-комби» продемонстрировал соответствие требованиям к точности, указанным в протоколе BHS-1993 (класс «А/А»), и может быть рекомендован для измерения АД осциллометрическим и аускультативным методами в условиях педиатрической практики.

Возраст, годы/ Процентиль	Девочки (95-й процентиль роста)				Мальчики (95-й процентиль роста)				Число пациентов различных возрастных групп в исследовании	
	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.		Девочки	Мальчики
	50-й	95-й	50-й	95-й	50-й	95-й	50-й	95-й		
5	96	113	56	74	98	116	55	74	0	1
6	98	115	58	76	100	117	57	76	1	1
7	99	116	59	77	101	119	59	78	1	1
8	101	118	60	78	102	120	61	80	1	2
9	103	120	61	79	104	121	62	81	1	0
10	105	122	62	80	106	123	63	82	2	1
11	107	124	63	81	107	125	63	82	1	1
12	109	126	64	82	110	127	64	83	3	2
13	110	128	65	83	112	130	64	83	2	1
14	112	129	66	84	115	132	65	84	1	2
15	113	131	67	85	117	135	66	85	2	3
Всего									15	15

Таблица 4

Результаты валидации осциллометрического метода измерения АД

АД	Класс	Разница между тестовыми и экспертными измерениями, %			Среднее АД \pm СКО, мм рт. ст.	Средняя разница \pm СКО, мм рт. ст.
		≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.		
Эксперт 1 САД ДАД	A	63	100	100	$115,0 \pm 13,9$ $70,0 \pm 12,1$	$-0,3 \pm 5,6$ $1,7 \pm 6,2$
	A	61	91	100		
Эксперт 2 САД ДАД	A	66	100	100	$116,0 \pm 13,5$ $70,6 \pm 11,9$	$-0,2 \pm 5,7$ $1,6 \pm 6,1$
	A	62	96	100		
Итоговая оценка САД ДАД	A	66	100	100	$116,0 \pm 13,5$ $70,6 \pm 11,9$	$-0,2 \pm 5,7$ $1,6 \pm 6,1$
	A	62	96	100		
Сравнение экспертов САД ДАД		93	100	100		
		92	97	100		

Таблица 5

Результаты валидации аускультативного метода измерения АД

АД	Класс	Разница между тестовыми и экспертными измерениями, %			Среднее АД \pm СКО, мм рт. ст.	Средняя разница \pm СКО, мм рт. ст.
		≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.		
Эксперт 1 САД ДАД	A	63	100	100	$115,0 \pm 13,9$ $70,0 \pm 12,1$	$-0,4 \pm 4,6$ $0,2 \pm 5,8$
	A	62	94	100		
Эксперт 2 САД ДАД	A	68	100	100	$116,0 \pm 13,5$ $70,6 \pm 11,9$	$-0,3 \pm 4,7$ $0,1 \pm 5,7$
	A	65	95	100		
Итоговая оценка САД ДАД	A	68	100	100	$116,0 \pm 13,5$ $70,6 \pm 11,9$	$-0,3 \pm 4,7$ $0,1 \pm 5,7$
	A	65	95	100		
Сравнение экспертов САД ДАД		95	100	100		
		93	98	100		



Рисунок 1. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и осциллометрического метода измерения САД. Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее $\pm 2 \times$ СКО (среднеквадратичное отклонение).

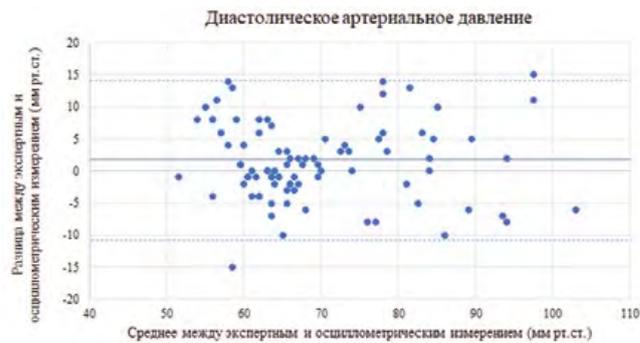


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и осциллометрического метода измерения ДАД. Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее $\pm 2 \times$ СКО (среднеквадратичное отклонение).



Рисунок 3. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и аускультативного метода измерения САД. Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее $\pm 2 \times$ СКО (среднеквадратичное отклонение).



Рисунок 4. Диаграмма рассеяния Блэнда – Альтмана для сравнения результатов экспертной оценки и аускультативного метода измерения ДАД. Сплошная линия – среднее значение разницы, прерывистая – среднее $\pm 2 \times$ СКО (среднеквадратичное отклонение).

Список литературы / References

- Rao G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children // *Pediatrics*. – 2016. – Т. 138. – № 2. – С. e20153616.
- Riley M., Hernandez A.K., Kuznia A.L. High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Am Fam Physician*. – 2018. – Т. 98. – № 8. – С. 486–494.
- Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // *Системные гипертензии*. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 7–35. Alexandrov A. A., Kislyak O. A., Leontyeva I. V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents // *Systemic hypertension*. – 2020. – Т. 17. – No. 2. – S. 7–35.

- O'Brien E., Petrie J., Littler W. et al. The British Hypertension society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices // *Journal of Hypertension*. – 1993. – Т. 11. – S. 2. – С. 43–62.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Pediatrics*. – 2004. – Т. 114. – № 2. – С. 555–576.

Статья поступила / Received 15.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 24.06.2021
Принята в печать / Accepted 30.06.2021

Сведения об авторе

Морено Илья Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета¹, зав. кардиологическим отделением²

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ, Москва

Для переписки: E-mail: moreno_ilya@mail.ru

About author

Moreno Ilya G., PhD Med, associate professor, Department of Hospital Pediatrics n.a. Academician V.A. Tabolin Faculty of Pediatrics¹, head, cardiology department²

¹Russian National Research Medical University named after V.I. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: moreno_ilya@mail.ru

Для цитирования: Морено И.Г. Валидация измерений АД комплексом суточного мониторинга ЭКГ и АД («Медиком-комби») осциллометрическим и аускультативными методами у педиатрических пациентов (согласно протоколу BHS-93). *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-75-78>

For citation: Moreno I.G. Validation of blood pressure measurement by the complex for daily monitoring of ECG and blood pressure («Medicom-Comb») by oscillometric and auscultatory methods in pediatric population (according to the BHS-93 protocol). *Medical alphabet*. 2021; (23): 75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-75-78>



Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия

О. Д. Остроумова¹, С. А. Близнюк², А. И. Кочетков¹, А. Г. Комарова²

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

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

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатемия (ГФ) определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л). Одной из причин развития ГФ является прием ряда лекарственных средств: диуретиков, некоторых антибактериальных препаратов, инсулина, антацидов, растворов глюкозы для парентерального введения, противоопухолевых препаратов. Истинная распространенность лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГФ неизвестна, потому что оценка уровня фосфатов не проводится рутинно, а лишь при подозрении на ГФ. Наиболее частым механизмом развития ЛИ ГФ является повышение экскреции фосфатов почками. В большинстве случаев ЛИ ГФ протекает бессимптомно и регрессирует после прекращения приема препарата-индуктора. Для восполнения фосфатного дефицита используют немедикаментозные методы (диета) и фармакотерапию. Профилактика ЛИ ГФ предполагает отказ от применения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, особенно у пациентов из групп риска развития ГФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения электролитного баланса, электролитный дисбаланс, лекарственно-индуцированные нарушения электролитного баланса, гипофосфатемия, лекарственно-индуцированная гипофосфатемия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hypophosphatemia

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

¹Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education of the Russian Ministry of Health, Moscow

²S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow

SUMMARY

Hypophosphatemia (GF) is defined as a decrease in the level of inorganic phosphorus in the blood serum below 2.5 mg/dl (0.81 mmol/L). One of the reasons for the development of GF can be the use of a number of medications: diuretics, some antibacterial drugs, insulin, antacids, glucose solutions for parenteral administration, antitumor drugs. The true prevalence of drug-induced (DI) HF is unknown, because the phosphate level is not evaluated routinely, but only when GF is suspected. The most common mechanism for the development of DI GF is an increase in the excretion of phosphates by the kidneys. In most cases, DI GF is asymptomatic and regresses after discontinuation of the inducer drug. To compensate for the phosphate deficiency, non-drug methods (diet) and pharmacotherapy are used. Prevention of DI GF involves avoiding the use of drugs, the reception of which is associated with the development of DI GF, especially in patients at risk of developing GF.

KEY WORDS: electrolytes abnormalities, drug-induced electrolytes abnormalities, hypophosphatemia, drug-induced hypophosphatemia, hypokalemia, drugs, adverse drug reactions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Фосфор – жизненно важный для человека микроэлемент, он играет важную роль в процессе жизнедеятельности всех клеток организма, являясь ключевым компонентом клеточных мембран, ферментных систем, нуклеиновых кислот и нуклеопротеинов, участвует в обмене энергии и нуклеиновых кислот, клеточной передаче сигналов и формировании костной ткани [1, 2]. В норме у взрослых людей содержание фосфора/фосфатов составляет от 2,5 до 4,5 мг/дл (0,81–1,45 ммоль/л) [3].

Концентрация неорганического фосфора в плазме крови зависит от абсорбции и выделения в желудочно-кишечном тракте, реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани (85% от общего количества фосфора организма), в меньшей степени – от выхода фосфатов из клеток других тканей. Синтез и резорбция костной ткани регулируются паратиреоидным гормоном (ПТГ), вырабатываемым паращитовидными железами, фактором роста фибробластов-23 (ФРФ-23), продуцируемым остеобластами (ростковые клет-

ки костной ткани, предшественники остеоцитов) и остеоцитами в костной ткани, и кальцитриолом [4]. ФРФ-23 и ПТГ снижают уровень фосфора в сыворотке путем ингибирования канальцевой реабсорбции. И наоборот, кальцитриол увеличивает абсорбцию фосфора в кишечнике и подавляет секрецию ПТГ. Фосфаты (химическая формула фосфата PO₄⁻) в основном содержатся в костной ткани в виде неорганической соли – кристаллов гидроксиапатита [4].

Гипофосфатемия (ГФ) определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) [4]. ГФ подразделяется на легкую (2–2,5 мг/дл или 0,65–0,81 ммоль/л), умеренную (1–2 мг/дл или 0,32–0,65 ммоль/л) и тяжелую (<1 мг/дл или 0,32 ммоль/л) [3].

Недостаточность неорганического фосфора может быть вызвана недоеданием, нарушением всасывания, повышением уровня кальция и другими состояниями, а также приемом ряда лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной

(ЛИ) [3]. ЛИ ГФ часто наблюдается в процессе лечения широко используемыми ЛС, такими как диуретики, антибиотики, инсулин, антациды, растворы глюкозы для парентерального введения [4]. К снижению уровня фосфора может также приводить терапия противовирус-

ными, противоопухолевыми ЛС, ЛС, применяемыми для лечения остеопороза, а также препаратами железа для парентерального введения [4].

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, суммированы в *таблице 1* [4–83].

Таблица 1
Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с возникновением лекарственно-индуцированной ГФ [4–83]

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
1. Противоопухолевые ЛС			
Цисплатин/ в комбинации с циклофосфамидом	10–77 [4–6, 8]	Частичное повреждение проксимальных канальцев; приобретенный синдром Фанкони [5–7]	В
Ифосфамид	1–16 [7–10]	Повреждение проксимальных канальцев; приобретенный синдром Фанкони [8–11]	В
Сорафениб в сочетании с капецитабином	23 (<2,0 мг/дл) [11]	Нарушение метаболизма костной ткани; блокада внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ PDGFR [12–13]. Дефицит витамина D, вызванный лекарственно-индуцированной секреторной диареей [14]	В
Вемурафениб	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [15]	С
Дабрафениб	Неизвестна		С
Стрептозоцин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [16]	С
Сурамин	7 [17]	Приобретенный синдром Фанкони [17]	В
Ингибиторы протеасом			
Бортезомиб, опророзомиб, карфилзомиб	40 [18]	Приобретенный синдром Фанкони [19]	С
Леналидомид	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [20]	С
2. Моноклональные антитела			
Ниволумаб, бевацизумаб, этирицизумаб	2,3 (<2,0 мг/дл) [21]	Приобретенный синдром Фанкони [21–23]	В
Лумретузумаб, пертузумаб (в сочетании с паклитакселом)	17 [24]	Дефицит витамина D, вызванный лекарственно-индуцированной секреторной диареей [24]	В
Мирветуксимаб соравтансин	25 (<2,0 мг/дл) [25]	Дефицит витамина D, вызванный лекарственно-индуцированной секреторной диареей [25]	В
Деносумаб	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [26]	С
3. Антибактериальные ЛС			
Антрациклины Амрубицин, доксорубицин	Неизвестна	Повреждение проксимальных канальцев [27]	С
Тетрациклин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [28]	С
Аминогликозиды	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [29]	С
Линезолид	Неизвестна	Неизвестен	С
Рифампицин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [30]	С
4. Противосудорожные ЛС			
Фенитоин	Неизвестна	Снижение витамина D [31]	С
Фенобарбитал	Неизвестна		С
Карбамазепин	Неизвестна		С
Вальпроовая кислота	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [32–33]	С
5. Диуретики			
Ацетазоламид	Неизвестна	Ингибирование карбоангидразы [34]	А
Гидрохлортиазид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [35]	А
Индапамид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [36]	А
Фуросемид	12,8 (<0,77 ммоль/л) [37]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [37]	В
Маннитол	Неизвестна	Фосфатурия/ Ложная гипофосфатемия [38, 39]	С
6. Бифосфонаты			
Памидронат	22–53 [40]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [40]	В
Золедроновая кислота	21 [41]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [41]	В
7. Гормональные ЛС			
Эстрогены	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [42, 43]	С
Местранол	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [44]	В
Глюкокортикостероиды	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [45]	С
Эпинефрин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфата внутрь клетки; влияние катехоламинов [46]	С

Допамин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфата внутрь клетки; влияние катехоламинов [47]	С
Эритропоэтин	15	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки (быстрая клеточная пролиферация) [48]	А
Терипаратид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [49]	С
8. Противовирусные ЛС			
Ацикловир	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [50, 51]	С
Адефовир	50 [52]	Приобретенный синдром Фанкони [52]	А
Тенофовир	20,2 [53]	Приобретенный синдром Фанкони [53, 54]	В
Цидофовир	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [3]	С
9. Бронхолитические ЛС			
Теофиллин	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [55]	С
Сальбутамол	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки; влияние катехоламинов [55]	С
10. Другие ЛС			
Метаболические ЛС Фумаровая кислота	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [56]	С
Эстрогенные средства Эстрамустин	Неизвестна	Высокая фосфатурия из-за подавления белков котранспортеров натрия и фосфора NaPi-IIa и NaPi-IIc в проксимальных извитых канальцах [57]	С
Производные нитрозомочевины Стрептозоцин, семустин, кармустин, ломустин	Неизвестна	Истощение запасов фосфатов из-за интерстициального нефрита и тубулярной атрофии; синдром Фанкони [58]	С
Антиметаболиты Азациитидин	Неизвестна	Повреждение проксимальных канальцев [59, 60]	С
Синтетический аналог галикондрина Эрибулина мезилат	8,6 [61, 62]	Неизвестен [61, 62]	В
Инсулин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [63]	С
Глюкоза	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [64]	С
Фруктоза	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [65]	С
Солевые растворы	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [66]	С
Парентеральное питание	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [67–72]	С
Колонистимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки (быстрая клеточная пролиферация) [73]	С
Салицилаты (передозировка)	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки; острый респираторный алкалоз [3]	С
Железа карбоксимальтозат	50,8 (<2,0 мг/дл) 10 (<1,3 мг/дл) [75]	Увеличение концентрации биологически активного ФРФ-23 [74]	А
Ферумокситол	0,9 (<2,0 мг/дл)	Увеличение концентрации биологически активного ФРФ-23 [74]	А
Парацетамол (передозировка)	Неизвестна	Перераспределение фосфатов; увеличение экскреции фосфатов почками [75–77]	В
Гадолиний (три дозы)	5,1 (<2,5 мг/дл) [78]	Увеличение экскреции фосфатов почками [78]	В
Антациды Кальций-, магний-, алюминий-содержащие ЛС	Неизвестна	Снижение кишечной абсорбции фосфора [79]	С
Ниацин	Снижение фосфора в сыворотке крови на 11% [80]	Снижение кишечной абсорбции фосфора [80–83]	В

Примечания: ЛС – лекарственное (-ые) средство (-ая); ФРФ – фактор роста фибробластов; NaPi-IIa/ NaPi-IIc – натрий-фосфорный котранспортер, тип IIa/тип IIc; PDGFR – platelet-derived growth factor receptor (русс. – рецептор фактора роста тромбоцитов).

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

Распространенность

Точная статистика относительно распространенности ГФ не известна, потому что оценка уровня фосфатов не проводится рутинно, а лишь при подозрении на ГФ. ГФ редко встречается в общей популяции и в основном наблюдается у госпитализированных больных, особенно в отделениях интенсивной терапии. Так, среди госпитализированных пациентов частота ГФ составляет приблизительно от 2,2 до 3,1 %, среди больных отделения интенсивной терапии – от 28,8 до 34 %, среди лиц с хроническим алкоголизмом – от 2,5 до 30,4 %, тяжелой травмой – до 75 %, сепсисом – от 65 до 80 % [83].

Частота ЛИ ГФ в настоящее время неизвестна, установлена частота ЛИ ГФ только для некоторых отдельных ЛС. Так, например, снижение уровня неорганического фосфора в крови <2,0 мг/дл на фоне приема железа карбоксимальтозата достигает 50,8 %, а в 10 % на фоне приема этого препарата отмечено уменьшение его уровня < 1,3 мг/дл [74]. На фоне терапии фуросемидом возникновение ГФ наблюдается с частотой 12,8 % [37], памидроната (ЛС из группы бифосфонатов) – 22–53 % [40], золедроновой кислоты (другое ЛС из группы бифосфонатов) – 21 % [41]). Возникновение ГФ ассоциировано с назначением противоопухолевых препаратов:

цисплатина с частотой 10–77% [3, 6, 7], ифосамида – до 16% [7–10], сорафениба в сочетании с капецитабином – 23% [8–10]. Частота развития ГФ на фоне приема противовирусного препарата адефовир достигает 50%, а при приеме тенофовира – 20,2% [52, 53].

Патофизиологические механизмы

Концентрация фосфатов в сыворотке крови зависит от их всасывания в кишечнике, экскреции почками, распределения между внутри- и внеклеточным пространством и депонирования в костной ткани. Регуляция уровня фосфата в плазме осуществляется ПТГ, который увеличивает его почечную экскрецию и накопление в костной ткани, активной формой витамина D [1,25 (ОН) 2D], которая способствует всасыванию фосфатов в кишечнике и почках, и ФРФ-23, который вместе с кальцитонином стимулирует его почечную экскрецию [1, 45]. ПТГ и ФРФ-23 интенсифицируют выведение фосфатов почками, воздействуя на натрий-зависимые котранспортеры в эпителии проксимальных канальцев. Неорганический фосфат всасывается в тонком кишечнике при участии натрий-зависимого котранспортера фосфата типа Шв. После этого он свободно фильтруется в клубочке в первичную мочу и в основном реабсорбируется в области щеточной каймы проксимальных почечных канальцев через апикальные натрий-зависимые котранспортеры типа Па и Пс [3]. Всасывание фосфатов в кишечнике зависит от их содержания в потребляемой пище, а последующая реабсорбция почками – от содержания фосфатов в первичной моче, которое, в свою очередь, определяется уровнем фильтрации в нефроне [83, 84].

В патогенезе развития ГФ, в том числе ЛИ, выделяют ряд механизмов, которые могут сочетаться между собой. К ним относятся: 1) перемещение фосфора из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство, 2) снижение кишечной абсорбции и 3) увеличение почечной экскреции фосфатов [3]. Как правило, кратковременная ГФ является результатом перераспределения фосфатов во внутриклеточную среду, тогда как длительно сохраняющийся низкий уровень неорганического фосфора в крови является следствием увеличения выведения фосфатов с кишечным содержимым и/или через почки [3].

Снижение концентрации фосфора в крови ввиду перехода их во внутриклеточное пространство встречается часто и возникает в большинстве случаев на фоне стимуляции гликолиза, сопровождающегося, в свою очередь, повышенной продукцией фосфорилированных производных углеводов в печени и скелетных мышцах. Для реакций фосфорилирования в каскаде гликолиза используются неорганические фосфаты крови, в силу чего при таких биохимических превращениях фонд плазменных фосфатов сокращается и может возникать ГФ [3, 83]. Основными причинами развития ГФ в этом случае могут являться острый респираторный алкалоз, острая клеточная пролиферация (например, лейкоемический бластный криз), грамотрицательный сепсис, так называемый синдром голодных костей, и период восстановления после пищевого голодания или ацидоза.

К числу ЛС, способствующих развитию ГФ посредством перехода фосфатов во внутриклеточную среду, относятся инсулин, фруктоза, ЛС, обладающие адреномиметическим действием (например, сальбутамол, допамин, адреналин, производные ксантинов), а также индукторы клеточной пролиферации (эритропоэтин, колниестимулирующие факторы гранулоцитарного и макрофагального ростков) [3]. При инсулинотерапии в обычных условиях отмечается лишь незначительное снижение уровня фосфатов в крови, тогда как риск развития тяжелой ГФ наблюдается при исходном дефиците данных анионов [3]. Выраженная ГФ при парентеральном введении раствора глюкозы чаще наблюдается у полиморбидных пациентов, в частности, имеющих синдром мальнутриции, страдающих алкоголизмом или анорексией. Введение глюкозы может вести к снижению уровня фосфатов двумя путями: с одной стороны, стимулируя секрецию инсулина, а с другой – интенсифицируя их выведение почками при гипергликемии [3]. Помимо инсулина, еще одним гормоном, способствующим переходу фосфатов во внутриклеточный компартмент, является адреналин. Интересно отметить, что при гипогликемических состояниях на фоне инсулинотерапии сопутствующая секреция адреналина представляет собой дополнительный фактор, который усугубляет снижение концентрации фосфора в крови [3]. Считается, что в контексте гипофосфатемических эффектов адреналина основополагающее значение имеет β -адренергическая стимуляция, так как, например, на фоне введения пропранолола снижение содержания неорганического фосфора в крови под действием адреналина практически не наблюдается [85]. Механизм индукции ГФ на фоне приема ЛС, обладающий адреномиметической активностью, может несколько различаться: так, сальбутамол способствует переходу фосфатов внутрь клеток, в то время как теofilлин, помимо влияния на перераспределение данных ионов во внутриклеточное пространство, имеет также и дополнительный фосфатурический эффект [3].

ГФ могут также сопровождаться состояниями, характеризующиеся низким уровнем поступления фосфора в организм, например, при голодании или мальнутриции, а также ассоциирующиеся с нарушением их эндогенной секреции и всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции, состояния после формирования анастомозов в тонком кишечнике, дефицит витамина D) [3]. К ЛС, способным нарушать всасывание фосфора/фосфатов, относятся антациды, содержащие алюминий, кальций, и магний [85]. Особенностью действия этих препаратов является то, что они связывают и фосфор, поступающий с пищей, и эндогенные фосфаты, секретирующиеся слизистой оболочкой кишечника в его просвет. В обычных условиях применение антацидов не оказывает существенного влияния на гомеостаз фосфора в организме, поскольку его соли в большом количестве содержатся в продуктах питания. Риск развития ЛИ ГФ при применении антацидов возрастает при дефиците фосфора в пищевом рационе (в частности, в условиях диеты), а также, как показано в исследованиях, при оперативных вмешательствах по поводу резекции печени [3, 86].

В целом наиболее частым механизмом развития ГФ является повышение экскреции фосфатов почками [3]. В такой ситуации ГФ нередко связана с другими электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипомагниемия. Известно, что гипокалиемия ассоциируется с повышенным выведением почками фосфора, кальция и магния, а низкие уровни магния в крови могут индуцировать фосфатурию [87, 88]. К усилению экскреции фосфатов почками также ведут гиперпаратиреоз (первичный и вторичный), гиперкальциемия любой этиологии и не контролируемый должным образом сахарный диабет (СД) [37, 89]. К ЛС, интенсифицирующим выведение фосфатов почками, прежде всего относятся диуретики (ацетазоламид, тиазиды, индапамид, петлевые диуретики), которые могут снижать реабсорбцию фосфатов в дистальных канальцах почек, влиять на активность карбоангидразы и способствовать возникновению гипокалиемии и гипомагниемии, которые, уже в свою очередь, повышают риск ГФ [3].

К дефициту электролитов в крови, в том числе к ГФ, может приводить дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – ведущего макроэрга в организме человека, который критически важен для нормального функционирования ионных транспортеров в саркомере. Здесь ярким примером может являться синдром Фанкони (СФ). СФ – дисфункция проксимальных извитых канальцев, приводящая к повышенной экскреции с мочой бикарбоната, глюкозы, фосфата, мочевой кислоты и аминокислот. Повышенная экскреция, в свою очередь, может вызывать метаболический ацидоз, глюкозурию (при нормальном уровне глюкозы в сыворотке крови), ГФ, гипоурикемию и аминоацидурию [90]. Транспорт ионов в области апикальной мембраны эпителиоцитов проксимальных канальцев обеспечивается множеством белков-переносчиков – ко-транспортеров (переносящих заряженные молекулы в одном направлении) и обменников (транспортирующих субстраты в противоположных направлениях). Для нормальной деятельности данных белков-транспортеров необходима энергия, высвобождающаяся в ходе деятельности Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (АТФазы) при расщеплении ей АТФ [4]. Данный ферментативный комплекс расположен в области базолатеральной мембраны эпителиоцитов канальцев. При СФ наблюдаются многочисленные электролитные нарушения, однако они преимущественно обусловлены не первичным поражением белков-транспортеров, а прежде всего связаны с дефицитом АТФ и сниженной активностью Na^+/K^+ -АТФазы [4]. К ЛС, способствующим развитию ГФ через индукцию СФ, относятся в первую очередь противоопухолевые препараты (ифосфамид, стрептозоцин, азацитидин, сурамин и цисплатин), а также ряд противовирусных ЛС (цидофовир, тенофовир, адефовир) [3].

К ГФ может приводить и метаболический ацидоз, поскольку на фоне этого нарушения кислотно-основного состояния повышается выведение фосфатов почками [3]. Метаболический ацидоз также иногда связан со снижением скорости клубочковой фильтрации и высоким уровнем фосфора в сыворотке крови, однако по мере разрешения ацидоза наблюдается переход фосфатов во внутриклеточную среду и может возникать их дефицит в крови [3, 91].

Факторы риска

Факторы риска развития ЛИ ГФ окончательно не установлены. Возникновению ЛИ ГФ способствует прием ≥ 2 ЛС, вызывающих ГФ, и исходно сниженный уровень фосфора в крови [3]. К состояниям, ассоциированным с дефицитом фосфата, относятся гипергликемия, диабет, недостаточное питание, кахексия, дефицит витамина D, кислотно-щелочные и электролитные нарушения. Хронический дефицит фосфата наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся поражением почечных канальцев, гиперпаратиреозе, синдроме Кушинга и гипотиреозе [4].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Клиническая картина

Клинические проявления определяются длительностью и выраженностью ГФ, симптомы появляются при снижении концентрации фосфата в плазме менее 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) [84]. Снижение уровня фосфата менее 1 мг/дл в течение ≥ 2 дней может привести к серьезным осложнениям: дыхательной недостаточности, острой гемолитической анемии и нарушениям ритма сердца. [92]. Возникновение дыхательной недостаточности обусловлено нарушением функции дыхательных мышц [93, 94] и снижением оксигенации тканей [87]. ГФ может вызвать дисфункцию миокарда, приводя к снижению сократительной способности сердца, вплоть до развития острой сердечной недостаточности [95–97]. ГФ является значимым предиктором желудочковой тахикардии после инфаркта миокарда [98]. ГФ может вызывать гемолитическую анемию, нарушение хемотаксиса лейкоцитов [99–101], инсулинорезистентность [102] и ряд нейромышечных симптомов (мышечную слабость, рабдомиолиз, полинейропатию, изменение психического состояния, судороги, энцефалопатию, центральный понтинный миелолиз) [103–106].

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь между ГФ и повышенной смертностью [107–116]. Примечательно, что в одном ретроспективном исследовании тяжелая ГФ была ассоциирована с четырехкратным увеличением риска смерти от всех причин [117]. Сообщалось также, что тяжелая ГФ приводит к восьмикратному увеличению смертности у пациентов с сепсисом [107]. Однако ГФ не была ассоциирована с повышением смертности после кардиохирургических операций [108] и при диабетическом кетоацидозе [111].

Диагностика

Для диагностики ГФ определяют уровень фосфора в биохимическом анализе крови. ГФ определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) [4]. ЛИ ГФ является диагнозом исключения, необходимо исключить все другие заболевания/состояния, которые могут быть этиологическим фактором ГФ, с этой целью проводят ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований (см. раздел «Дифференциальная диагностика» данного обзора). Для установления лекарственно-индуцированного харак-

тера ГФ необходимо установить причинно-следственную связь между приемом возможного препарата-индуктора и развитием ГФ. Поскольку прием различных ЛС часто является причиной нарушений электролитного баланса, необходимо очень тщательно изучать лекарственный анамнез, для этой цели предложены специальные алгоритмы [188–122]. Например, в серии 51 из 120 пациентов, у которых наблюдалась тяжелая ГФ (снижение сывороточного фосфата $\leq 0,48$ ммоль/л) в послеоперационном периоде, прием ЛС (главным образом внутривенное введение глюкозы, антацидов, диуретиков и стероидов) был наиболее частой причиной снижения уровня фосфора в сыворотке крови – в 82 % случаев ГФ [123].

Некоторые ЛС могут вызывать гипербилирубинемия (анаболические стероиды, изониазид, амоксициллин/клавулановая кислота) или гиперлипидемию (антиретровирусные препараты, интерферон). При высоких уровнях билирубина или липидов в сыворотке возможно возникновение псевдогиперфосфатемии. В таких случаях даже наличие нормального уровня фосфата в сыворотке должно насторожить клиницистов о возможности наличия ГФ у данного пациента [124].

Дифференциальная диагностика

Поскольку ЛИ ГФ, как уже было сказано выше, является диагнозом исключения, в случае обнаружения ГФ требуется проведение дифференциального диагноза с рядом заболеваний/состояний [4]: респираторным алкалозом, синдромом возобновления питания [125], метаболическим ацидозом [3], хроническим алкоголизмом, ГФ, возникшей на фоне лечения диабетического кетоацидоза, синдромом «голодной кости», встречающимся после паратиреоидэктомии, выполненной по поводу вторичного гиперпаратиреоза [126], острой клеточной пролиферации (например, при лейкоемическом бластном кризе). Снижение потребления фосфора с пищей, уменьшение эндогенной секреции фосфора или кишечной абсорбции (синдромов мальабсорбции, состояние после формирования анастомоза тонкой кишки или дефицита витамина D), гипомагниемия также являются причинами развития ГФ [3, 127], низкие уровни магния могут усиливать фосфатурию [87, 88]. Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный), гиперкальциемия любой этиологии и плохо контролируемый СД также могут способствовать развитию ГФ из-за почечной потери фосфата [37, 89]. СФ, X-сцепленный гипофосфатемический рахит и болезнь Вильсона – Коновалова также являются причинами ГФ из-за снижения реабсорбции фосфата в почечных канальцах [79, 90].

Для проведения дифференциальной диагностики и определения этиологического фактора ГФ назначается следующее обследование [128]: общий анализ крови, биохимический анализ крови (маркеры костной деструкции, повышение щелочной фосфатазы), гемолиз (увеличение непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы), алкогольного поражения печени (повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы), анализ мочи, определение канальцевой реабсорбции фосфатов (наиболее информативный показатель потерь

фосфора с мочой), комплекс обследований на гиперпаратиреоз, денситометрия. Для исключения/подтверждения хронического алкоголизма определяется уровень углеводдефицитного трансферрина [128]. В общем анализе мочи могут быть обнаружены увеличение содержания фосфатов, наличие большого количества фосфатных кристаллов, а при тубулопатиях отмечаются глюкозурия, аминокацидурия, бикарбонатурия [128]. Обследование на гиперпаратиреоз включает определение концентрации ПТГ в крови (при гиперпаратиреозе она повышена), ионизированного кальция, УЗИ или КТ паращитовидных желез. Денситометрия (DEXA) позволяет выявить снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий от $-1,0$ и ниже) [128].

Лечение

В большинстве случаев ЛИ ГФ протекает бессимптомно и обычно проходит после прекращения приема препарата-индуктора [3]. Тем не менее, поскольку частота ГФ у пациентов с сепсисом, онкологическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом и хронической обструктивной болезнью легких высока, таким пациентам следует уделять особое внимание, особенно когда они получают несколько ЛС, потенциально снижающих уровень фосфора в крови (например, диуретики, железа карбоксимальтозат, противовирусные препараты или комбинации противоопухолевых ЛС). В большинстве случаев, если доступно альтернативное лечение, оправдано прекращение лечения этими ЛС. У пациентов с ГФ и сопутствующими электролитными нарушениями следует провести коррекцию уровня сывороточного калия, магния, кальция и натрия [3].

Для восполнения фосфатного дефицита используют немедикаментозные методы (диета) и фармакотерапию [128]. При легкой и умеренной ГФ достаточно назначения полноценного питания с включением продуктов, богатых фосфором (мясо, рыба, молочные продукты). Следует подчеркнуть, что особое внимание организации питания необходимо уделить при предшествующем длительном голодании: общий калораж стоит увеличивать постепенно, во избежание так называемого рефидинг-синдрома (синдрома возобновления питания), который может резко усугубить ГФ [128]. В более тяжелых ситуациях применяются пероральные либо парентеральные препараты, содержащие фосфор – фосфаты натрия и калия [3].

Пероральный прием фосфатов является более безопасным способом восстановления уровня фосфора, так как внутривенное введение фосфатов может вызвать гипокальциемию, осложнениями которой являются тетания, гипотония, почечная недостаточность и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца [129–131]. При острой ГФ рекомендовано назначение таблетированных форм фосфата калия в суточной дозе 30–40 мг/кг, разделенных на 4 приема [132, 133]. Побочные эффекты таблетированных форм обычно включают расстройство желудочно-кишечного тракта и диарею, которые иногда можно ограничить, начав с низкой дозы, постепенно увеличивая ее до целевой. Назначение внутривенных форм фосфатов показано при тяжелой симптомной ГФ (уровень фосфора в сыворотке

крови <1 мг/дл, т.е. <0,32 ммоль/л) [134]. Концентрация фосфата в плазме <0,5 мг/дл связана с дефицитом фосфата более 3 г; при наличии симптомов этот дефицит составляет более 10 г [135]. Внутривенное лечение тяжелой острой ГФ с истощением пула фосфатов является эмпирическим, поскольку объем распределения фосфатов сильно варьируется [136]. При уровне сывороточного фосфата <1 мг/дл назначается 0,6 ммоль фосфата на кг массы тела [134]. Парентеральное введение препаратов, содержащих фосфат, продолжают до тех пор, пока уровень фосфата не поднимется выше 1 мг/дл, после чего рекомендуется переход на пероральный прием [134]. В период лечения парентеральными препаратами фосфора необходим контроль уровня фосфора в сыворотке крови каждые 6 часов [3, 4, 123, 136]. Препараты, содержащие фосфор, в Российской Федерации не зарегистрированы, что значительно осложняет лечение больных с тяжелой ГФ.

Профилактика

Первичная профилактика ЛИ ГФ включает своевременную диагностику и лечение тех заболеваний и состояний, которые вызывают ГФ, и при приеме ЛС, ассоциированных с развитием ЛИ ГФ, могут повысить вероятность развития данной НЛР. К этой категории относятся больные гипергликемией, диареей, анорексией, кахексией, пациенты, имеющие дефицит витамина D, заболевания, сопровождающиеся поражением почечных канальцев, гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, гипотиреоз и др. [4]. Также для профилактики ГФ и ЛИ ГФ можно рекомендовать регулярный мониторинг концентрации фосфора у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ) и принимающих фосфатбиндеры [138]. По возможности следует избегать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, особенно у пациентов из групп риска развития ГФ (см. выше). Рекомендуется обязательно мониторировать уровень фосфора в сыворотке крови у пациентов, принимающих ≥ 2 препаратов, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ [4]. При возобновлении питания жидкость, электролиты и питательные элементы следует добавлять постепенно [129]. У относительно здоровых пациентов, получающих нутритивную поддержку, уровень фосфора в сыворотке крови следует измерять ежедневно, тогда как у пациентов с недостаточным питанием уровень фосфора следует контролировать каждые 6–12 часов. Во время перекармливания симптоматическая ГФ может быть предотвращена введением 11–14 ммоль фосфата калия на 1000 калорий при парентеральном питании [139]. У пациентов, проходящих постоянную заместительную почечную терапию, ГФ может быть предотвращена путем добавления фосфата в рацион, диализат или замещающие растворы [140]. Большие хирургические вмешательства должны предполагать предоперационную оценку уровня фосфора и его восполнение в случае дефицита [141]. Предотвратить ЛИ снижение уровня фосфата возможно, добавив больше фосфатов в рацион: молочные продукты богаты фосфатом, в 1 литре обезжиренного молока содер-

жится 1 г фосфата [134]. Пациентам с низким уровнем витамина D необходимо увеличить потребление этого витамина [135].

Отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИ ГФ

Инсулин, глюкоза, фруктоза, смеси для парентерального питания. В клиническом исследовании с участием 4 больных с СД 2-го типа было изучено влияние различных доз инсулина на концентрацию фосфора в крови. Инфузия низких доз инсулина (0,1 Ед/кг/час) вызывала статистически значимое снижение уровня неорганического фосфора в крови ниже начальной базальной концентрации ($p < 0,05$). При инфузии высоких доз инсулина (1,0 Ед/кг /час) уровень фосфора в плазме быстро снижался с исходной концентрации $4,5 \pm 0,4$ мг/дл до $2,3 \pm 0,2$ мг/дл, что примерно на 50% ниже исходных значений [143]. Введение инсулина или глюкозы, после которого следует секреция инсулина, вызывает лишь незначительное снижение уровня фосфора в сыворотке крови, однако у пациентов с исходно низким уровнем фосфора может развиваться тяжелая ГФ. Так, у пациентов с декомпенсированным СД и повышенной экскрецией фосфора почками может наблюдаться клинически значимая ГФ. Кроме того, тяжелая ГФ может иметь место у истощенных пациентов при внутривенном введении глюкозосодержащих растворов. Быстрое введение фруктозы может привести к более резкому снижению уровня фосфора в сыворотке крови по сравнению с глюкозой, поскольку фосфорилирование фруктозы происходит существенно более интенсивно, быстрее снижая объем фонда внутриклеточных фосфатов, вследствие чего усиливается их захват из внеклеточной среды и тем самым создаются предпосылки для развития ГФ [3, 63, 65]. Введение физиологического раствора, вызывающего увеличение объема циркулирующей крови, приводит к увеличению потерь фосфата почками [66].

У больных, получающих парентеральное питание, может наблюдаться тяжелая ГФ, связанная с высоким риском фатальных осложнений. Данное состояние носит название «синдром возобновления питания». Симптомы возникают, когда ранее истощенные пациенты перорально, энтерально или парентерально получают высокоуглеводные смеси. Степень снижения уровня фосфатов считают основным фактором, влияющим на выживаемость таких пациентов [67, 68, 70–72, 144].

Эритропоэтин/колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов. В рандомизированном открытом исследовании у 30 пациентов с анемией в критическом состоянии частота ЛИ ГФ, ассоциированная с приемом эритропоэтина альфа, составила 15% [48]. ГФ, ассоциированная с приемом эритропоэтин/колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, развивается из-за остро возникающей клеточной пролиферации на фоне стимуляции костного мозга, приводя к резкому увеличению образования клеток крови и последующему переходу фосфора из внеклеточного пространства в клетки [48, 73].

Симтомиметики. ГФ вследствие трансцеллюлярного сдвига может быть вызвана гиперсимпатикотонией.

Высокие уровни катехоламинов в сыворотке крови, обусловленные воздействием эндогенных (например, у пациентов с сепсисом) или экзогенных факторов, усиливают переход фосфатов из крови во внутриклеточную среду, который используется для образования фосфатсодержащих промежуточных продуктов гликолитического метаболизма. Повышенная секреция адреналина в случаях гипогликемии также может объяснять индуцированную инсулином ГФ [46, 85]. Частота и выраженность этой НЛР усиливается при одновременном приеме β -адреномиметиков (например, небулизированного салбутамола). К развитию ГФ также может привести введение дофамина, если одновременно с ним применяются и другие симпатомиметики, включая производные ксантина (теофиллин). Помимо внутреннего перераспределения фосфатов в организме симпатомиметики (в основном дофамин и теофиллин) могут вызывать ГФ за счет увеличения выведения фосфора с мочой [55]. ГФ, ассоциированная с приемом теофиллина, является дозозависимой НР [4]. По мнению некоторых авторов, пациентам, поступившим в стационар из-за остро развившегося бронхоспазма, особенно в случаях длительной терапии бронходилататорами и/или утомления дыхательной мускулатуры, следует рекомендовать контролировать уровень фосфора в крови [145, 146]

Глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС способствуют снижению всасывания фосфата в кишечнике, а также усиливают его выведение почками. Гипергликемия, опосредованная ГКС, путем стимуляции осмотического диуреза также может вызывать фосфатурию и, таким образом, ГФ [45].

Отравление салицилатами. ГФ может отмечаться при отравлении салицилатами, как следствие развившегося вследствие этого острого респираторного алкалоза, который приводит к увеличению внутриклеточного рН, активации гликолиза и перемещению фосфора во внутриклеточное пространство, что и приводит к ГФ [3].

Диуретики. Маннитол – осмотический диуретик, наиболее часто используется для снижения внутричерепного давления при лечении отека головного мозга, реже – для снижения внутриглазного давления [147]. Маннитол обладает мягким фосфатурическим действием, не вызывая клинически значимой ГФ, за исключением тех случаев, когда у пациента исходно низкая концентрация неорганического фосфора в крови. У всех пациентов, получающих маннитол, особенно в больших дозах, должно быть исключено такое состояние, как псевдогипофосфатемия: маннитол связывается с молибдатом, используемым в колориметрии, в результате чего значения фосфора оказываются ложно занижены. Поэтому у пациентов, получавших высокие дозы маннитола, уровень фосфата в сыворотке необходимо оценивать с использованием альтернативных методов лабораторной диагностики [38, 39]. В наблюдательном исследовании, в котором принимали участие 86 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, фуросемид-ассоциированная ГФ наблюдалась у 12,8% больных [148]. Петлевые диуретики обладают мягким ингибирующим действием на карбоангидразу и могут привести к ГФ, не повышая при этом регулярную экскрецию фосфора

почками [149]. ГФ, вызванная приемом *ацетазоламида*, обычно протекает бессимптомно. Однако в литературе имеется описание случая жизнеугрожающей острой ГФ на фоне приема ацетазоламида у больной с глаукомой и СД, осложнившейся развитием острой дыхательной недостаточности и остановкой сердца [34]. Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид является диуретиком с наибольшим фосфатурическим действием, так как он действует главным образом на уровне проксимальных канальцев, где происходит реабсорбция фосфора [150]. Также описан клинический случай возникновения тяжелых электролитных нарушений, в том числе ГФ на фоне приема *индапамида* [151]. Имеются данные о возникновении ГФ при назначении *гидрохлортиазида* [152]. Тиазидные диуретики и тиазидоподобный диуретик индапамид вызывают ГФ благодаря нескольким патофизиологическим механизмам: блокирование действия карбоангидразы, уменьшение реабсорбции фосфора в дистальных почечных канальцах, нарушение баланса калия и магния [36, 152].

Железа карбоксимальтозат. В рандомизированном клиническом исследовании проводилась оценка частоты развития ГФ в ответ на введение железа карбоксимальтозата ($n=1000$) и ферумокситола ($n=997$). Частота развития ГФ была значительно выше в группе пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с группой ферумокситола ($< 2,0$ мг/дл: 50,8% против 0,9% соответственно; $< 1,3$ мг/дл: 10,0% против 0,0% соответственно; в обоих случаях $p < 0,001$), ЛИ ГФ сохранялась в течение 5-недельного периода исследования у 29,1% пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с пациентами, лечившихся ферумокситолом ($p < 0,001$) [74]. Внутривенное введение ЛС, содержащих железа карбоксимальтозат, ассоциировано с повышением уровня ФРФ-23 [153], что, по всей вероятности, является основным патофизиологическим механизмом развития выраженной ГФ, которая может наблюдаться у пациентов, получавших препараты железа внутривенно. Фактически ФРФ-23 ингибирует 1- α -гидроксилирование витамина D, что приводит к снижению всасывания фосфора в кишечнике и уменьшению его реабсорбции в почках [153]. ФРФ-23 может также вызывать прямое подавление активности натрий-фосфатного котранспортера NaPi-2a в проксимальных почечных канальцах [154].

Противоопухольевые препараты. ЛИ ГФ – частая НР препаратов платины: ее частота может достигать 77% [3, 5]. Цисплатин вызывает апоптоз и некроз клеток проксимальных канальцев, приводящий к частичному или полному приобретенному СФ [6]. Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, церитиниб) оказывают влияние на фосфатный баланс за счет ингибирования метаболизма костной ткани (*табл. 1*) [12]. Ингибиторы тирозинкиназы также могут влиять на метаболизм костной ткани путем ингибирования рецептора тромбоцитарного фактора роста в клетках проксимальных канальцев и вызывать развитие приобретенного СФ [13]. ГФ может усугубляться при возникновении диареи, ассоциированной с приемом сорафениба, и последующим синдромом мальабсорбции и дефицитом витамина D [14]. Таргетная

терапия также может быть ассоциирована с развитием ЛИ ГФ. Селективные, АТФ-конкурентные ингибиторы мутантных киназ гена BRAF вемурафениб и, реже, дабрафениб могут вызывать острые (1–2 недели после начала терапии данными ЛС) или подострые (1–2 месяца после начала терапии данными ЛС) токсические повреждения проксимальных канальцев. Острые токсические повреждения обусловлены, по всей вероятности, развитием приобретенного СФ, а подострые – иммуноаллергического интерстициального нефрита [15]. Обусловленный диареей дефицит витамина D также может быть причиной ГФ как минимум у 25% пациентов, получавших мирветуксимаб [25]. Приобретенный СФ может наблюдаться у пациентов, получавших перифозин, ингибитор протеинкиназы В [155], леналидомид [20], ингибиторы протеасом [19], ингибиторы серин-треониновой киназы mTOR (serine/threonine protein kinase inhibitors mTOR) [156] и моноклональных антител (ниволумаб, этарацизумаб, бевацизумаб; частота случаев выраженной ГФ (<2,0 мг/дл) для ниволумаба составляет 2,3%) [21, 22, 23] (табл. 1). Среди ингибиторов протеасом развитие ЛИ ГФ описано при подкожном введении бортезомиба в сочетании с талидомидом, дексаметазоном и панобиноставом [19].

Противоэпилептические препараты. Как упоминалось ранее, витамин D способствует всасыванию фосфатов в кишечнике и его реабсорбцию в почечных канальцах. Нарушение активности витамина D может вызвать ГФ за счет снижения всасывания фосфора в кишечнике и/или его реабсорбции в почках, а также за счет индукции гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза, причем в случае развития последнего увеличиваются потери фосфата в почках. Некоторые ЛС могут спровоцировать дефицит витамина D и гипокальциемию. Основным механизмом является индукция цитохрома P450, который усиливает распад витамина D. Этот побочный эффект отмечается, когда специфические противосудорожные препараты, такие как фенитоин или фенобарбитал, вводятся в течение длительного периода времени. Карбамазепин также может индуцировать цитохром P450, вызывая повышенное разрушение кальцидиола до неактивных метаболитов витамина D [13, 31]. Частота развития ГФ на фоне приема противоэпилептических препаратов неизвестна. Вальпроевая кислота может вызвать ГФ из-за вторичного СФ. Этот препарат вызывает дисфункцию митохондрий и, как следствие, снижение выработки АТФ и активности Na⁺/K⁺-АТФазы [32].

Противомикробные ЛС и антибиотики. ЛИ ГФ может возникать на фоне приема некоторых противомикробных препаратов и антибиотиков [4]. Однако следует подчеркнуть, что данный ЛИ дефицит электролитов не является класс-эффектом [4]. Описан клинический случай возникновения тяжелой ГФ в период отмены линезолида после длительного курса лечения [157]. Этот препарат используется для лечения инфекций, вызванных устойчивыми грамположительными бактериями. Точный механизм, лежащий в основе ГФ, неизвестен. Авторы предполагают, что причиной ГФ мог явиться переход фосфатов во внутриклеточную среду вследствие повышения мито-

хондриальной активности и увеличения «потребления» ими данных субстратов, играющих ключевую роль в реакциях энергетического обмена [158, 159].

Описаны случаи развития ГФ на фоне приема аминокликозидов, рифампицина и тетрациклинов с развитием вторичного СФ [28–30]. Кроме того, такие препараты, как изониазид и рифампицин, являясь индукторами цитохрома P450, могут вызывать ускоренное разрушение кальцидиола до неактивных метаболитов витамина D [3].

Такие противовирусные препараты, как адефовир, тенофовир и цидофовир, могут вызывать ГФ, обусловленную развитием СФ. При этом в некоторых случаях может наблюдаться повышение уровня ФРФ-23, что, возможно, является дополнительным фактором, увеличивающим выведение фосфатов почками [53, 54]. Точный механизм, приводящий к повышению уровня ФРФ-23, не установлен, но имеются данные, что у пациентов с гепатитом В или вирусом иммунодефицита человека, получавших данные противовирусные ЛС, наблюдается высокий уровень фосфатурического гормона [160, 161]. Так же, как и у пациентов с коинфекцией вирусов иммунодефицита человека и гепатита В, получающих лечение рибавирином/интерфероном, наблюдается низкий уровень фосфатов из-за СФ [162, 163].

Бисфосфонаты. У пациентов, получавших терапию бисфосфонатами, может наблюдаться легкая и часто бессимптомная ГФ, хотя в некоторых случаях она может быть тяжелой [3, 164, 165]. Частота ГФ (<2 мг/дл) на фоне лечения памидронатом и золедроновой кислотой составляет 7 и 12% соответственно [166]. Введение памидроната или золедроновой кислоты обычно вызывает преходящую ГФ из-за повышенной секреции ПТГ в ответ на резкое снижение уровня кальция [165, 167, 168]. Описаны также случаи краткосрочной бессимптомной ГФ при приеме ризедроната, этидроната и алендроната.

Деносумаб. В литературе описано развитие тяжелой ГФ на фоне назначения деносумаба у пациента с ранее существовавшей гипофосфатемической остеопорозом [26]. Деносумаб представляет собой моноклональное антитело против рецептор-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа бета (англ. Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand, RANK-L), которое используется для лечения больных с остеопорозом или костными метастазами солидных опухолей. RANK-L экспрессируется остеобластами и вызывает остеокластогенез и резорбцию кости за счет активации RANK на остеокластах. Деносумаб вызывает снижение активности остеокластов и повышение минеральной плотности костной ткани, при этом ингибирование резорбции костной ткани может привести к гипокальциемии и компенсаторному повышению уровня ПТГ, что впоследствии приводит к фосфатурии и ГФ [26, 169, 170]. Назначения деносумаба следует избегать у пациентов с нелеченной остеопорозом или дефицитом витамина D, так как он может привести к гипокальциемии и ГФ, ухудшая течение основного заболевания костей [26]. Тяжелая ГФ может развиваться при применении деносумаба либо у диализных пациентов в терминальной стадии онкологического заболевания, либо при одновременном назначении с парентеральными формами железа [169, 170].

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology (ASCO) [171, 172], во время лечения остеомодифицирующими агентами, включая деносумаб, памидронат и золедроновую кислоту, следует контролировать уровень сывороточного фосфора. В частности, было предложено измерять уровень фосфора в сыворотке крови перед первым введением данных препаратов, а затем каждые 6 месяцев [166].

Терипаратид. Использование терипаратида, рекомбинантной формы ПТГ, используемой для лечения остеопороза, ассоциировано с развитием легкой, преходящей ГФ [4]. Однако описан случай возникновения тяжелой, стойкой ГФ и гиперкальциемии у больной с печеночной недостаточностью, которая явилась причиной пролонгации действия терипаратида [49].

Эстрогены. Эстрогены подавляют экспрессию натрий-зависимых ко-транспортёров типа IIa и IIc в проксимальных канальцах почек. ЛИ ГФ, ассоциированная с приемом эстрогенов, не является дозозависимой и наблюдается как при применении высоких доз диэтилстильбидифосфата, ранее прописываемого пациентам с метастатическим раком простаты, так и при использовании низких доз эстрогенов, например, в качестве заместительной терапии у женщин в постменопаузе. Оральные контрацептивы, содержащие еще меньшие дозы эстрогенов, являются потенциально важной, но недостаточно изученной причиной ЛИ ГФ. Патологический механизм развития эстроген-ассоциированной ГФ обусловлен повышенной экскрецией фосфатов почками [42, 43].

Парацетамол. ЛИ ГФ – установленный исход отравления парацетамолом с пропорциональной зависимостью между уровнем снижения фосфатов и тяжестью поражения печени. Описан случай угрожающей жизни ГФ после выздоровления от фульминантной печеночной недостаточности из-за острой передозировки парацетамолом [173]. Возможные лежащие в основе патологические механизмы включают повышенное почечное выведение фосфатов, вероятно, из-за ограниченной канальцевой реабсорбции и внутриклеточного сдвига [76, 174].

Антациды. С развитием ЛИ ГФ ассоциирован и прием антацидов [176]. Описан случай антацид-индуцированной тяжелой ГФ с развитием остеопороза на фоне длительного приема высоких доз антацидов, содержащих гидроксид алюминия [176]. Антациды, содержащие магний/кальций/алюминий, снижают всасывание фосфора в кишечнике, поступившего с пищей, они также влияют на эндогенную секрецию фосфатов, которая происходит в тонком кишечнике во время процесса пищеварения [3]. В обычных дозах эти препараты не вызывают ГФ при условии полноценного питания. Однако при длительной терапии высокими дозами антацидов в сочетании с недостаточным питанием риск развития ГФ увеличивается в значительной степени. Особую настороженность в отношении возникновения антацид-индуцированной ГФ следует проявить при назначении этих препаратов пациентам с синдромом нарушения питания (мальнутриции) [3].

Ниацин. Ниацин – это органическое соединение, используемое для лечения гиперлипидемии. По данным *post-hoc* анализа, включившего 1547 пациентов с дислипидемией, было показано, что терапия ниацином пролонгированного действия вызывает стойкое снижение концентрации фосфата в сыворотке на 0,13 ммоль/л (0,4 мг/дл), т.е. примерно на 10% от исходного уровня [80]. Механизм ниацин-индуцированной ГФ связан с нарушением абсорбции фосфата за счет снижения экспрессии натрийзависимого котранспортера фосфата типа IIb в тонком кишечнике [80, 81, 177].

Заключение

ГФ – это очень часто недогнанируемое нарушение электролитного баланса, которое в том числе может быть вызвано приемом ряда ЛС, рутинно используемых в клинической практике врачами различных специальностей. ЛИ ГФ тяжелой степени может иметь серьезные последствия – острую сердечную и дыхательную недостаточность, гемолитическую анемию, рабдомиолиз, энцефалопатию и др. Повышение осведомленности практикующих врачей о рисках развития ЛИ ГФ необходимо для профилактики, ранней диагностики и повышения эффективности лечения этой потенциально жизнеопасной НЛР.

Список литературы / References

1. Christov M., Juppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):685–706. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.004>.
2. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008;35(2):215–37. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.007>.
3. Liamis G., Milionis H. J., Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010;103(7):449–59. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq039>.
4. Megapanou E., Florentin M., Milionis H., Elisaf M., Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020;43(3):197–210. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>.
5. Tsimberidou A. M., O'Brien S. M., Cortes J. E., Faderl S., Andreeff M., Kantarjian H. M. et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and gM-CSF (FACPM) in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:767–2. <https://doi.org/10.1080/10428190290016872>.
6. Perazella M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713–21. <https://doi.org/10.2215/CJN.02780312>.
7. Stava C. J., Jimenez C., Hu M. L., Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2009; 3:75–88. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0083-4>.
8. Ledeganck K. J., Boulet G. A., Bogers J. J., Verpooten G. A., De Winter B. Y. The TRPM6/EGF pathway is downregulated in a rat model of cisplatin nephrotoxicity. *PLoS One.* 2013;8(2): e57016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057016>.
9. Yamamoto Y., Akashi Y., Minami T., Nozawa M., Kiba K., Yoshikawa M. et al. Serious hypokalemia associated with abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cause Rep Urol.* 2018;2018:1414395. <https://dx.doi.org/10.1155/2F2018%2F1414395>.
10. Madison D. L., Beer T. M., Blizotes M. M. Acute estramustine induced hypocalcemia unmasking severe vitamin d deficiency. *Am J Med.* 2002;112:680–1. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01101-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01101-4).
11. Kondo R., Watanabe S., Shoji S., Ichikawa K., Abe T., Baba J. et al. A phase II study of irinotecan for patients with previously treated small-cell lung cancer. *Oncology.* 2018;94:223–32. <https://doi.org/10.1159/000486622>.
12. Berman E., Nicolaidis M., Maki R. G. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354:2006–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051140>.
13. François H., Coppo P., Hayman J. P., Fouqueray B., Mougnot B., Ronco P. Partial fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:298–301. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.039>.
14. Mir O., Coriat R., Boudou-Rouquette P., Durand J. P., Goldwasser F. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann Oncol.* 2012;23:280–1. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr525>.
15. Wanchoo R., Jhaveri K. D., Deray G., Launay-Vacher V. Renal effects of bRAF inhibitors: a systematic review by the cancer and the kidney international network. *Clin Kidney J.* 2016;9:245–51. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv149>.
16. Micelich K. C., Futscher B., Koch D., Fisher R. L., Erickson L. C. Phase I study of streptozocin- and carmustine-sequenced administration in patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:256–60. <https://doi.org/10.1093/jnci/84.4.256>.
17. Rago R. P., Miles J. M., Sufit R. L., Spriggs D. R., Wilding G. Suramin-induced weakness from hypophosphatemia and mitochondrial myopathy. Association of suramin with mitochondrial toxicity in humans. *Cancer* 1994;73:1954–9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940401\)73:7%3C1954::aid-cn-cr2820730729%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940401)73:7%3C1954::aid-cn-cr2820730729%3E3.0.co;2-h).

18. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative hypocalcaemia and muscle cramps in patients receiving imatinib for gastrointestinal stromal tumour. *Sarcoma*. 2006;2006:1–3. <https://doi.org/10.1155/srsm/2006/48948>.
19. Popat R., Brown S.R., Flanagan L., Hall A., Gregory W., Kishore B., et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3: e572–e80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30165-X).
20. Glezerman I.G., Kewalramani T., Jhaveri K. Reversible fanconi syndrome due to lenalidomide. *NDT Plus*. 2008;1:215–7. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn044>.
21. Tie Y., Ma X., Zhu C., Mao Y., Shen K., Wei X., et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: a meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer*. 2017;140:948–58. <https://doi.org/10.1002/ijc.30501>.
22. Delbaldo C., Raymond E., Vera K., Hammershaimb L., Kaucic K., Lozahic S., et al. Phase I and pharmacokinetic study of etaracizumab (AbegrinTM), a humanized monoclonal antibody against avβ3 integrin receptor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2008;26:35–43. <https://doi.org/10.1007/s10637-007-9077-0>.
23. Shaikh A., Wiisanene M.E., Gunderson H.D., Leung N. Acquired fanconi syndrome after treatment with capecitabine, irinotecan, and bevacizumab. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1370–3. <https://doi.org/10.1345/aph.1M120>.
24. Schneeweiss A., Park-Simon T.W., Albanell J., Lassen U., Cortés J., Dieras Y., May M., Schindler C., Marmé F., Cejalvo J.M., Martínez-García M., González L., Lopez-Martin J., Welt A., Levy C., Joly F., Michielin F., Jacob W., Adessi C., Moisan A., Meneses-Lorente G., Racek T., James L., Ceppl M., Hasmann M., Weisser M., Cervantes A. Phase Ib study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumretuzumab combined with the anti-HER2 antibody pertuzumab and paclitaxel in hER3- positive, hER2-low metastatic breast cancer. *Invest New Drugs*. 2018;36:848–59. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0562-4>.
25. Moore K.N., Borghaei H., O'Malley D.M., Jeong W., Seward S.M., Bauer T.M., et al. Phase I dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α -targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer*. 2017;123:3080–87. <https://doi.org/10.1002/cncr.30736>.
26. Chung T.L., Chen N.C., Chen C.L. Severe hypophosphatemia induced by denosumab in a patient with osteomalacia and tenofovir disoproxil fumarate-related acquired Fanconi syndrome. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):519–523. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4679-2>.
27. Sakurada H., Kawase Y., Mizuno H., Naito K., Yamamura M. A case of hypophosphatemia induced by administration of amrubicin in a patient with small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018;45:1369–71. <https://dx.doi.org/10.3389%2Fonc.2020.00779>.
28. Decaux G. Tetracycline-induced renal hypophosphatemia in a patient with a syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *Nephron* 1988; 48:40–2. <https://doi.org/10.1159/000184866>.
29. Alexandridis G., Liberopoulos E., Elisaf M. Aminoglycoside- induced reversible tubular dysfunction. *Pharmacology* 2003; 67:118–20. <https://doi.org/10.1159/000067797>.
30. Min H.K., Kim E.O., Lee S.J., Chang Y.K., Suh K.S., Yang C.W., Kim S.Y., Hwang H.S. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis. *BMC Nephrol*. 2013;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-13>.
31. Tolman K.G., Jubiz W., Sannella J.J., Madsen J.A., Belsey R.E., Goldsmith R.S. et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics*. 1975; 56:45–50.
32. Heidari R., Jafari F., Khodaei F., Shirazi Yeganeh B., Niknahad H. Mechanism of valproic acid-induced Fanconi syndrome involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rat kidney: valproic acid-induced Fanconi syndrome. *Nephrology*. 2018;23(4):351–61. <https://doi.org/10.1111/nep.13012>.
33. Ono H. Sodium valproate-induced Fanconi syndrome in two severely disabled patients receiving carnitine supplementation. *Clin Exp Nephrol*. 2019;148–149. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1581-3>.
34. Hu C.Y., Lee B.J., Cheng H.F., Wang C.Y. Acetazolamide-related life-threatening hypophosphatemia in a glaucoma patient. *J Glaucoma*. 2015;24(4):e31–3. <https://doi.org/10.1097/jig.0000000000000185>.
35. Itescu S., Haskell L.P., Tannenber A.M. Thiazide-induced clinically significant hypophosphatemia. *Clin Nephrol*. 1987;27(3):161–2.
36. Plante G.E., Lafreniere M.C., Tam P.T., Sirois P. Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med* 1988;84:26–30.
37. Milionis H.J., Alexandrides G.E., Liberopoulos E.N., Bairaktari E.T., Goudevenos J., Elisaf M.S. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:167–73. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00234-3).
38. Donhowe J.M., Freier E.F., Wong E.T., Steffes M.W. Factitious hypophosphatemia related to mannitol therapy. *Clin Chem*. 1981;27(10):1765–9.
39. Eisenbrey A.B., Mathew R., Kiechel F.L. Mannitol interference in an automated serum phosphate assay. *Clin Chem*. 1987;33(12):2308–9.
40. Mechanick J.I., Liu K., Niernan D.M., Stein A. Effect of a convenient single 90-mg pamidronate dose on biochemical markers of bone metabolism in patients with acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2006; 29:406–12. <https://doi.org/10.1080/10790268.2006.11753890>.
41. Body J.J., Lortholary A., Romieu G., Vigneron A.M., Ford J. A dose-finding study of zoledronic acid in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1557–61. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1557>.
42. Faraoui S., Levi M., Soleimani M., Amlal H. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2008;73(10):1141–50. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.33>.
43. Bech A.P., Hoorn E.J., Zietse R., Wetzels J.F.M., Nijenhuis T. Yield of diagnostic tests in unexplained renal hypophosphatemia: a case series. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1017-z>.
44. Aitken J.M., Hart D.M., Smith D.A. The effect of long-term mes- tranol administration on calcium and phosphorus homeostasis in oophorectomized women. *Clin Sci*. 1971; 41:233–6. <https://doi.org/10.1042/cs0410233>.
45. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017;82:1–46. <https://doi.org/10.1016/bbs.2017.06.005>.
46. Body J.J., Cryer P.E., Offord K.P., Heath H. 3rd. Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man. Physiological effects of circulating epinephrine on plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone, and calcitonin. *J Clin Invest*. 1983; 71:572–8. <https://doi.org/10.1172/jci110802>.
47. Santana e Meneses J.F., Leite H.P., de Carvalho W.B., Lopes E. Jr. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10:234–8. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181937042>.
48. Arroliga A.C., Guntupalli K.K., Beaver J.S., Langhoff W., Marino K., Kelly K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1299–307. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318193cec94>.
49. Hajime M., Okada Y., Mori H., Tanaka Y. A case of teriparatide- induced severe hypophosphatemia and hypercalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(5):601–4. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0564-z>.
50. Andrade L., Reboucas N.A., Seguro A.C. Down-regulation of Na+ transporters and AQP2 is responsible for acyclovir- induced polyuria and hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2004; 65:175–83. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00359.x>.
51. Monteiro J.L., De Castro I., Seguro A.C. Hypophosphatemia induced by acyclovir. *Transplantation*. 1993; 55:680–2.
52. Kahn J., Lagakos S., Wulfsohn M., Cheng D., Miller M., Cherrington J. et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282:2305–12. <https://doi.org/10.1001/jama.282.24.2305>.
53. Cheng C.-Y., Chang S.-Y., Lin M.-H., Ku S.-Y., Sun N.-L., Cheng S.-H. Tenofovir disoproxil fumarate-associated hypophosphatemia as determined by fractional excretion of filtered phosphate in HIV- infected patients. *J Infect Chemother*. 2016;22(11):744–7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.008>.
54. Saeedi R., Jiang S.Y., Holmes D.T., Kendler D.L. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(6):665–8. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9854-7>.
55. Prince R.L., Monk K.J., Kent G.N., Dick L., Thompson P.J. Effects of theophylline and salbutamol on phosphate and calcium metabolism in normal subjects. *Miner Electrolyte Metab*. 1988;14(5):262–5.
56. Raschka C., Koch H.J. Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations should be associated with severe proximal tubular damage. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:738–9. <https://doi.org/10.1191/096032799678839662>.
57. Webster R., Sheriff S., Faraoui R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlal H. Klotho/fibroblast growth factor 23- and pTH-independent estrogen receptor-alpha-mediated direct downregulation of nPiIla by estrogen in the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F249–59. <https://dx.doi.org/10.1152%2Fajprenal.00542.2015>.
58. Schacht R.G., Feiner H.D., Gallo G.R., Lieberman A., Baldwin D.S. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer*. 1981;48:1328–34. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810915\)48:6%3C1328::AID-CNCR2820480613%3E3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810915)48:6%3C1328::AID-CNCR2820480613%3E3.0.CO;2-N).
59. Peterson B.A., Collins A.J., Vogelzang N.J., Bloomfield C.D. 5- Azacytidine and renal tubular dysfunction. *Blood*. 1981;57:182–5.
60. Abdelal W., Kantarjian H.M., Borthakur G., Garcia-Manero G., Patel K.P., Jabbour E.J. et al. The combination of quizaritinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood*. 2006;128:1642.
61. Morgan R.J., Synold T.W., Longmate J.A., Quinn D.I., Gandara D., Lenz H.J. et al. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of e7389(eribulin, halicondrin b analog) during a phase I trial in patients with advanced solid tumors: a california cancer consortium trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:897–907. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2868-7>.
62. Evans T.R.J., Dean E., Molife L.R., Lopez J., Malcom R., Fatima E.K. et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of eribulin-liposomal formulation in patients with solid tumours. *Br J Cancer*. 2019;120:379–86. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41416-019-0377-x>.
63. Kawamura H., Tanaka S., Uenami Y., Tani M., Ishitani M., Morii S. et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Invest*. 2018;65:50–5. <https://doi.org/10.2152/jmi.65.50>.
64. Rasmussen A. Hypophosphatemia during postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand*. 1985;151(6):497–500.
65. Bode J.C., Zelder O., Rumpelt H.J., Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intrave- nous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1973;3(5):436–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1973.tb02211.x>.
66. Liamis G., Filipatos T.D., Elisaf M.S. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: individualizing infusion therapy. *Postgrad Med*. 2015;127(4):405–12. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1029421>.
67. Kawamura H., Tanaka S., Uenami Y., Tani M., Ishitani M., Morii S. et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Invest*. 2018;65(1.2):50–5. <https://doi.org/10.2152/jmi.65.50>.
68. Windpessl M., Mayrbauer B., Baldinger C., Tiefenthaler G., Prischl F.C., Wallner M. et al. Refeeding syndrome in oncology: report of four cases. *World J Oncol*. 2017;8(1):25–9. <https://doi.org/10.14740/wjon1007w>.
69. Şan E.S., Erdoğan S., Boşnak M., Şan M. Hypophosphatemia associated risk factors in pediatric intensive care patients. *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):35. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.01.006>.
70. Marinella M.A. Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology. *J Support Oncol*. 2009;7(1):11–6.
71. Fuentes E., Yeh D.D., Quraishi S.A., Johnson E.A., Kaafarani H., Lee J. et al. Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(2):252–7. <https://doi.org/10.1177/0885533616662988>.
72. Kraff M.D., Btaiche I.F., Sacks G.S., Kudsk K.A. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(16):1663–82. <https://doi.org/10.2146/ajhp040300>.
73. Tsimberidou A.M., O'Brien S.M., Cortes J.E., Faderl S., Andreeff M., Kantarjian H.M. et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF (FACPM) in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(4):767–72. <https://doi.org/10.1080/10428190290016872>.
74. Wolf M., Chertov G.M., Maccougall I.C., Kaper N., Krop J., Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3(23): e124486. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124486>.

75. Dawson D.J., Babbs C., Warnes T.W., Neary R.H. Hypophosphataemia in acute liver failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295:1312-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6609.1312>.
76. Jones A.F., Harvey J.M., Vale J.A. Hypophosphataemia and phosphaturia in paracetamol poisoning. *Lancet*. 1989;2:608-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90724-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90724-1).
77. Florkowski C.M., Jones A.F., Guy J.M., Husband D.J., Stevens J. Retinol binding proteinuria and phosphaturia: markers of paracetamol-induced nephrotoxicity. *Ann Clin Biochem*. 1994;31:331-4. <https://doi.org/10.1177%2F000456329403100404>.
78. Wolansky L.J., Cadavid D., Punia V., Kim S., Cheriyan J., Haghghi M. et al. Hypophosphatemia is associated with the serial administration of triple-dose gadolinium to patients for brain MRI: hypophosphatemia from serial, 3-dose gadolinium. *J Neuroimaging*. 2015;25(3):379-83. <https://doi.org/10.1111/jon.12241>.
79. Gaasbeek A., Meinders A.E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1094-101. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.014>.
80. Maccubbin D., Tipping D., Kuznetsova O., Hanlon W.A., Bos-tom A.G. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):582-9. <https://doi.org/10.2215/cjn.07341009>.
81. Ginsberg C., Ix J.H. Nicotinamide and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):285-91. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000236>.
82. Eddalat-Nejad M., Zameni F., Talaie A. The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients. *Indian J Nephrol*. 2012;22(3):174-178. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0971-4065.98751>.
83. Yasmeen G., Dawani M.L., Mahboob T. Hypophosphatemic effect of niacin extended release in ischemic kidney disease. *EXCLI J*. 2015 Oct 14;14:1095-103. <https://doi.org/10.17179/excli2015-537>.
84. Choi N.-W. Kidney and phosphate metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2008;6(2):77-85.
85. Ljunghall S., Joborn H., Rastad J., Akerstrom G. Plasma potassium and phosphate concentrations—influence by adrenaline infusion, beta-blockade and physical exercise. *Acta Med Scand* 1987; 221:83-93. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1987.tb01248.x>.
86. Buell J.F., Berger A.C., Plotkin J.S., Kuo P.C., Johnson L.B. The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg* 1998; 133:757-61. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.7.757>.
87. Crook M.A. Hypophosphataemia and hypokalaemia in patients with hypomagnesaemia. *Br J Biomed Sci*. 1994;51(1):24-7.
88. Liamis G., Liberopoulos E., Alexandridis G., Elisaf M. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res*. 2012;25(4):149-58. <https://doi.org/10.1684/mrh.2012.0325>.
89. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;16(2):488-96. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.488>.
90. Izzedine H., Launay-Vacher V., Isnard-Bagnis C., Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):292-309. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50037>.
91. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. Pharmacologically-induced metabolic acidosis: a review. *Drug Saf*. 2010;33(5):371-91.
92. Tejada A., Saffarian N., Uday K., Dave M. Hypophosphatemia in end stage renal disease. *Nephron* 1996; 73:674-8. <https://doi.org/10.2165/11533790-000000000-00000>.
93. Aubier M., Murciano D., Lecocq Y., Viies N., Jacquens Y., Squara P., Pariente R.: Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985; 313:420-424. <https://doi.org/10.1056/nejm198508153130705>.
94. Gravelyn T.R., Brophy N., Siegert C., Peters-Golden M.: Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med*. 1988; 84:870-876. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90065-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90065-4).
95. O'Connor L.R., Wheeler W.S., Bethune J.E.: Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977;297:901-903. <https://doi.org/10.1056/nejm197710272971702>.
96. Brautbar N., Baczynski R., Carpenter C., Massry S.G.: Effects of phosphate depletion on the myocardium. *Adv Exp Med Biol*. 1982;151:199-207. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4259-5_26.
97. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S., Vidne B., Singer P.: Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:306-310. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.004>.
98. Ognibene A., Ciniglio R., Greifenstein A., Jarjoura D., Cugino A., Blend D., Whittier F.: Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J*. 1994;87:65-69. <https://doi.org/10.1097/00007611-199401000-00014>.
99. Jacob H.S., Amsden T.: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1971;285:1446-1450. <https://doi.org/10.1056/nejm197112232852602>.
100. Melvin J.D., Watts R.G.: Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol* 2002;69:223-224. <https://doi.org/10.1002/ajh.10071>.
101. Rasmussen A., Segel E., Hessel I., Borregaard N.: Reduced function of neutrophils during routine postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand* 1988; 154:429-433.
102. Ravenscroft A.J., Valentine J.M., Knappett P.A.: Severe hypophosphatemia and insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Anaesthesia* 1999; 54:198. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00783.x>.
103. Singhal P.C., Kumar A., Desroches L., Gibbons N., Mattana J.: Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992;92:458-464. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90740-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90740-3).
104. Knoche J.P., Barcenas C., Cotton J.R., Fuller T.J., Haller R., Carter N.W.: Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 1978;62:1240-1246. <https://dx.doi.org/10.1172%2FJCI109244>.
105. Mitchell A.W., Burn D.J., Reading P.J.: Central pontine myelinolysis temporally related to hypophosphatemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:820. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.6.820>.
106. Falcone N., Compagnoni A., Meschini C., Perrone C., Nappo A.: Central pontine myelinolysis induced by hypophosphatemia following Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci* 2004;24:407-410. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0197-9>.
107. Shar R., Halabe A., Rishver S., Tilis Y., Matas Z., Fux A., Boaz M., Weinstein J.: Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006, 36:67-72.
108. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S., Vidne B., Singer P.: Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 26:306-310.
109. Zazzo J.F., Troche G., Ruel P., Maitenant J.: High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med* 1995;21:826-831. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.004>.
110. Hoffmann M., Zemlin A.E., Meyer W.P., Erasmus RT.: Hypophosphatemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol* 2008;61:1104-1107. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.054940>.
111. Wilson H.K., Keuer S.P., Lea A.S., Boyd AE, Eknayan G.: Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982;142:517-520.
112. Fisher J., Magid N., Kallman C., Fanucchi M., Klein L., McCarthy D., Roberts I., Schulman G.: Respiratory illness and hypophosphatemia. *Chest* 1983;83:504-508. <https://doi.org/10.1378/chest.83.3.504>.
113. Woodhead M.A., Macfarlane J.T.: Legionnaires' disease: a review of 79 community acquired cases in Nottingham. *Thorax* 1986;41:635-640. <https://doi.org/10.1136/thx.41.8.635>.
114. Sankaran R.T., Mattana J., Pollack S., Bhat P., Ahuja T., Patel A., Singhal P.C.: Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest* 1997;111:595-600. <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.595>.
115. Vaidyanathan D., Venkatesan S., Ramadesikan V.K.: Serum phosphate in acute myocardial infarction. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000;44:225-228.
116. Chung P.Y., Sitrin M.D., Te HS.: Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2003;9:248-253. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50053>.
117. Camp M.A., Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16:365-8
118. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. с соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фарматека. 2020;6:113-126. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;27(6):113-126 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.6.113-126>.
119. Остроумова О.Д., Близняк С.А., Кочетков А.И., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия. Медицинский алфавит. 2021;(1):49-56. Ostroumova O.D., Bliznyuk S.A., Kochetkov A.I., Komarova A.G. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical alphabet*. 2021;(1):49-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>.
120. Остроумова Т.М., Толмачева В.А., Остроумова О.Д., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированная дистония. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):4-8. Ostroumova T.M., Tolmacheva V.A., Ostroumova O.D., Parfenov V.A. Drug-induced dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):4-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-4-8>.
121. Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная эозинофилия. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019;7(4):176-189. Ostroumova O.D., Shahova E.Yu., Kochetkov A.I. Drug-Induced Eosinophilia. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):176-189. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>.
122. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлова Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(3):109-122. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavlova E.E., Kravchenko E.V. Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):109-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>.
123. Halevy J., Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:153-5.
124. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):50-7. <https://doi.org/10.1159/000351804>.
125. Brooks M.J., Melnik G. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy* 1995; 15(6):713-726.
126. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология*. 2010;14(1):91-103. Volkov M.M., Kayukov I.G., Smirnov A.V. Phosphorus-calcium metabolism and its regulation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2010;14(1):91-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-1-91-103>.
127. Paterson C.R. Hypophosphataemia: a dangerous disorder. *Nutrition*. 1996;12(7-8):540-1.
128. Сокоуртов Д.А. Гипофосфатемия. <https://www.krasotaimedicina.ru/symptom/blood/hypophosphatemia> Sokorotov D.A. Hypophosphatemia. <https://www.krasotaimedicina.ru/symptom/blood/hypophosphatemia>
129. Shackney S., Hasson J. Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1967; 66:906-16.
130. Winter R.J., Harris C.J., Phillips L.S., Green O.C. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67:897-900.
131. Chemow B., Rainey T.G., Georges LP., O'Brian JT. Iatrogenic hyperphosphatemia: a metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med* 1981; 9:772-4.
132. Shiber J.R. and Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23: 395-400. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(02\)00578-4](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(02)00578-4).
133. Miller D.W. and Slovic C.M. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000;18:457-461. <https://doi.org/10.1053/ajem.2000.7347>.

134. Felsenfeld A. J., Levine B. S. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655–61. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.03.024>
135. Cross H. S., Debiec H., Peterlik M. Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:115–124.
136. Lentz R. D., Brown DM., Kjellstrand C. M. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med.* 1978;89:941–944.
137. Subramanian R., Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:1–8. <https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00001>.
138. de Menezes F. S., Leite H. P., Fernandez J., Benzecry SG., de Carvalho W. B. Hypophosphatemia in critically ill children. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004;59:306–311. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000500015>.
139. Ritz E. Acute hypophosphatemia. *Kidney Int.* 1982;22:84–94.
140. Broman M., Carlsson O., Friberg H., Wieslander A., Godaly G. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesth Scand.* 2011;55:39–45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02338.x>.
141. Datta H. K., Malik M., Neely R. D. G. Hepatic surgery-related hypophosphatemia. *Clin Chim Acta.* 2007;380:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.01.027>.
142. Manghat P., Sodhi R., Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem.* 2014 Nov;51(Pt6):63–66. <https://doi.org/10.1177/0004563214521399>.
143. Riley M. S., Schade D. S., & Eaton R. P. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism.* 1979;28(3):191–194. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90063-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90063-5)
144. San E. S., Erdoğan S., Boşnak M., Şan M. Hypophosphatemia associated risk factors in pediatric intensive care patients. *Turk J Pediatr.* 2017;59(1):35. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.01.006>.
145. Flack J. M., Ryder K. W., Strickland D., Whang R. Metabolic correlates of theophylline therapy: a concentration-related phenomenon. *Ann Pharmacother.* 1994;28(2):175–9. <https://doi.org/10.1177/106002809402800202>.
146. Brady H. R., Ryan F., Cunningham J., Tormey W., Ryan M. P., O'Neill S. Hypophosphatemia complicating bronchodilator therapy for acute severe asthma. *Arch Intern Med.* 1989;149(10):2367–8.
147. Ramachandra V., Chandran P., Philip R., Arunaachalam V., Raman G. V. Effect of mannitol on intraocular pressure in vit-rectomized and nonvitrectomized eyes: a prospective comparative study. *J Glaucoma.* 2019;28(4):318–20. <https://doi.org/10.1097/jiig.0000000000001158>.
148. Milionis H. J., Alexandrides G. E., Liberopoulos E. N., Bairaktari E. T., Goudevenos J., Elisaf M. S. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(2):167–73. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00234-3).
149. Liamis G., Milionis H., Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Pract.* 2008;62(10):1572–80. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01860.x>.
150. Aibiki M., Kawaguchi S., Maekawa N. Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. *Crit Care Med.* 2001;29(9):1726–30. <https://doi.org/10.1097/00003246-200109000-00012>.
151. Alamin M. A., Ahmed A., Suliman A. M. Severe Electrolyte Disturbances Complicated by Seizures and Acute Kidney Injury Within 10 Days of Starting Indapamide. *Cureus.* 2020;12(11):e11303. <https://doi.org/10.7759/cureus.11303>.
152. Itescu S., Haskell L. P., Tannenber A. M. Thiazide-induced clinically significant hypophosphatemia. *Clin Nephrol.* 1987;27(3):161–2.
153. Clinkenbeard E. L., White K. E. Systemic control of bone homeostasis by FGF23 signaling. *Curr Mol Biol Rep.* 2016;2(1):62–71. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40610-016-0035-5>.
154. Andrukhoa O., Zeitl U., Goetz R., Mohammadi M., Lanske B., Erben R. G. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 2012;51(3):621–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.015>.
155. Jakubowiak A. J., Richardson P. G., Zimmerman T., Alsina M., Kaufman J. L., Kandarpa M. et al. Perifosine plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I multiple myeloma research consortium study. *Br J Haematol.* 2012;158:472–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09173.x>.
156. Liamis G., Filippatos G. D., Elisaf M. S. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.064>.
157. Miyawaki A., Ueda T., Nakao A., Adachi M., Ohta M., Yamada I., Takesue Y., Kotani J. Linezolid-induced lactic acidosis followed by severe hypophosphatemia after discontinuation of linezolid. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(2):229–30. <https://doi.org/10.1089/14740338.2017.1335305>.
158. Mohammed S., Knoll S., van Amburg A. III, Mennes P. A. Cefotetan-induced hemolytic anemia causing severe hypophosphatemia. *Am J Hematol* 1994;46:369–370. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830460422>.
159. Brautbar N., Leibovici H., Massry S. G. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. *Miner Electrolyte Metab* 1983;9:45–50.
160. Lee Y.-S., Kim B.-K., Lee H.-J., Dan J. Pathologic femoral neck fracture due to fanconi syndrome induced by adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. *Clin Orthop Surg.* 2016;8(2):232. <https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.2.232>.
161. Shimizu Y., Hiraoka A., Yamago H., Shirashi A., Imai Y., Tatsukawa H. et al. Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy. *Hepatol Res.* 2014;44(11):1081–7. <https://doi.org/10.1111/hepr.12226>.
162. Wei Z., He J., Fu W., Zhang Z. Osteomalacia induced by long-term low-dose adefovir dipivoxil: clinical characteristics and genetic predictors. *Bone.* 2016;93:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.09.017>.
163. Yamamoto T., Maruyama Y., Ohashi N., Yasuda H., Shinzaki M. Hypophosphatemia predicts a failure to recover from adefovir-related renal injury after dose reduction in lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Hepatol Res.* 2017;47(12):1272–81. <https://doi.org/10.1111/hepr.12865>.
164. Nasomyont N., Hornung L. N., Gordon C. M., Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review. *Bone.* 2019;121:60–7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.003>.
165. Clark S. L., Nystrom E. M. A case of severe, prolonged, refractory hypophosphatemia after zoledronic acid administration. *J Pharm Pract.* 2016;29(2):172–6. <https://doi.org/10.1177/0897190015624050>.
166. Nguyen A., Kallis J. A., Sutz T. R., Jeffers K. D. Development of a practice standard for monitoring adult patients receiving bone-modifying agents at a community cancer center. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(6):601–7.
167. Kaur U., Chakrabarti S. S., Gambhir I. S. Zoledronate induced hypocalcaemia and hypophosphatemia in osteoporosis: a cause of concern. *Curr Drug Saf.* 2016;11(3):267–9. <https://doi.org/10.2174/1574886311666160426141647>.
168. Elisaf M., Kalaitzidis S., Siamopoulos K. C. Multiple electrolyte abnormalities after pamidronate administration. *Nephron.* 1998;79(3):337–9. <https://doi.org/10.1159/000045059>.
169. Smyth B., Ong S. Severe hypocalcaemia and hypophosphatemia following intravenous iron and denosumab: a novel drug interaction. *Intern Med J.* 2016;46(3):360–3. <https://doi.org/10.1111/imj.13001>.
170. Masuda H., Kaga K., Inahara M., Araki K., Kojima S., Naya Y. et al. Severe hypophosphatemia following denosumab administration in a hemodialysis patient with progressive prostate cancer. *Urol Case Rep.* 2017;13:63–5. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.eurc.2016.11.019>.
171. Gralow J. R., Biermann J. S., Farooki A., Fornier M. N., Gagel R. F., Kumar R., Lifsos G., McKay R., Padoloff D. A., Srinivas S., Van Poznak C. H., NCCN Task Force Report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2013;11(Suppl 3):S1–50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0215>.
172. Van Poznak C. H., Terin S., Yee G. C., Janjan N. A., Barlow WE., Biermann J. S. et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221–7. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.5209>.
173. Schmidt L. E., Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2002;36(3):659–65. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35069>.
174. Bissell B. D., Davis J. E., Flannery A. H., Adkins D. A., Thompson Bastin M. L. Aggressive treatment of life-threatening hypophosphatemia during recovery from fulminant hepatic failure: a case report. *J Intensive Care Med.* 2018;33(6):375–9. <https://doi.org/10.1177%2F0885066617738715>.
175. Shields H. M. Rapid fall of serum phosphorus secondary to antacid therapy. *Gastroenterology.* 1978;75(6):1137–41.
176. Boutsen Y., Devogelaer J. P., Malghem J., Noël H. & Nagant de Deuxchaisnes C. Antacid-induced osteomalacia. *Clinical Rheumatology.* 1996;15(11):75–80. <https://doi.org/10.1007/bf02231691>.
177. Chines A., Pacifici R. Antacid and succralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: a case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int.* 1990;47(5):291–5. <https://doi.org/10.1007/bf02555911>.

Статья поступила / Received 10.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.06.2021
Принята в печать / Accepted 22.06.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostromova.olga@mail.ru
Близнюк Светлана Александровна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения для больных с инфарктом миокарда № 28². E-mail: sabilznyuk@mail.ru
Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru
Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. главного врача по региональному сосудистому центру². E-mail: bellis-06@mail.ru

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

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

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

About authors

Ostromova Olga D., DM Sci, professor; head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: ostromova.olga@mail.ru
Kochetkov Alexey I., PhD Med, associate professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: ak_info@list.ru
Bliznyuk Svetlana A., PhD Med, cardiologist of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction No. 28. E-mail: sabilznyuk@mail.ru
Komarova Anna G., PhD Med, cardiologist, deputy chief physician for the Regional Vascular Center². E-mail: bellis-06@mail.ru

¹ Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostromova Olga Dmitrievna.
E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О. Д., Близнюк С. А., Кочетков А. И., Комарова А. Г. Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия. *Медицинский алфавит.* 2021; (23): 79–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>

For citation: Ostromova O. D., Bliznyuk S. A., Kochetkov A. I., Komarova A. G. Drug-induced hypophosphatemia. *Medical alphabet.* 2021; (23): 79–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>

Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Фокус на препараты, применяемые в неврологии и онкологии

А. И. Листратов¹, А. Г. Комарова², Е. В. Алешкович², М. В. Величко³, О. Д. Остроумова^{1,4}

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

²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

³ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», г. Сергиев Посад

⁴Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

РЕЗЮМЕ

Гипонатриемия (ГН) является значимым нарушением водно-электролитного баланса в клинической практике. Одной из ведущих причин снижения уровня натрия являются лекарственные средства (ЛС). Антидепрессанты, противосудорожные, антипсихотические, противоопухолевые препараты и опиоидные анальгетики являются наиболее частыми препаратами-индукторами гипонатриемии. Особое внимание следует уделять лицам с онкологическими заболеваниями, которые часто получают несколько препаратов-индукторов ГН. Факторами риска развития лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГН при приеме большинства препаратов являются женский пол, снижение массы тела и пожилой возраст. У лиц, получающих терапию перечисленными препаратами, необходимо оценивать факторы риска снижения уровня натрия, клинические проявления со стороны нервной системы, определять уровень натрия в динамике. Особую осторожность необходимо проявлять при лечении пожилых пациентов, так как у них имеется сразу несколько факторов риска развития ЛИ ГН. Данные меры позволят профилировать развитие ГН и ее тяжелых и иногда фатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия, лекарственно-индуцированная гипонатриемия, нежелательные реакции, лекарственные средства, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with drug-induced hyponatremia

A. I. Listratov¹, A. G. Komarova², E. V. Aleshkovich², M. V. Velichcko³, O. D. Ostroumova^{1,4}

¹Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

²Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

³Sergiev Posad District Hospital

⁴Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

SUMMARY

Hyponatremia (HN) is a significant disturbance of the water-electrolyte balance in clinical practice. Drugs are one of the leading causes of low sodium level. Antidepressants, antiepileptic, antipsychotic, antineoplastic drugs and opioid analgesics are the most common medications that induce hyponatremia. Special attention should be paid to people with cancer, who often receive several drugs that induce HN. Risk factors for the development of drug-induced (DI) HN when taking most medications are female sex, weight loss, and old age. In persons receiving therapy with the listed drugs, it is necessary to assess the risk factors for a decrease in the sodium level, clinical manifestations from the nervous system, and to determine the sodium level in dynamics. Special care must be taken when treating elderly patients, since they have several risk factors for the development of DI HN. These measures will help prevent the development of HN and its severe and sometimes fatal complications.

KEY WORDS: Hyponatremia, drug-induced hyponatremia, adverse reactions, drugs, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГН – гипонатриемия

ГХТ – гидрохлортиазид

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛИ ГН – лекарственно-индуцированная гипонатриемия

ЛС – лекарственные средства

НР – нежелательные реакции

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

CTLA-4 – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4)

EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)

Гипонатриемия (ГН) – снижение концентрации натрия в сыворотке крови – является самым частым электролитным нарушением, которое может приводить к развитию серьезных осложнений (неврологические нарушения, такие как судороги, нарушения сознания для острой ГН, падения и переломы для хронической), поэтому особое внимание следует уделять ее модифицируемому этиологическим факторам [1, 2]. Одной из частых причин данного электролитного нарушения является прием ряда лекарственных средств (ЛС) [3]. В случае, если гипонатриемия возникает вследствие приема ЛС, применяется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) ГН. В данной статье будут рассмотрены отдельные препараты, прием которых ассоциирован с возникновением ЛИ ГН, патофизиологические механизмы развития данного ЛИ заболевания, факторы риска, подходы к лечению и профилактике.

Поскольку в работах, посвященных ЛИ ГН, оценивались различные классы препаратов и их конкретные представители, исследования проводились на различных выборках пациентов, вклад конкретного ЛС в развитие ЛИ ГН часто оценить затруднительно. Однако исследователи сходятся в том, что в большинстве случаев ЛИ ГН вызывают тиазидные/тиазидоподобные диуретики [4]. Более того, имеются данные о том, что тиазидные диуретики являются причиной не только большинства случаев ЛИ ГН, но и наиболее частой причиной ГН в целом [5]. К тиазидным диуретикам относятся хлоротиазид, гидрохлоротиазид, к тиазидоподобным – хлорталидон, индапамид. Частота развития ГН на фоне приема гидрохлоротиазида достигает 38,7% [6]. Также важную роль в развитии ЛИ ГН играют антидепрессанты [7], среди которых необходимо отметить венлафаксин, препарат из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), на фоне приема которого частота ГН достигает 71% [8]. Кроме того, ЛИ ГН возникает на фоне применения антипсихотических препаратов, в особенности атипичных нейролептиков, таких как клозапин, оланзапин [7], противоэпилептических средств из всех классов [9], противоопухолевых препаратов [10], таких антигипертензивных препаратов, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла, рамиприла и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана [11], опиоидных анальгетиков [12] и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13]. В первой части статьи будут рассмотрены группы ЛС, применяющиеся для лечения неврологических и онкологических больных.

Антидепрессанты

Связь между приемом антидепрессантов и развитием ГН описана еще в середине 70-х годов прошлого столетия в связи с широким внедрением в клиническую практику amitriptилина и пристально изучалась с конца XX века после появления селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Распространенность. ГН является нежелательной реакцией (НР) трициклических антидепрессантов, хотя и не самой частой – ее частота составляет 0,33% [14]. Наиболее часто ЛИ ГН развивается на фоне применения антидепрессантов из группы СИОЗС, таких как флуоксетин, пароксетин, эсциталопрам, а также венлафаксина, антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). По литературным данным, частота возникновения ГН на фоне приема СИОЗС достигает 40% [7], а на фоне приема венлафаксина может достигать 71% [8]. Необходимо отметить, что пациенты, получающие антидепрессанты из группы СИОЗС, имеют трехкратное увеличение риска развития ГН по сравнению с пациентами, получающими терапию другими антидепрессантами [15]. Снижение уровня натрия на фоне терапии антидепрессантами других классов встречается реже и менее изучено. Таким образом, хотя описанные ниже особенности ГН характеризуют, согласно литературным данным, антидепрессанты всех групп, в большей степени они относятся именно к СИОЗС.

Патофизиологический (-ие) механизм (-ы). Антидепрессанты вызывают ГН путем развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Данные препараты, с одной стороны, увеличивают продукцию антидиуретического гормона (АДГ) в гипоталамусе, а с другой стороны, увеличивают чувствительность канальцев почек к АДГ [16]. АДГ, синтезируемый гипоталамусом, играет важную роль в поддержании водно-солевого баланса организма, задерживая воду в дистальном канальце нефрона и провоцируя жажду. Следовательно, СНСАДГ, в том числе который развивается вследствие приема антидепрессантов и некоторых других ЛС, приводит к ГН и гипоосмолярности.

Факторами риска развития ГН на фоне приема антидепрессантов являются пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, летний сезон, ГН в анамнезе, исходно низкий уровень натрия, доза препарата [7]. Для СИОЗС фактором риска также является недавно перенесенная пневмония, причины такой связи авторы не объясняют [17].

Клиническая картина. Клинические проявления, а также лечение и профилактика ГН схожи у антидепрессантов и антипсихотических препаратов и будут рассмотрены для данных двух групп ЛС. ГН у пациентов с психическими нарушениями чаще всего не сопровождается симптомами и является случайной находкой в анализе крови. Если уровень натрия продолжает снижаться, у пациента может появиться головная боль, мышечные подергивания, возможно появление сильного возбуждения [18]. Дальнейшее снижение уровня натрия <120 ммоль/л может приводить к тяжелой неврологической симптоматике и проявляться судорогами, ступором, появлением дыхания Чейн – Стокса, снижением сухожильных рефлексов и даже комой [18].

Лечение. В случае развития ГН на фоне приема антидепрессантов и антипсихотических препаратов, если уровень натрия находится в пределах 130–134 ммоль/л, возможно динамическое наблюдение, увеличение

потребления соли. В случаях, когда наблюдается дальнейшее снижение уровня натрия, необходимо рассмотреть отмену препарата. Если отмена препарата не приводит к нормализации уровня натрия, следует ограничить прием жидкости – от 500 до 1000 мл в сутки. В случае развития умеренной (125–129 ммоль/л) и тяжелой (<125 ммоль/л) ГН необходима отмена препарата, ограничение потребляемой жидкости, в случае появления неврологической симптоматики – назначение гипертонического раствора хлорида натрия [7].

Профилактика. При терапии антидепрессантами и антипсихотическими препаратами необходимо определять уровень натрия через 1 и через 2 недели после ее инициации, а также после каждого повышения дозы данных ЛС [17]. Особое внимание следует уделять пациентам, принимающим одновременно диуретическую терапию. У таких пациентов необходим контроль уровня натрия в динамике. При обнаружении ГН необходимо повторить анализ [7]. В случае, если при повторном анализе уровень натрия составляет < 130 ммоль/л, необходимо переходить к лечению ГН (см. раздел «Лечение»).

Терапия основного заболевания после купирования ЛИ ГН. Ранее считалось, что следует возобновить прием препарата после нормализации уровня натрия [19]. Однако в настоящее время доступен широкий спектр антидепрессантов и рекомендуется не возобновлять терапию антидепрессантом того же класса в связи с возможностью рецидива ЛИ ГН [20], переход же на ЛС другого класса сопровождается меньшим риском ее развития. Так, если у пациента на фоне терапии СИОЗС развивается ГН либо она наблюдалась ранее в анамнезе на фоне приема данных препаратов, для профилактики снижения уровня натрия во время лечения депрессии возможно назначение миртазапина, милнаципрама [21]. Также возможно рассмотреть проведение электросудорожной терапии, если таковая показана в связи с основным заболеванием, – эта процедура может быть полезной как для лечения заболевания, так и для нормализации ГН. Данную тактику можно рассмотреть в случае ЛИ ГН, возникшей на фоне терапии как антидепрессантами, так и антипсихотиками (см. далее раздел «Антипсихотические препараты») [22, 23].

Антипсихотические препараты

Антипсихотические препараты являются еще одной группой препаратов-индукторов ЛИ ГН.

Распространенность. В отличие от антидепрессантов, в особенности СИОЗС, исследованию данной НР антипсихотиков было посвящено лишь ограниченное число исследований, при этом они были весьма разнородны по своей структуре и в них изучалась комбинированная антипсихотическая терапия, поэтому чрезвычайно трудно определить вклад в развитие ЛИ НР конкретного ЛС. Кроме того, анализ затруднен еще и ввиду того, что у большинства пациентов либо подозревалась, либо была подтверждена психогенная полидипсия, обусловленная основным заболеванием,

которая также приводит к снижению уровня натрия и к нарушению секреции АДГ [24]. Диагностику ГН в данной клинической ситуации затрудняет схожесть ее симптомов с психиатрическими симптомами – симптомами основного заболевания [25]. Однако, несмотря на перечисленные особенности, в литературе имеются данные относительно распространенности ГН, индуцированной антипсихотиками: ее частота оценивается в 10% для антипсихотиков в целом, в 25,9% – для перфеназина, в 13,6% – для клозапина [7].

Патофизиологический (-ие) механизм (-ы). Механизмом ЛИ ГН, ассоциированной с приемом антипсихотиков, также является СНСАДГ, возникающий из-за стимуляции высвобождения АДГ в головном мозге [26].

Факторы риска. Значимыми факторами риска являются женский пол и доза ЛС [27]. Данные о возрасте и низкой массе тела как факторах риска развития ЛИ ГН на фоне лечения антипсихотиками противоречивы: в одном исследовании подобная взаимосвязь была выявлена [27], тогда как, согласно другим данным, возраст и масса тела не были ассоциированы с развитием ЛИ ГН на фоне терапии препаратами данного класса [7]. Также отмечено, что с развитием ЛИ ГН на фоне приема антипсихотиков статистически значимо ассоциированы длительность основного заболевания и связанная с ней продолжительность терапии [28].

Клиническая картина, лечение и профилактика соответствуют таковым при ЛИ ГН, ассоциированной с приемом антидепрессантов (см. раздел «Антидепрессанты»).

Терапия основного заболевания после купирования ЛИ ГН. Антипсихотические препараты одного класса весьма различны по своей структуре и родству к рецепторам. Если на фоне приема одного из атипичных нейролептиков развивается ГН, это не будет повышать риск развития ГН на фоне другого атипичного нейролептика. Вместе с тем рекомендуется избегать приема типичных нейролептиков вне зависимости от того, на фоне приема какого ЛС из двух классов наблюдалась ГН. Также необходимо отметить, что прием другого представителя класса атипичных нейролептиков, особенно клозапина, может даже нормализовать уровень натрия. Если нет противопоказаний, рекомендуется рассмотреть назначение клозапина в случае развития ГН на фоне приема других антипсихотиков [29]. Кроме того, могут использоваться в терапии основного заболевания и снижать риск развития ГН такие препараты, как рисперидон и оланзапин [30, 31]. Возможно также рассмотреть проведение электросудорожной терапии.

Противоэпилептические препараты

Пациенты с эпилепсией нуждаются в длительной противосудорожной терапии. Лечение противоэпилептическими препаратами связано с разнообразными НР. Некоторые из них, такие как аритмии, являются жизнеугрожающими. Другие НР могут практически не проявляться клинически, и поэтому ими часто пренебрегают, однако такие НР могут быть серьезными или даже фатальными, если их своевременно не диагностировать

и не корректировать. Именно такой является ГН – одна из НР, возникающих на фоне терапии противоэпилептическими препаратами всех классов.

Распространенность. О снижении уровня натрия на фоне терапии широко распространенными противоэпилептическими ЛС, такими как карбамазепин и окскарбазепин, известно с момента их внедрения в клиническую практику. Распространенность ЛИ ГН на фоне приема карбамазепина достигает 41,5% [32], окскарбазепина – 73,3% [33]. Несколько менее изучена ЛИ ГН, которая возникает на фоне применения других противоэпилептических препаратов, таких как эсликарбазепин, леветирацетам, фенитоин, вальпроат натрия, габапентин, ламотриджин, прегабалин [9].

Механизм развития ГН на фоне противоэпилептических ЛС сложен, до конца не изучен и в основном обусловлен развитием СНСАДГ [9]. Однако в развитии ЛИ ГН, ассоциированной с приемом противоэпилептических препаратов, также играют роль и другие механизмы, такие как нарушение экспрессии аквапорина-2 (мембранного водного канала), увеличение чувствительности канальцев почек к АДГ, стимуляция рецепторов окситоцина [34].

Факторами риска ЛИ ГН, ассоциированной с приемом противоэпилептических ЛС, являются пожилой возраст, доза препарата – имеются данные о развитии данного нарушения на фоне приема высоких доз карбамазепина [35]. Однако эти данные противоречивы: Х. Dong и соавт. [36] не обнаружили связи между дозой карбамазепина и уровнем натрия. Играет роль и исходный уровень натрия у пациента: риск развития ГН на фоне приема карбамазепина составляет 64,7% на фоне исходно сниженного уровня натрия и всего 7% в случае нормального уровня. Поэтому, если у пациента наблюдается низкий уровень натрия, не рекомендуется назначать карбамазепин в качестве препарата первой линии для лечения эпилепсии [36]. Женский пол, так же как и для других ЛИ ГН, является фактором риска [37].

Клиническая картина карбамазепин-индуцированной ГН. Карбамазепин-индуцированная ГН в большинстве случаев бессимптомна, но у некоторых пациентов могут быть различные неспецифические симптомы, такие как сонливость, головокружение, неустойчивость в положении стоя [38]. Может также наблюдаться увеличение частоты судорог [39]. Медиана появления ЛИ ГН составляет 39 дней, однако время ее дебюта варьирует в широком промежутке – от 2 до 1779 дней [40]. Но, по данным G. M. Kuz и соавт. [35], наиболее опасными в отношении развития ГН являются первые 3 месяца от начала терапии карбамазепином и окскарбазепином.

Клиническая картина окскарбазепин-индуцированной ГН схожа с таковой на фоне приема карбамазепина [41]. Кроме того, на фоне приема данного ЛС описаны и другие симптомы – тошнота, рвота, изменения поведения, головная боль. Могут появляться тяжелые симптомы, такие как респираторный дистресс-синдром, кома [42]. Обычно окскарбазепин-индуцированная ГН развивается в течение 3 месяцев от начала терапии данным препаратом, что свя-

зано со стабилизацией концентрации ЛС после данного срока лечения [38]. Однако имеются и другие данные. Так, Y. S. Kim и соавт. [42] сообщили, что ЛИ ГН дебютировала у большинства пациентов в течение 2 лет с момента начала терапии окскарбазепином. Такое отличие во времени развития ГН может быть связано с различными факторами риска, имевшимися у данных пациентов.

Лечение. Если на фоне применения противоэпилептических препаратов уровень Na^+ составляет <125 ммоль/л и симптомы ГН отсутствуют, следует ограничить объем потребляемой жидкости, уменьшить дозировку препарата-индуктора, контролировать уровень Na^+ еженедельно до тех пор, пока его уровень будет составлять >125 ммоль/л. Если после указанных мер уровень натрия не увеличивается, противоэпилептический препарат должен быть отменен. Если концентрация натрия остается на уровне <125 ммоль/л и появляются такие симптомы, как апатия, спутанность сознания, рвота, следует заподозрить наличие водной интоксикации (гипергидратации) [38]. Уровень Na^+ обычно восстанавливается после строгого (800–1000 мл/сут) ограничения потребляемой жидкости и/или снижения дозы препарата или его отмены. Только у некоторых пациентов необходима инфузия гипертонического раствора хлорида натрия [9].

Необходимо отметить, что снижение дозы ЛС возможно только в том случае, если эпилепсия полностью контролируется. Если же судороги плохо контролируются и уровень натрия составляет 125–135 ммоль/л, необходимо увеличить дозировку препарата до такой, при которой судороги будут контролироваться. При этом необходимо ограничивать объем потребляемой жидкости и контролировать уровень натрия еженедельно. Если уровень натрия продолжает снижаться, необходимо рассмотреть отмену препарата [9].

Для коррекции ГН, возникшей на фоне применения карбамазепина, леветирацетама эффективен демеклоциклин [43]. В лечении карбамазепин-индуцированной ГН также эффективны препараты лития [44]. Возможно также изменение подходов к терапии основного заболевания. Имеются сообщения о том, что в случае карбамазепин-индуцированной ГН происходит восстановление уровня натрия при замене карбамазепина на другой противоэпилептический препарат – лакосамид [45].

Профилактика. Для противоэпилептических препаратов рекомендуется определять уровень натрия каждые 3–4 недели в течение первых 3 месяцев терапии [38]. Если его уровень превышает 130 ммоль/л, в длительном мониторинге нет необходимости. Если уровень натрия на фоне приема противоэпилептических препаратов составляет 125–130 ммоль/л, необходимо продолжать динамическое наблюдение и повторять анализ каждые 3–4 недели, а если уровень натрия менее 125 ммоль/л, необходимо переходить к лечению ГН (см. раздел «Лечение») [9].

Противоопухолевые препараты

Противоопухолевая терапия в последнее время активно развивается, но вместе с улучшением исходов и повышением выживаемости появляются и разнообразные НР

данной терапии. Одной из частых НР противоопухолевых препаратов является ЛИ ГН. Ниже будут рассмотрены особенности ЛИ ГН на фоне применения различных классов противоопухолевых препаратов, а подходы к ее лечению являются общими.

При обсуждении противоопухолевых препаратов как индукторов ЛИ ГН необходимо упомянуть несколько важных моментов. Установление причинно-следственной связи между их приемом и развитием ЛИ ГН может оказаться затруднительным. Это связано с тем, что онкологические заболевания часто сопровождаются болью, которая сама по себе может приводить к СНСАДГ и вызывать ГН [46]. Метастазирование в головной мозг, надпочечники может приводить к ГН, что также затрудняет дифференциальную диагностику [47]. Рвота на фоне основного заболевания либо ЛИ рвота, вызванная приемом ряда ЛС, также может приводить к развитию СНСАДГ [48]. Для обеспечения качества жизни онкологического пациента часто необходима комбинация из других препаратов-индукторов ЛИ ГН, таких как антидепрессанты, опиоидные анальгетики и противосудорожные препараты. Поэтому в каждом конкретном случае для выявления возможного (-ых) препарата (-ов)-индуктора (-ов) необходим очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определенной схеме [49].

Противоопухолевые средства растительного происхождения

Препараты из данной группы – винкристин и винбластин.

Распространенность ГН на фоне приема винкристина – 11,9%, винбластин – несколько реже [50].

Механизм развития ЛИ ГН на фоне приема данных препаратов – это прямое токсическое действие на гипоталамус, что ведет к нарушению нормальной секреции АДГ [10].

Факторы риска. Развитие ЛИ ГН на фоне терапии этими ЛС чаще наблюдается у лиц азиатской расы, причина данного явления пока остается неясной [51]. Также фактором риска является прием некоторых препаратов, которые вступают с винкристином/винбластином в межлекарственные фармакокинетические взаимодействия: так, противогрибковые средства из группы азолов ингибируют метаболизм винкристина, увеличивая частоту нейротоксичности и ассоциированного с ней СНСАДГ [52].

Клиническая картина. Проявляется нетипичными для ГН симптомами, такими как паралитический илеус, парестезии [53]. ГН обычно возникает через 1–2 недели после назначения данных препаратов, продолжается около 2 недель. Однако на фоне приема винбластин описано появление ГН через 36 часов после начала терапии [54].

Препараты платины

К этой группе относятся цисплатин и карбоплатин.

Распространенность ГН на фоне приема цисплатина составляет 59%, на фоне других препаратов платины ЛИ ГН наблюдается реже – 20% на фоне приема карбоплатина [55, 56].

Механизмами развития ЛИ ГН на фоне терапии препаратами этой группы являются: тубулярный некроз с образованием сольтерьющей почки, а также СНСАДГ [57, 58]. В зависимости от механизма будет различаться и клиническая картина. При сольтерьющей почке ЛИ ГН и снижение уровня других электролитов в плазме крови развиваются в интервале от нескольких дней до месяцев после начала лечения препаратами платины, что предполагает токсическое воздействие препарата на почки вследствие его кумуляции. Выздоровление наступает в течение дней, месяцев, но повреждение почек может и персистировать [58]. Клиническая картина в случае развития СНСАДГ другая – наблюдается острое появление симптомов, в течение 2 дней после назначения цисплатина, после отмены препарата уровни натрия также быстро нормализуются [59].

Факторами риска являются возраст >65 лет, тип основного заболевания (частота ЛИ ГН выше у пациентов с мелкоклеточным раком легких, раком пищевода) и уровень натрия <138 ммоль/л перед началом терапии препаратами платины [55].

Алкилирующие агенты

К данной группе препаратов относятся хлорамбуцил, циклофосфамид и ифосфамид.

Распространенность ЛИ ГН составляет 14% при приеме циклофосфамида в дозе <20 мг/кг и достигает 89% при приеме его в дозе 30–40 мг/кг [60, 61], на фоне приема ифосфамида распространенность ЛИ ГН составляет 15% [62].

Основным механизмом развития ЛИ ГН на фоне терапии алкилирующими агентами является СНСАДГ, в развитии циклофосфамид-индуцированной ГН играет роль повышенное потребление жидкости или внутривенное назначение гипотонических растворов для профилактики геморрагического цистита [10]. В развитии ГН на фоне приема циклофосфамида играет роль нарушение работы рецепторов вазопрессина и аквапоринов (мембранные водные каналы), что ведет к усилению действия АДГ [63].

Фактором риска является доза препарата.

Клиническая картина ГН на фоне приема алкилирующих агентов может быть выраженной – наблюдаются судороги, вялость, изменения поведения [64]. Обычно симптомы ГН развиваются в течение 4–12 часов после назначения ЛС данной группы, купируются в течение суток.

В настоящее время происходит быстрое развитие **таргетной терапии**, появляется множество препаратов, которые направлены на определенные процессы или белки именно в опухолевых клетках. Ниже перечислены те группы таргетных препаратов и их представителей, на фоне которых может развиваться ГН: EGFR (epidermal growth factor receptor [рецептор эпидермального фактора роста]); таргетная терапия – препаратами-индукторами ГН из этой группы являются бриваниб, бевацизумаб [65, 66]; ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [мишень рапамицина млекопитающих]) – темсиролимус, эверолимус [67, 68]; ингибиторы контрольных

ных точек иммунного ответа – ниволумаб, пембролизумаб [69]; анти-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4]) антитела – ипилиумаб [70]; ингибиторы тирозинкиназ – иматиниб [71]; ингибиторы протеасом – бортезомиб [72]. ЛИ ГН может развиваться на фоне приема препаратов каждой из этих групп, ее распространенность активно изучается. Наиболее частый патофизиологический механизм – развитие СНСАДГ [10]. Подходы к лечению ГН, возникшей на фоне применения таргетных препаратов, не отличаются от таковых при действии традиционных химиотерапевтических препаратов.

Лечение ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами

Ключевым аспектом в лечении ЛИ ГН, индуцированной противоопухолевыми ЛС, является определение ее этиопатогенеза: самым частым механизмом развития ЛИ ГН является СНСАДГ. При подтверждении СНСАДГ (критерии F. C. Bartter и W. B. Schwartz [73], критерии J. G. Verbalis [74]) следует по возможности отменить препарат-индуктор. Необходимо также ограничить количество потребляемой жидкости до 800–1000 мл/сут, что является основой лечения данного синдрома. Решение о назначении гипертонического раствора хлорида натрия должно приниматься индивидуально [75]. В случае приема циклофосфида характерна тяжелая острая (<48 ч) ЛИ ГН, что требует назначения 3 % гипертонического раствора хлорида натрия для предотвращения судорог и иных неврологических осложнений [60]. В случае хронической (>48 ч) ЛИ ГН ее необходимо корректировать постепенно – повышение уровня натрия должно составлять 4–6 ммоль/л в сутки, не более 8 ммоль/л в сутки для профилактики развития осмотического демиелинизирующего синдрома [46].

Для терапии сольтеряющей почки используется пероральное или внутривенное назначение хлорида натрия. Возможно использование флудрокортизона [58].

Профилактика ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами

Для профилактики ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами, необходимо определять уровень натрия в динамике [10]. Так как рвота, обусловленная химиотерапией, вносит свой вклад в развитие ГН, возможно назначение противорвотных средств, таких как ондансетрон [76]. Имеются данные о том, что специфические меры не являются необходимыми для профилактики циклофосфамид-индуцированной ГН, достаточно лишь определения факторов риска [77].

Опиоидные анальгетики

Представители данной группы ЛС, такие как трамадол и кодеин, могут приводить к развитию ЛИ ГН: наблюдается четкая временная взаимосвязь между началом терапии опиоидами и госпитализаций в связи с ГН. Однако увеличения риска развития ГН во время долговременной терапии, напротив, не наблюдалось [12].

Распространенность. Согласно базе данных фармаконадзора во Франции, частота ЛИ ГН, ассоциированной с лечением опиоидными анальгетиками, составляет 2,1 % [78].

Патофизиологический (-ие) механизм (-ы). ГН на фоне приема трамадола и кодеина возникает из-за стимуляции высвобождения АДГ [12]. При применении трамадола также возможно ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина – механизм аналогичен таковому при развитии ЛИ ГН на фоне приема антидепрессантов [78].

Факторы риска – пожилой возраст и полипрагмазия [79].

Клиническая картина. После начала терапии опиоидными анальгетиками наблюдается быстрое снижение уровня натрия. Клиническая картина опиоид-индуцированной ГН неспецифична, соответствует таковой при других этиологических факторах снижения уровня натрия [80]. Может проявляться спутанностью сознания, судорогами и падениями [81].

Лечение. Отмена препарата-индуктора и ограничение жидкости обеспечивают нормализацию уровня натрия [82]. Однако зачастую отмена препарата, особенно при сильном болевом синдроме, невозможна. Следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск при решении об отмене препарата, так как боль сама по себе может усиливать ГН.

Заключение

ГН является одной из значимых водно-электролитных нарушений. Снижение уровня натрия может приводить к тяжелым неврологическим нарушениям, а также падениям и повышенному риску переломов. Поэтому так важно своевременно профилактировать и эффективно лечить данное состояние. Одним из важных модифицируемых факторов риска ГН является прием определенных ЛС. Четко доказана связь между ГН и приемом таких препаратов, как антидепрессанты, антипсихотические, противоэпилептические препараты. Сложным является вопрос ЛИ ГН у онкологических больных – к снижению уровня натрия может приводить основное заболевание, противоопухолевая терапия, в том числе таргетная, и сопутствующая терапия опиоидными анальгетиками, антидепрессантами, противосудорожными препаратами. Настороженность практикующих врачей в отношении неврологической симптоматики и динамическая оценка уровня натрия на фоне терапии данными препаратами будет способствовать эффективной профилактике, ранней диагностике и, следовательно, эффективному лечению ЛИ ГН.

Список литературы / References

1. Hoom EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340–1349. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139>.
2. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):760–771. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320>.
3. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):144–53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.004>.
4. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Frontiers of Hormone Research.* 2019;52:167–177. <https://doi.org/10.1159/000493246>.
5. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Investing Med.* 2007;55(1):36–44. <https://doi.org/10.2310/6650.2007.06027>.

6. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011;124(11):1064–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.031>.
7. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health.* 2016;3(2):108. <https://doi.org/10.4103/2348-9995.195604>.
8. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(3):231–7. <https://doi.org/10.1002/gps.591>.
9. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):77–87. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1248399>.
10. Krishnamurthy A, Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalra S, Dutta D. Anticancer Medications and Sodium Dysmetabolism. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):122–130. <https://doi.org/10.17925/EE.2020.16.2.122>.
11. Bhuvaneshwari S, Saroj P, Vijaya D, Sowmya M, Kumar R. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018;12(7):FC01-FC03. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/31983.11754>.
12. Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;69:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.006>.
13. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;59:65–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.012>.
14. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *South Med J.* 1974;67(4):495–7. <https://doi.org/10.1097/00007611-197404000-00027>.
15. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, Egberts AC. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(4):363–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01550.x>.
16. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *CMAJ.* 1996;155(5):519–27.
17. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1618–22. <https://doi.org/10.1345/aph.1G293>.
18. Patterson JH. The impact of hyponatremia. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):5S–8S. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.5S>.
19. Staab JP, Yerkes SA, Cheney EM, Clayton AH. Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1990;147(11):1569–70. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1569b>.
20. Flint AJ, Crosby J, Genik JL. Recurrent hyponatremia associated with fluoxetine and paroxetine. *Am J Psychiatry.* 1996;153(1):134. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.1.134a>.
21. Mogi T, Yoshino A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective-serotonin-reuptake-inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(1):80. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02297.x>.
22. Grover S, Kattharaghatta Girigowda V, Aggarwal M, Malhotra N. Catatonia associated with hyponatremia treated with electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2012;28(3):e33–4. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182545192>.
23. Brent RH, Chodoff C. ECT as a possible treatment for SIADH: Case report. *J Clin Psychiatry.* 1982;43(2):73–4.
24. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(3):236–41. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0025-7>.
25. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf.* 2010;33(2):101–14. <https://doi.org/10.2165/11319070-000000000-00000>.
26. Anderson IK, Martin GR, Ramage AG. Central administration of 5-HT activates 5-HT1A receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT2/5-HT1C receptors to release vasopressin in anesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1992;107(4):1020–8. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb13401.x>.
27. Ali SN, Bazzano LA. Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports. *Ochsner J.* 2018;18(3):230–235. <https://doi.org/10.31486/oj.17.0059>.
28. Ohsawa H, Kishimoto T, Hirai M, Shimayoshi N, Matsumura K, Oribe H. An epidemiological study on hyponatremia in psychiatric patients in mental hospitals in Nara Prefecture. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(4):883–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1992.tb02856.x>.
29. de Leon J, Verghese C, Stanilla JK, Lawrence T, Simpson GM. Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology.* 1995;12(2):133–8. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00069-C](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00069-C).
30. Leadbetter RA, Shutty MS, Pavalonis D, Higgins P. Risperidone treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *Schizophrenia Research.* 1997;24(1–2):194–195. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)82557-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)82557-1).
31. Phull J, Davies S. Life-threatening hyponatraemia and intramuscular olanzapine: the world's longest therapeutic trial. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0820114671. <https://doi.org/10.1136/bcr.08.2011.4671>.
32. Salawu F, Danburam A. Hyponatraemia during low-dose carbamazepine therapy. *Ann Afr Med.* 2007;6(4):207–8. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.55693>.
33. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol.* 1989;8(5):337–44. <https://doi.org/10.1177/096032718900800501>.
34. Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, Sander JW, Lindhout D, Koelman BP. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1393–9. <https://doi.org/10.1111/ene.13069>.
35. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1943–6. <https://doi.org/10.1345/aph.1G209>.
36. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005;65(12):1976–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90>.
37. Kulluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(2):175–80. [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(03\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(03)00037-4).
38. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002;22(1):27–39. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33046>.
39. Holtshmidt-Täschner B, Soyka M. Hyponatremia-induced seizure during carbamazepine treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(1):51–3. <https://doi.org/10.1080/15622970600960157>.
40. Leitmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(6):739–48. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001192>.
41. Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, Sabbatini D, Pistoli E. Oxcarbazepine and adverse events: impact of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. *Funct Neurol.* 2008;23(2):97–100.
42. Kim YS, Kim DW, Jung KH, Lee ST, Kang BS, Byun JI, Yeom JS, Chu K, Lee SK. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure.* 2014;23(3):208–12. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.015>.
43. Staikou C, Mani A, Petropoulos G. Perioperative management of a parturient with hyponatraemia due to carbamazepine therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(1):93–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.10.006>.
44. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02930.x>.
45. Morimoto M, Suzuki I, Shimakawa S, Hashimoto T, Nakatsu T, Hamada S, Kyotani S. Three cases in which drug-induced hyponatremia was improved by replacing carbamazepine with lacosamide. *Clin Case Rep.* 2020;8(7):1166–1170. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2857>.
46. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10):S1–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>.
47. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohè C, Santoni M, Morgese F, Tornai M, Savini A, Fiordoliva I, Cascinu S. Hyponatremia in cancer patients: Time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;102:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.010>.
48. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Luffy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010;31(1):98–132. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0009>.
49. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020;6:113–126.
50. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Goloborodova IV. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateca.* 2020;6:113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
51. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe Hyponatremia in a Single-Center Series of 84 Homogenous Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):e54–e58. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000758>.
52. Hammond IW, Ferguson JA, Kwong K, Muniz E, Delisle F. Hyponatremia and syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone reported with the use of Vincristine: an over-representation of Asians? *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2002;11(3):229–34. <https://doi.org/10.1002/pds.695>.
53. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, Walsh TJ. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses.* 2012;55(4):290–7. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x>.
54. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.064>.
55. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist.* 2012;17(6):756–65. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0400>.
56. Hatakeyama S, Shida T, Yamaguchi H. Risk Factors for Severe Hyponatremia Related to Cisplatin: A Retrospective Case-Control Study. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(11):1891–1897. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00477>.

56. Ma Y, Hou L, Yu F, Lu G, Qin S, Xie R, Yang H, Wu T, Luo P, Chai L, Lv Z, Peng X, Wu C, Fu D. Incidence and physiological mechanism of carboplatin-induced electrolyte abnormality among patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(11):18417–18423. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12813>.
57. Kwon DY, Han GH, Ulak R, Ki KD, Lee JM, Lee SK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following irinotecan-cisplatin administration as a treatment for recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):115–117. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.115>.
58. Kurtzberg J, Dennis VW, Kinney TR. Cisplatin-induced renal salt wasting. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(2):150–4. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950120219>.
59. Tan AC, Marx GM. Cisplatin-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with life-threatening hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018: bcr2017222948. Published 2018 Jan 31. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222948>.
60. Lee YC, Park JS, Lee CH, Bae SC, Kim IS, Kang CM, Kim GH. Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1520–4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp657>.
61. DeFronzo RA, Braine H, Colvin M, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med*. 1973;78(6):861–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-78-6-861>.
62. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, Bergeron C, Defachelles AS, Gentet JC, Schmitt C, Rubie H, Munzer M, Plantaz D, Deville A, Minard V, Corradini N, Leverger G, de Vathaire F. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5350–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5257>.
63. Park SJ, Kim JH, Shin JI. Insight on mechanism of hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3453. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq429>.
64. Clifton K, Barnett C, Martinez A, Karuturi M, Saleem S, Litton J. Severe hyponatremia following cyclophosphamide infusion in breast cancer patients. *Breast J*. 2018;24(4):691–692. <https://doi.org/10.1111/tbj.13026>.
65. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, Morgese F, Torniai M, Savini A, Fiordoliva I, Onofri A, Pistelli M, Taccaliti A, Cascinu S. Risk of Hyponatraemia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One*. 2016;11(5): e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
66. Wu PF, Lin CH, Kuo CH, Chen WW, Yeh DC, Liao HW, Huang SM, Cheng AL, Lu YS. A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomenigeal carcinomatosis. *BMC Cancer*. 2015;15:299. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1290-1>.
67. Yeo W, Chan SL, Mo FK, Chu CM, Hui JW, Tong JH, Chan AW, Koh J, Hui EP, Loong H, Lee K, Li L, Ma B, To KF, Yu SC. Phase I/II study of temsirolimus for patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) – a correlative study to explore potential biomarkers for response. *BMC Cancer*. 2015;15:395. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1334-6>.
68. Saba NF, Hurwitz SJ, Magliocco K, Kim S, Owonikoko TK, Harvey D, Ramalingam SS, Chen Z, Rogerio J, Mendel J, Kono SA, Lewis C, Chen AY, Higgins K, El-Deiry M, Wadsworth T, Beitler JJ, Shin DM, Sun SY, Khuri FR. Phase 1 and pharmacokinetic study of everolimus in combination with cetuximab and carboplatin for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2014;120(24):3940–51. <https://doi.org/10.1002/cncr.28965>.
69. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, Bocchi P, Brusasco I, Ferrari M, Passeri G, Cannone V, Coghi P, Fiaccadori E, Vignali A, Volpi R, Cabassi A. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol*. 2020;10:779. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00779>.
70. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, Nahed BV, Coumans JV. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol*. 2012;29(1):374–7. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9794-7>.
71. Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1882–6. <https://doi.org/10.1345/aph.1L410>.
72. Peng B, Chen H, Lou X. Bortezomib-induced syndrome of inappropriate antidiuresis in a patient with multiple myeloma: A case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(12):910–914. <https://doi.org/10.5414/CP203109>.
73. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42(5):790–806. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90096-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90096-4).
74. Verbalis JG. Hyponatraemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1989;3(2):499–530. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(89\)80013-8](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(89)80013-8).
75. Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(2):61–73. <https://doi.org/10.1177/2042018812437561>.
76. Costa AL, Abreu C, Pacheco TR, Macedo D, Sousa AR, Pulido C, Quintela A, Costa L. Prevention of Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Oral Anticancer Therapies for Solid Tumors. *Biomed Res Int*. 2015;2015:309601. <https://doi.org/10.1155/2015/309601>.
77. Tono Y, Mizuno T, Oda H. Low-dose cyclophosphamide-induced hyponatremia in primary breast cancer. *Clin Case Rep Rev*. 2020;6(4). <https://doi.org/10.15761/ccr.1000491>.
78. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med*. 2018;131(1):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.025>.
79. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoom EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med*. 2013;126(3):256–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.037>.
80. Sterns R. Causes of hyponatremia in adults. Доступно по <http://www.upToDate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults/> Ссылка активна на 08.08.2021
81. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for non-cancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med*. 2015;128(4):418–25.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.046>.
82. Le Berre JP, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres JP. Hyponatremie due au tramadol [Hyponatremia due to tramadol]. *Rev Med Interne*. 2007;28(12):888–9. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.06.011>.

Статья поступила / Received 30.08.2021
Получена после рецензирования / Revised 02.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.09.2021

Сведения об авторах

Листратов Александр Иванович, ординатор 2-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., зам. главного врача². E-mail: bellis-06@mail.ru

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда². E-mail: elena.aleshkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Величко Мария Владимировна, врач-невролог неврологического отделения³. E-mail: m-rykova@list.ru.

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней⁴. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585.

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

²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

³ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», г. Сергиев Посад

⁴Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

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

Для цитирования: Листратов А.И., Комарова А.Г., Алешкович Е.В., Величко М.В., Остроумова О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Фокус на препараты, применяемые в неврологии и онкологии. *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 92–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-92-99>

About authors

Listratov Alexander I., 2st year resident of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Komarova Anna G., PhD Med, Deputy Chief Physician². E-mail: bellis-06@mail.ru

Aleshkovich Elena V., PhD Med, Head of the Cardiology Department for patients with acute myocardial infarction No. 4². E-mail: elena.aleshkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Velichko Maria V., Neurological Department³. E-mail: m-rykova@list.ru.

Ostroumova Olga D., DM Sci, Professor, head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹ Professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases⁴. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

¹Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³Sergiev Posad District Hospital, Sergiev Posad, Russia

⁴Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

For citation: Listratov A.I., Komarova A.G., Aleshkovich E.V., Velichko M.V., Ostroumova O.D. Drugs associated with drug-induced hyponatremia. *Medical alphabet*. 2021; (23): 92–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-92-99>



Анализ статистических данных первичной инвалидности – основа планирования мероприятий по ее профилактике

О. В. Хорькова¹, С. Н. Пузин^{2, 3, 4}, О. Т. Богова³, С. С. Пузин³

¹ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Современный этап охраны здоровья и социальной защиты населения ставит новые задачи перед учреждениями МСЭ по повышению качества экспертизы, решению вопросов по профилактике инвалидности. Несомненно то, что в их реализации важное место по-прежнему занимает статистический анализ инвалидности, в котором отражается динамика социального явления, имеющего все права на общественное внимание. Рассматривая вопросы инвалидности в разных демографических группах, сделан акцент на показатели инвалидности лиц пожилого возраста в Российской Федерации. Материалы об инвалидности и деятельности учреждений МСЭ в соответствии с Федеральным законом «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации» от 29.11.2007 № 282-ФЗ (ред. от 30.12.2020) при адекватном анализе и использовании являются действенным инструментом в работе государственных органов по организации и совершенствованию мер по профилактике инвалидности. Целенаправленный анализ показателей инвалидности взрослого населения позволяет сделать вывод об уровне, тенденциях, особенностях инвалидности в трудоспособном и пенсионном (пожилом) возрасте. Все это имеет большое практическое значение для министерств, ведомств и организаций, которые занимаются проблемой инвалидности, для разработки мероприятий и принятия конкретных мер законодательного и практического характера по социальной поддержке инвалидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика инвалидности, инвалидность, общественное здоровье, пенсионный возраст, трудоспособный возраст.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of statistical data on primary disability is the basis for planning measures for its prevention

O. V. Khorkova¹, S. N. Puzin^{2,3,4}, O. T. Bogova³, S. S. Puzin³

¹St. Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts, St. Petersburg, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow Region, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

The current stage of health protection and social protection of the population poses new challenges for the ITU institutions to improve the quality of expertise, address issues of disability prevention, and there is no doubt that statistical analysis still plays an important role in their implementation. Considering the issues of disability, the dynamics of a social phenomenon that has all the rights to public attention is reflected. Materials on disability and the activities of ITU institutions, when adequately analyzed and used, are an effective tool in the work of government bodies to organize and improve measures to prevent and reduce disability, improve expert and rehabilitation services for the population. The purpose of this article is to present one of the organizational forms of the work of the ITU Bureau for the study of the causes and factors that directly led to disability, the prevention of disability, taking into account the task set by the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation to the Federal State Institutions of Medical and Social Expertise.

KEY WORDS: medical and social expertise, prevention of disability, disability, old age, working age.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Качество жизни человека, ее полноценность определяются уровнем здоровья. Оценка состояния здоровья населения, воздействия социальных, демографических факторов на здоровье отдельных групп населения, структуры заболеваемости, инвалидности и смертности – слагаемые общественного здоровья. Одним из важных статистических показателей, отражающих общественное здоровье, является инвалидность [1, 2]. В соответствии с Приказом Минтруда России от 11.10.2012 N 310н «Об утверждении Порядка организации и деятельности федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы» одной из задач учреждений медико-социальной экспертизы является «изучение причин, факторов и условий, влияю-

щих на возникновение, развитие и исход инвалидности, анализ распространенности и структуры инвалидности».

Основными источниками получения первичной статистической информации об инвалидности населения являются: статистические формы федерального государственного статистического наблюдения за деятельностью бюро медико-социальной экспертизы – № 7-собес «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше», данные Росстата.

Одним из показателей статистики инвалидности является показатель первичной инвалидности (ПИ). Общий интенсивный показатель ПИ позволяет установить уровень, частоту первичной инвалидности в регионе, по стране в целом.

Специальные интенсивные показатели позволяют оценить уровень ПИ среди разных групп населения (по месту проживания, по полу, по возрасту), а также по основным причинам инвалидности (социальным причинам, классам болезней и отдельным болезням) и ее тяжести (по группам инвалидности).

ПИ взрослого населения характеризует контингент лиц старше 18 лет, впервые обратившихся в учреждения медико-социальной экспертизы и признанных инвалидами. В исследовании выделены две возрастные группы: инвалиды трудоспособного возраста (женщины 18–54 лет, 18–59 лет – мужчины) и инвалиды пенсионного возраста (55 лет и старше женщины, 60 лет и старше мужчины).

По данным федеральной статистической отчетности, общее число впервые освидетельствованных граждан в Российской Федерации составило 793283 человека в 2017 г., 778278 человек в 2018 г. и 766171 человек в 2019 г. В динамике за три года наблюдается четкая тенденция снижения как числа впервые обратившихся в бюро медико-социальной экспертизы, так и числа впервые признанных инвалидами. Уровень первичной инвалидности (распространенность в населении) на 10 тыс. взрослого населения в 2017–2019 гг. составлял 991,6–980,3–964,7 соответственно, т.е. наблюдается незначительное снижение интенсивных показателей первичной инвалидности взрослого населения (рис. 1). Инвалиды трудоспособного возраста составляли в среднем в 2018–2019 гг. 46,8%. Удельный вес инвалидов пенсионного возраста увеличивается с 53,0–54,4% в 2017–2018 гг. до 56,3% в 2019 г., в среднем 53,2% (рис. 2). В ПИ наблюдались значительные гендерные различия. У женщин удельный вес инвалидов трудоспособного возраста составлял 33,9% в 2019 г. Инвалиды пенсионного возраста среди женщин преобладали, их доля составила 66,3% в 2019 г. У мужчин иная ситуация: преобладали инвалиды трудоспособного возраста, их доля составляла 52,1% в 2019 г. Удельный вес инвалидов пенсионного возраста среди мужчин постепенно увеличился – с 43,2% в 2017 г. до 47,9% в 2019 г. В Российской Федерации отмечается уменьшение числа инвалидов и снижение уровня первичной инвалидности среди взрослого населения в трудоспособном возрасте. Число инвалидов пожилого возраста за три года (2017–2019 гг.) увеличилось на 7968 человек, при этом уровень инвалидности снизился, что можно объяснить увеличением численности населения пенсионного возраста в Российской Федерации.

Численность инвалидов I группы за период 2017–2019 гг. колебалась в незначительных пределах; численность инвалидов II и III группы постоянно снижалась (рис. 1). Уровень I группы инвалидности на 10 тыс. взрослого населения значительно не менялся, составлял от 10,8 до 11,0 на 10 тыс. взрослого населения. Уровень II группы инвалидности выше и равен 21,0–20,7 в 2017–2019 гг., 19,6 в 2018 г. на 10 тыс. взрослого населения. Уровень инвалидности III группы был самым высоким и составлял 24,9–24,3 в 2017–2019 гг. на 10 тыс. взрослого населения. Существенных колебаний показателя уровня инвалидности не выявляется, имеется слабая тенденция к снижению уровня у инвалидов II и III группы.

Такой сравнительный анализ первичной инвалидности выявляет уровень и тяжесть инвалидности в целом, осо-

ОБЩАЯ ЧИСЛЕННОСТЬ ИНВАЛИДОВ ПО ГРУППАМ ИНВАЛИДНОСТИ (на 1 января года) по данным Росстата

	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Всего инвалидов, тыс. человек	12134	11625	11460	11277
В том числе:				
I группы	1283	1309	1466	1433
II группы	6250	5921	5552	5356
III группы	4601	4395	4442	4488
Уровень инвалидности (всего) на 10 тыс. взрослого населения	1032,4	991,6	980,3	964,7

Рисунок 1. Динамика численности лиц, впервые признанных инвалидами в России.

бенности ее возрастной структуры [2, 3, 9, 10]. При сравнительном анализе интенсивного показателя выявляются тенденции формирования контингента инвалидов. Анализ первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации с учетом основных классов болезней по МКБ-10, по данным статистической отчетности, показывает, что до 2017 г. основной патологией, формирующей первичную инвалидность у взрослых, были болезни системы кровообращения (БСК). Распределение первых ранговых мест в зависимости от ведущих инвалидизирующих заболеваний (БСК, злокачественных новообразований и болезней костно-мышечной системы) у граждан пожилого и трудоспособного возраста было одинаковым, но в пожилом возрасте по сравнению с трудоспособным возрастом установлен значительно более высокий уровень инвалидности вследствие БСК (в 3,4 раза), ЗНО (в 3,2 раза) и БКМС (в 1,9 раза). Данная тенденция сохраняется в последующие годы. Установленная тенденция требует внимания к данному явлению и разработки мероприятий, направленных на его устранение [3–6].

В 2016–2018 гг. произошло изменение в структуре инвалидности взрослого населения.

На 1-м ранговом месте инвалиды вследствие злокачественных новообразований. Удельный вес инвалидов вследствие злокачественных новообразований в структуре первичной инвалидности увеличился с 31,1% в 2016 г. до 32,4% в 2017 г. и до 34,4% в 2019 г.

2-е ранговое место занимают болезни системы кровообращения. В динамике удельный вес инвалидов вследствие БСК снизился с 31,1% в 2016 г. до 29,8% в 2019 г.

3-е ранговое место среди всех классов болезней занимает инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы. Удельный вес снизился с 6,3% в 2016 г. до 5,1% в 2019 г.

Распределение лиц, впервые признанных инвалидами, по возрасту (%)

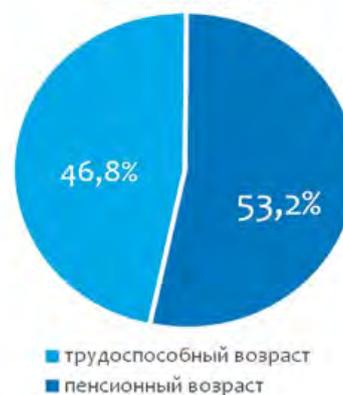


Рисунок 2. Структура ВПИ по возрасту в РФ.

На 4-м ранговом месте инвалиды вследствие психических расстройств и расстройств поведения. Численность этих инвалидов колебалась незначительно, удельный вес во все годы оставался в пределах 4,8–5,0–4,9% в 2016–2019 гг.

На 5-м ранговом месте – инвалиды вследствие болезней нервной системы. Их численность изменилась мало, удельный вес составил 3,9–4,0% в 2016–2019 гг. [7, 8].

В результате статистического анализа установлено, что уровень первичной инвалидности у граждан пожилого возраста (98,2) в 2,6 раза выше, чем в контингенте трудоспособного возраста (соответственно 38,4 на 10 тыс. соответствующего населения). У граждан пожилого возраста по сравнению с гражданами трудоспособного возраста преобладают более «тяжелые» группы инвалидности. В структуре впервые признанных инвалидами (ВПИ) пожилого возраста за 2019 г. показатель удельного веса инвалидов I группы составлял 19,6%, II группы – 39,8%, III группы – 40,6%. В структуре ВПИ граждан трудоспособного возраста удельный вес инвалидов I группы составлял 11,8%, II группы – 41,1%, III группы – 47,1%.

Повышение с возрастом показателей первичной инвалидности как у мужчин, так и у женщин является одной из закономерностей. В связи с этим возникает необходимость объяснения причины возникновения данной тенденции. Причинами высокого удельного веса инвалидов тяжелых групп инвалидности может быть, с одной стороны, позднее направление на МСЭ, что способствует прогрессированию заболевания; недостаточный охват медицинскими осмотрами и диспансеризацией лиц пожилого возраста; поздняя диагностика, недостаточная медицинская реабилитация у лиц пожилого возраста; недостаточный уровень межведомственного взаимодействия между ВКК медицинской организации и ФГУ МСЭ; с другой стороны – изменение законодательства по социальной защите инвалидов, критериев, используемых при признании лица инвалидом; применение специальных методов исследования при проведении МСЭ с использованием специального диагностического оборудования позволяет более четко проводить экспертную диагностику для установления структуры и степени ограничения жизнедеятельности и определения потребностей освидетельствуемого лица в различных мерах социальной защиты, включая реабилитацию [9, 10].

Таким образом, факторы, вызывающие увеличение удельного веса инвалидов II группы за счет уменьшения инвалидов III группы, неоднородны и могут быть следствием как положительных, так и отрицательных сторон в работе медицинской организации и ФГУ МСЭ. Также они могут являться отражением демографических, экономических, политических процессов, происходящих в РФ.

При анализе отрицательных факторов, приведших к инвалидности, тяжелых групп выделяется несвоевременная диагностика заболевания. Сюда следует отнести заболевания, выявленные на стадии, когда лечебные мероприятия не могли предотвратить стойких ограничений жизнедеятельности. Для анализа целесообразно выделить следующие варианты: когда пожилой человек не обращался за медицинской помощью; обращался за медицинской помощью, но заболевание не было диагностировано; дефект лечения (некачественно, не в полном объеме, не использованы диагностические и лечебно-реабилитационные возможности), в результате которого наступило неблагоприятное течение основной и коморбидной патологии, развитие осложнений; недостатки или отсутствие диспансерного наблюдения: к таким следует отнести случаи, при которых в результате несвоевременного лечения начальных форм заболеваний наблюдались осложнения уже имеющихся заболеваний, приводящих к стойким нарушениям функций организма и ограничениям жизнедеятельности [11–16].

Требует также анализа своевременность направления граждан на МСЭ. Медицинская организация направляет гражданина на медико-социальную экспертизу после проведения необходимых диагностических, лечебных и реабилитационных или абилитационных мероприятий при наличии данных, подтверждающих стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами. Согласно ст. 59 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» от 21.11.2011 № 323-ФЗ «...при очевидном неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе не позднее четырех месяцев с даты начала временной нетрудоспособности пациент направляется для прохождения медико-социальной экспертизы в целях оценки ограничения жизнедеятельности, а в случае отказа от прохождения медико-социальной экспертизы листок нетрудоспособности закрывается. При благоприятном клиническом и трудовом прогнозе не позднее десяти месяцев с даты начала временной нетрудоспособности при состоянии после травм и реконструктивных операций и не позднее двенадцати месяцев при лечении туберкулеза пациент либо выписывается к занятию трудовой деятельностью, либо направляется на медико-социальную экспертизу».

По данным статистической отчетности формы 7-собес: «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше» за 2018–2019 гг. установлено, что каждый десятый гражданин старше трудоспособного возраста направляется в учреждение МСЭ, не имея оснований для установления инвалидности, определенных действующими нормативно-правовыми документами, одновременно выявлен высокий удельный вес впервые признанных инвалидами II и I групп (до 56,3%), что отражает недостаточно эффективную работу медицинских организаций по профилактике тяжелой инвалидности. Таким образом, очень важно, чтобы медико-санитарная помощь была эффективной и безопасной и соответствовала приоритетам и потребностям людей и сообществ, которым она предоставляется. При этом оказание помощи должно быть своевременным и справедливым для разных групп населения. Кроме того, должны быть обеспечены координация помощи на протяжении всего процесса ее оказания и жизненного цикла и максимально эффективное использование ресурсов [17, 18].

Также на показатели первичной инвалидности оказывают влияние нормативно-правовые документы, принимаемые в разные годы: динамика численности и уровня первичной инвалидности лиц пенсионного возраста имела резкий подъем во время реформ пенсионного законодательства, что еще раз подчеркивает влияние социально-правовых факторов на явление инвалидности; высокий удельный вес впервые признанных инвалидами II и I групп (до 56,2%) отражает недостаточно эффективную работу медицинских организаций по профилактике тяжелой инвалидности; среди инвалидов I группы большую часть (72,1%) составили инвалиды пожилого

литационные возможности), в результате которого наступило неблагоприятное течение основной и коморбидной патологии, развитие осложнений; недостатки или отсутствие диспансерного наблюдения: к таким следует отнести случаи, при которых в результате несвоевременного лечения начальных форм заболеваний наблюдались осложнения уже имеющихся заболеваний, приводящих к стойким нарушениям функций организма и ограничениям жизнедеятельности [11–16].

Требует также анализа своевременность направления граждан на МСЭ. Медицинская организация направляет гражданина на медико-социальную экспертизу после проведения необходимых диагностических, лечебных и реабилитационных или абилитационных мероприятий при наличии данных, подтверждающих стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами. Согласно ст. 59 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» от 21.11.2011 № 323-ФЗ «...при очевидном неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе не позднее четырех месяцев с даты начала временной нетрудоспособности пациент направляется для прохождения медико-социальной экспертизы в целях оценки ограничения жизнедеятельности, а в случае отказа от прохождения медико-социальной экспертизы листок нетрудоспособности закрывается. При благоприятном клиническом и трудовом прогнозе не позднее десяти месяцев с даты начала временной нетрудоспособности при состоянии после травм и реконструктивных операций и не позднее двенадцати месяцев при лечении туберкулеза пациент либо выписывается к занятию трудовой деятельностью, либо направляется на медико-социальную экспертизу».

По данным статистической отчетности формы 7-собес: «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше» за 2018–2019 гг. установлено, что каждый десятый гражданин старше трудоспособного возраста направляется в учреждение МСЭ, не имея оснований для установления инвалидности, определенных действующими нормативно-правовыми документами, одновременно выявлен высокий удельный вес впервые признанных инвалидами II и I групп (до 56,3%), что отражает недостаточно эффективную работу медицинских организаций по профилактике тяжелой инвалидности. Таким образом, очень важно, чтобы медико-санитарная помощь была эффективной и безопасной и соответствовала приоритетам и потребностям людей и сообществ, которым она предоставляется. При этом оказание помощи должно быть своевременным и справедливым для разных групп населения. Кроме того, должны быть обеспечены координация помощи на протяжении всего процесса ее оказания и жизненного цикла и максимально эффективное использование ресурсов [17, 18].

Также на показатели первичной инвалидности оказывают влияние нормативно-правовые документы, принимаемые в разные годы: динамика численности и уровня первичной инвалидности лиц пенсионного возраста имела резкий подъем во время реформ пенсионного законодательства, что еще раз подчеркивает влияние социально-правовых факторов на явление инвалидности; высокий удельный вес впервые признанных инвалидами II и I групп (до 56,2%) отражает недостаточно эффективную работу медицинских организаций по профилактике тяжелой инвалидности; среди инвалидов I группы большую часть (72,1%) составили инвалиды пожилого

лого возраста; у лиц пожилого возраста первичная инвалидность более тяжелая: четвертую ее часть составили инвалиды I группы; удельный вес инвалидов I группы в 2,2 раза выше по сравнению с инвалидами трудоспособного возраста.

Складывающаяся социально-демографическая ситуация в Российской Федерации определяет задачи государственной политики по охране здоровья граждан. Целенаправленный анализ показателей ПИ взрослого населения позволяет сделать вывод об уровне, тенденциях, особенностях инвалидности в трудоспособном и пенсионном возрасте, а при применении специальных статистических методов – прогнозировать первичную инвалидность в конкретном субъекте РФ и в целом по РФ. Предоставление актуальных статистических данных об инвалидности взрослого населения в органы исполнительной власти дает возможность планировать конкретные мероприятия по профилактике инвалидности и реабилитации инвалидов, планировать организацию медико-социального обслуживания людей пожилого и старческого возраста, заниматься профилактической геронтологией и гериатрией. Основываясь на статистических показателях инвалидности, в общенациональные стратегии и программы возможно внести коррективы, предполагающие развитие профилактического, реабилитационного и медико-социального направлений.

Список литературы / References

1. Пузин С.Н. Инвалидность XXI века: Состояние, проблемы медико-социальной реабилитации и абилитации инвалидов в современной России / С.Н. Пузин, М.А. Шургая, С.С. Меметов [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. – Т. 21, № 1–2. – С. 10–17.
Puzin S.N. Disability of the XXI century: State, problems of medical and social rehabilitation and habilitation of disabled people in modern Russia / S.N. Puzin, M.A. Shurgaya, S.S. Memetov [and others] // Medical and social examination and rehabilitation. – 2018. – T. 21, No. 1–2. – S. 10–17.
2. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать / Г.Э. Улумбекова / 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011–704 с.
Ulumbekova G.E. Healthcare of Russia. What to do / G.E. Ulumbekov / 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2011–704 p.
3. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В., Ковальчук Л.В., Денисова Н.Н. 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., Kovalchuk L.V., Denisova N.N. The severity of markers of inflammation in women with arterial hypertension and obesity on the background of lipid metabolism disorders // Systemic hypertension. – 2011. – T. 8, No. 1. – P. 48–51.
4. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В., Никонова А.С., Денисова Н.Н. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
Chukaeva I.I., Klepikova M.V., Orlova N.V., Nikonova A.S., Denisova N.N. New risk factors for coronary heart disease in women // Medical business. – 2011. – No. 2. – S. 28–33.
5. World Population Ageing 2019. Highlights (ST/ESA/SER.A/430). – New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019. – 38 p.
6. The role of research for universal health coverage [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Geneva: WHO, 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/whr/r/> (дата обращения: 24.05.2021).
7. Здравоохранение в России 2018. Статистический сборник. Росстат. М., 2019. 174 с.
Healthcare in Russia 2018. Statistical collection. Rosstat. – M., 2019. – 174 p.
8. Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2019 году (статистический сборник). Москва: ФБУ «ФБ МСЭ», 2019. The main indicators of primary disability of the adult population in the Russian Federation in 2019 [statistical collection]. Moscow: FSBI «FB MSE», 2019.
9. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т., Попова Е.П. Постинфарктная реабилитация в амбулаторных условиях // Вестник медицинского стоматологического института. – 2019. – № 1 (48). – С. 34–39.
Puzin S.N., Grashchenko A.N., Bogova O.T., Popova E.P. Postinfarction rehabilitation on an outpatient basis // Bulletin of the Medical Stomatological Institute. – 2019. – No. 1 (48). – S. 34–39.
10. 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 activity of health centers // Medical law. – 2011. – No. 1. – P. 38–43.
11. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях // Медицинский алфавит. – 2020. – № 2. – С. 52–53.
Puzin S.N., Grashchenko A.N., Bogova O.T. Rehabilitation of patients after myocardial infarction on an outpatient basis // Medical alphabet. – 2020. – No. 2. – P. 52–53.
12. Пузин С.Н., Ачкасов Е.Е., Гращенко А.Н., Караева А.Ф., Богова О.Т., Потопов В.Н. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях с использованием комплекса David Back Concept // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2018. – № 4. – С. 7–16.
Puzin S.N., Achkasov E.E., Grashchenko A.N., Karaeva A.F., Bogova O.T., Potapov V.N. Rehabilitation of patients after myocardial infarction on an outpatient basis using the David Back Concept // Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry. – 2018. – No. 4. – P. 7–16.
13. Чандири С.А., Пузин С.Н., Богова О.Т., Потопов В.Н. Особенности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации в период 2006–2017 гг. // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 1–2. – С. 250–255.
Chandiri S.A., Puzin S.N., Bogova O.T., Potapov V.N. Features of the formation of disability due to coronary heart disease in persons of retirement age in the Russian Federation in the period 2006–2017. // Advances in gerontology. – 2019. – T. 32, No. 1–2. – S. 250–255.
14. Chandiri S.A., Puzin S.N., Bogova O.T., Potapov V.N. Features of the Formation of Disability due to Coronary Heart Disease in People of Retirement Age in the Russian Federation in Period 2006–2017. // Advances in Gerontology. July 2019, Volume 9, Issue 3, Pages 355–360.
15. Сторожак Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликиническая терапия. Учебник. – М.: ГЭОТАР, 2011. – 640 с.
Storozhakov G.I., Chukaeva I.I., Alexandrov A.A. Outpatient therapy. Textbook. – M.: GEOTAR, 2011. – 640 p.
16. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т., Ачкасов Е.Е. «Реабилитация пациентов после инфаркта миокарда на третьем этапе восстановления» // Ж. Scopus, Web of Science Annals of Anatomy Volume 2305. 2020 Abstract number 27. – P. 18.
17. Хорькова О.В. Некоторые вопросы коморбидности у лиц пожилого возраста, впервые признанных инвалидами / Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». Сб. тезисов. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 297–298.
Khorkova O.V. Some issues of comorbidity in the elderly, first recognized as disabled. / Materials of the All-Russian Therapeutic Congress with international participation «Botkin Readings». Sat. abstracts. – St. Petersburg, 2020. – pp. 297–298.
18. Providing quality healthcare services: a prerequisite global health coverage [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Geneva: WHO, 2020. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/> (дата обращения: 24.05.2021).

Статья поступила / Received 01.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 10.06.2021
Принята в печать / Accepted 17.06.2021

Сведения об авторах

Хорькова Оксана Владимировна, к.м.н., ст. преп. кафедры организации здравоохранения, МСЭ и реабилитации¹. E-mail: spbkafedra@inbox.ru
SPIN: 6499-6694. AuthorID: 790115. ORCID: 0000-0002-0993-8340

Пузин Сергей Никифорович^{2,3,4}, академик РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по науке², заведующий кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы³. E-mail: s.puzin2012@yandex.ru. SPIN: 2206-0700. AuthorID: 416521. ORCID: 0000-0003-1030-8319

Богова Ольга Таймуразовна, д.м.н., проф., кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы³. E-mail: geriatria_mse@bk.ru. SPIN: 6116-0120. ResearcherID: F-6450-2019. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Пузин Сергей Сергеевич, ординатор, кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы³. E-mail: geriatria_mse@bk.ru

¹ФБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Автор для переписки: Хорькова Оксана Владимировна. E-mail: spbkafedra@inbox.ru

Для цитирования: Хорькова О.В., Пузин С.Н., Богова О.Т., Пузин С.С. Анализ статистических данных первичной инвалидности – основа планирования мероприятий по ее профилактике. Медицинский алфавит. 2021; (23): 100–103. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-100-103>

About authors

Khorkova Oksana V., PhD Med. Art. Lecturer at the Department of Health Care Organization, MSU and Rehabilitation¹. E-mail: spbkafedra@inbox.ru. SPIN: 6499-6694. AuthorID: 790115. ORCID: 0000-0002-0993-8340

Puzin Sergei N.^{2,3,4}, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, DM Sci, Professor, Deputy Director for Science², Head of the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise³. E-mail: s.puzin2012@yandex.ru. SPIN: 2206-0700. AuthorID: 416521. ORCID: 0000-0003-1030-8319

Bogova Olga T., DM Sci, Professor, Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise³. E-mail: geriatria_mse@bk.ru. SPIN: 6116-0120. ResearcherID: F-6450-2019. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Puzin Sergei S., resident Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise³. E-mail: geriatria_mse@bk.ru

¹St. Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts, St. Petersburg, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow Region, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Khorkova Oksana V., E-mail: spbkafedra@inbox.ru

For citation: Khorkova O.V., Puzin S.N., Bogova O.T., Puzin S.S. 100 Analysis of statistical data on primary disability is the basis for planning measures for its prevention. Medical alphabet. 2021; (23): 100–103. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-100-103>



Клинический случай развития тяжелой железodefицитной анемии у пациента с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

Д. В. Луканин, А. А. Соколов, А. А. Соколов, М. С. Клименко

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

РЕЗЮМЕ

Среди множества причин развития железodefицитной анемии хроническая кровопотеря из очагов Кэмерона, развивающихся при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, приобретает всю большую клиническую значимость. Тем не менее врачи различных специальностей до настоящего времени обладают ограниченными знаниями о роли данной патологии в истощении депо железа в организме, специфике инструментальной верификации диагноза, а также возможностях современных хирургических технологий в комплексном лечении пациентов с подобным заболеванием. Описываемый случай иллюстрирует длительное течение тяжелой железodefицитной анемии у пациента с ГПОД тип III на почве скрытой кровопотери из очагов Кэмерона. Применение лечебного алгоритма, включавшего комплексную консервативную терапию с последующим видеолапароскопическим оперативным вмешательством по устранению хиатальной грыжи, привело к полному выздоровлению пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железodefицитная анемия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, очаги Кэмерона.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of severe iron deficiency anemia in a patient with hiatal hernia

D. V. Lukanin, A. A. Sokolov, A. A. Sokolov, M. S. Klimenko

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

SUMMARY

Among the many reasons for the development of iron deficiency anemia, chronic blood loss from Cameron ulcers, developing with hiatal hernias, is gaining increasing clinical significance. Nevertheless, doctors of various specialties still have limited knowledge about the role of this pathology in the depletion of the iron depot, the specifics of instrumental verification of the diagnosis, and the possibilities of surgical technologies in the complex treatment of patients with this disease. The described case illustrates the long-term course of severe iron deficiency anemia in a patient with hiatal hernia (type III) due to latent blood loss from Cameron ulcers. The use of a therapeutic algorithm, which included complex conservative therapy followed by laparoscopic surgery to eliminate the hiatal hernia, led to a complete recovery of the patient.

KEY WORDS: iron deficiency anemia, hiatal hernia, Cameron ulcer.

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

Введение

Среди множества причин развития железodefицитной анемии (ЖДА) важное место занимает поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Хорошо известен тот факт, что достаточно большое число заболеваний ЖКТ сопровождается хроническими кровотечениями, приводящими к опустошению депо железа в организме. Врачи различных специальностей обладают подробной информацией о таких источниках кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как эрозивно-язвенные и опухолевые поражения желудка и 12-перстной кишки, варикозно расширенные вены пищевода и дна желудка, болезнь Дьюлафуа и т. д. Научные исследования, проведенные на рубеже XX–XXI веков, позволили дополнить данный список. Очевидной становится клиническая значимость хронической кровопотери при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) из так называемых очагов (повреждений) Кэмерона с последующим развитием железodefицитной анемии. Впервые данный вид повреждения слизистой оболочки в виде линейных язв или эрозий, расположенных в про-

екции зоны компрессии на стенку желудка ножками диафрагмы у пациентов с ГПОД больших размеров, был описан в проспективном исследовании, выполненном в 1986 году Cameron и Higgins [2]. Последующие научные изыскания в данной области позволили более уверенно говорить о достоверной этиопатогенетической связи между очагами Кэмерона, ассоциированными с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и ЖДА [3]. Частота развития последней для всех типов ГПОД составляет от 8 до 42 %, в среднем около 20 % [4].

Следует признать, что до настоящего времени в рутинной клинической практике понимание роли грыж пищеводного отверстия диафрагмы с точки зрения формирования железodefицитной анемии не получило широкого распространения, а знания врачей в данной области весьма ограничены. Описываемый случай иллюстрирует ряд тактических ошибок, допущенных у пациента с ГПОД тип III, длительно страдающего ЖДА на почве скрытой кровопотери из очагов Кэмерона. Проведение консервативной терапии, направленной на устранение ведущих

звеньев патогенеза, а также последующего хирургического вмешательства по устранению хиатальной грыжи, привело к полному выздоровлению пациента.

Клинический случай

В октябре 2020 года в терапевтическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» в экстренном порядке госпитализирован пациент В. 1973 года рождения с направительным диагнозом «анемия». При поступлении в стационар больной предъявлял жалобы на прогрессирующую слабость, головокружение, а также периодические ноющие боли в верхних отделах живота. Описанные боли возникали преимущественно после приема пищи, носили невыраженный характер и иррадиировали в область грудины. Пациент отметил похудание на 10 кг, значительное снижение работоспособности. Кроме того, в течение не менее 4 лет больного беспокоила практически ежедневная изжога, купировавшаяся на непродолжительное время приемом альмагеля, отрыжка пищей и жидкостью, возникавшая при наклоне тела вперед и в горизонтальном положении. Из медицинской документации следовало, что накануне госпитализации в условиях поликлиники был выполнен клинический анализ крови, где выявлено снижение уровня гемоглобина до 47 г/л. Обнаружение данного факта на этапе амбулаторного приема стало причиной вызова врачом-терапевтом бригады СМП, больной доставлен в стационар.

При сборе анамнеза установлено, что в течение 3 лет пациент страдает тяжелой железодефицитной анемией. По поводу данного заболевания наблюдался амбулаторно, железосодержащие препараты принимал нерегулярно. За указанный период времени в связи с критическим снижением уровня гемоглобина имелось три эпизода госпитализации в терапевтические отделения различных стационаров города Москвы, где проводились повторные гемотрансфузии. Со слов больного с 2017 года как в стационарных, так и в амбулаторных условиях неоднократно выполнялись эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), при которых описывались эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В марте 2020 года при ЭГДС, выполненной амбулаторно (протокол исследования не предоставлен), кроме признаков ГПОД на границе пищевода и желудка была выявлена язва больших размеров. Из язвенного дефекта взята биопсия, признаков опухолевого роста не выявлено. Больному назначен курс противоязвенной терапии, однако в связи с карантинными мероприятиями в рамках борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 контрольная эзофагогастродуоденоскопия не проводилась. Кроме того, больному предоставлен протокол колоноскопии от марта 2020 года, где данных за органическое поражение толстой кишки как возможного источника развития железодефицитной анемии не выявлено.

Пациент обследован в условиях терапевтического отделения ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ. Состояние больного расценено как среднетяжелое, при физикальном осмотре обращали на себя внимание резкая бледность кожных покровов, склонность к гипотонии (артериальное давление 105/50 мм. рт. ст.). В соответствии с данными клиническо-

го анализа имело место снижение гемоглобина до 55 г/л и гематокрита до 20%, уменьшение числа эритроцитов до $3,3 \times 10^{12}/л$, а также падение среднего содержания гемоглобина в эритроците до 16,4 пг. В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня железа сыворотки до 2,2 мкмоль/л на фоне нормальных показателей общей железосвязывающей способности сыворотки (68,0 мкмоль/л).

В связи с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение больному выполнена экстренная ЭГДС под местной аппликационной анестезией. Было установлено, что пищевод свободно проходим, слизистая его бледная, умеренно отечная в нижней трети. Пищеводно-желудочный переход определяется на расстоянии 36 см от зубного ряда, выше хиатального сужения на 8 см. В области хиатального сужения (на уровне границы между кардиальным отделом и телом желудка) по малой кривизне выявлено изъязвление размерами до 4 на 2,5 см без признаков кровотечения на момент осмотра. Детальная визуальная оценка данной зоны без медикаментозной седации пациента была крайне затруднена в связи с его беспокойным поведением. Принято решение о проведении повторной ЭГДС в условиях общей анестезии. После подготовки больного проведен внутривенный наркоз с сохранением спонтанного дыхания. При повторном исследовании тотчас ниже пищеводно-желудочного перехода определялась грыжевая полость, сформированная складками слизистой субкардиального отдела и верхней трети тела желудка. Описанный ранее язвенный дефект размерами до 4 на 2,5 см и глубиной до 0,5 см располагался по малой кривизне в проекции хиатального отверстия диафрагмы (зона компрессии ножек диафрагмы на стенку желудка). Дно язвы выполнено фибрином, края ровные, инфильтрированные, взята биопсия (рис. 1). При детальном осмотре слизистой желудка как в грыжевой полости, так и в других отделах отмечается ее диффузная гиперемия и утолщение складок. Привратник правильной формы, не деформирован, легко проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, ее слизистая, а также постбульбарные отделы двенадцатиперстной кишки до нисходящей части включительно без особенностей. На основании результатов ЭГДС сделано

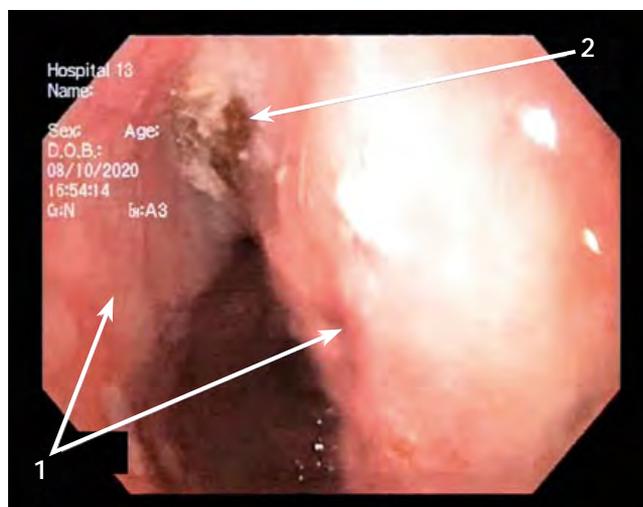


Рисунок 1. Эзофагогастродуоденоскопия. Очаг Кэмерона. Осмотр со стороны пищевода. Примечания: 1 – зона компрессии ножек диафрагмы на стенку желудка; 2 – язвенный дефект.

заключение о наличии у пациента грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с формированием в грыжевом мешке хронического изъязвления. В соответствии с результатами гистологического исследования в присланных образцах слизистая желудка с признаками хронического воспаления и фиброзных изменений без данных за опухолевый рост.

Пациент консультирован врачом-хирургом. Принимая во внимание анамнез заболевания и результаты лабораторно-инструментального обследования, сделано заключение о том, что у больного имеется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы тип III с формированием очага поражения Кэмерона в виде язвы, явившейся источником хронической кровопотери с исходом в тяжелую железодефицитную анемию. Выработана стратегия лечебных мероприятий, включившая в себя три последовательных этапа. Решено, что на первом этапе пациент нуждается в медикаментозной коррекции ЖДА путем внутривенной инфузии препаратов трехвалентного железа с переходом на пероральные формы лекарственного вещества данной группы. Одновременно пациенту показан прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в двойной стандартной дозировке в течение 8 недель с последующим эндоскопическим контролем состояния язвенного дефекта. В случае успеха терапии ЖДА, достижения целевого уровня гемоглобина выше 100 г/л, а также эпителизации язвенного дефекта желудка пациент нуждается во втором этапе лабораторно-инструментального обследования. Последний должен быть направлен на решение вопроса о возможности выполнения хирургической коррекции ГПОД. Если предоперационное обследование не выявит абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству, больному будет выполнено видеолапароскопическое грыжесечение с фундопликацией. Пациент выразил согласие со всеми пунктами изложенной выше тактики лечебных мероприятий.

Реализация выработанной стратегии начата в условиях терапевтического отделения ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ. На фоне внутривенной инфузии препаратов трехвалентного железа отмечено повышение уровня гемоглобина до 82 г/л, гематокрита до 38%, рост числа эритроцитов до $4,0 \times 10^{12}/л$, а также увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах до 22,7 пг. В биохимическом анализе крови показатель уровня железа сыворотки достиг значения 8,8

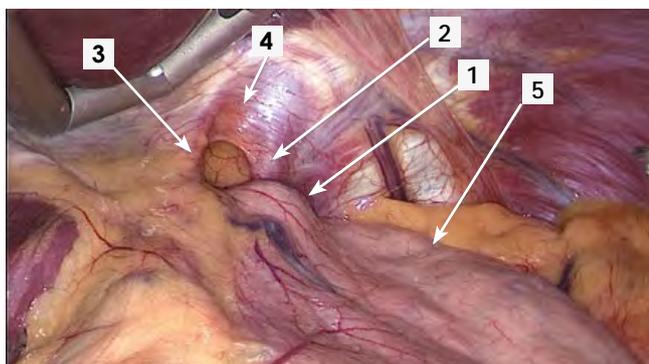


Рисунок 2. Интраоперационная картина. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Пищеводное отверстие диафрагмы дилатировано, кардиальный отдел желудка фиксирован в заднем средостении. Примечания: 1 – желудок на границе его тела и кардиального отдела; 2 – левая ножка диафрагмы; 3 – правая ножка диафрагмы; 4 – переднее слияние ножек диафрагмы; 5 – тело желудка.

мкмоль/л. Пациент переведен на пероральный прием препаратов железа. В свою очередь, старт терапии ингибиторами протонной помпы привел к купированию болей в животе. На 12-й день от момента госпитализации пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, даны подробные рекомендации о необходимости дальнейшего проведения медикаментозной терапии, определены сроки контрольного визита в клинику.

Пациент продемонстрировал высокую приверженность к проводимым лечебным мероприятиям, неукоснительно соблюдал все рекомендации. После завершения 8-недельного курса ингибиторов протонной помпы в двойной стандартной дозировке терапия препаратом продолжена в стандартной дозировке. В условиях внутривенной седации пациенту выполнена контрольная ЭГДС. Установлено, что описанный ранее язвенный дефект в зоне компрессии ножек диафрагмы на стенку желудка полностью зажил. Дополнительных участков эрозивно-язвенного поражения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявлено не было. При лабораторном обследовании отмечена нормализация уровня гемоглобина (151 г/л), показателя гематокрита (46,2%), числа эритроцитов ($5,58 \times 10^{12}/л$), а также среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (28,3 пг). Уровень железа сыворотки составил 23,5 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 62,7 мкмоль/л.

Больной госпитализирован в хирургическое отделение ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ. В рамках предоперационного скрининга выполнено рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка, при котором установлено, что пищевод свободно проходим, задержки контрастного вещества в условиях апноэ нет. В вертикальном положении больного газовый пузырь желудка определяется в заднем средостении, имеется девиация пищевода вправо за счет компрессии грыжевого мешка, кардиоэзофагеальный переход располагается на 53 мм выше левого контура диафрагмы. При проведении функциональных проб максимальный размер грыжи 92 на 90 мм, в положении пациента лежа на животе имеется рефлюкс контрастного вещества из желудка в пищевод. Результаты рентгеноконтрастного исследования позволили верифицировать фиксированную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы тип III с укорочением пищевода 2-й степени.

После стандартной подготовки пациент оперирован в плановом порядке. В условиях комбинированного эндотрахеального наркоза выполнена видеолапароскопия. При ревизии установлено, что имеется расширение пищеводного отверстия диафрагмы с формированием в заднем средостении грыжевой полости, в которой фиксирован кардиальный отдел желудка (рис. 2). После мобилизации ножек диафрагмы и части связочного аппарата желудка последний вместе с абдоминальным отделом пищевода и грыжевым мешком низведены в брюшную полость. Пищевод дополнительно мобилизован в заднем средостении, что позволило свободно расположить кардиоэзофагеальный переход не менее чем на 6 см ниже уровня диафрагмы. Грыжевой мешок иссечен, извлечен из брюшной полости в контейнере и отправлен на гистологическое исследование. Состояние мышечного компонента ножек диафрагмы признано удовлетворительным,

выполнена комбинированная крурорафия на желудочном зонде диаметром 32 Fr (рис. 3). Оперативное вмешательство завершено формированием фундопликационной манжеты.

Продолжительность оперативного пособия составила 120 минут. Пациент был экстубирован на операционном столе и с целью послеоперационного мониторинга в стабильном состоянии переведен в ОРИТ. На следующие сутки больной переведен из ОРИТ в хирургическое отделение. Энтеральная нутритивная поддержка начата через 24 часа после завершения хирургического вмешательства. В течение первого месяца больному разрешалось дробно принимать только жидкую пищу, в последующем пациент перешел на привычный рацион питания. Стационарный этап лечения завершен на 4-е сутки послеоперационного периода, при контрольном лабораторном мониторинге клинически значимого отклонения показателей выявлено не было. Кроме указанных выше рекомендаций по питанию, пациенту предписан профилактический прием ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в течение 4 недель. От приема препаратов железа в послеоперационном периоде решено воздержаться.

Контрольный визит состоялся через 6 месяцев с момента хирургического вмешательства. Пациент отметил значительное улучшение качества жизни, полный регресс явлений изжоги и регургитации, отсутствие болей в грудной клетке и животе на фоне приема любого вида пищи. Зафиксировано восстановление работоспособности и массы тела до уровня, предшествовавшего возникновению заболевания. В клиническом и биохимическом анализе крови изменения, характерные для железодефицитной анемии, отсутствовали. При контрольной ЭГДС и рентгеноконтрастном исследовании признаков рецидива ГПОД, а также эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявлено не было.

Обсуждение

Хроническая кровопотеря относится к наиболее частым причинам развития железодефицитной анемии. В качестве источника подобных кровотечений нередко выступает патология желудочно-кишечного тракта. Мировое медицинское сообщество достаточно хорошо информировано о главенствующей роли в развитии ЖДА различных патологических состояний, ассоциированных с приемом НПВС, доброкачественных и злокачественных новообразований желудка и толстой кишки, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ангиодисплазий различных отделов ЖКТ, болезни Крона и язвенного колита [1]. Представленный клинический случай посвящен грыжам пищеводного отверстия диафрагмы и очагам Кэмерона – источникам хронической кровопотери из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, значение которых в развитии ЖДА часто недооценивается.

Дефекты слизистой оболочки желудка в виде эрозий и/или линейных язв, локализованных в зоне компрессии его стенки ножками диафрагмы, у пациентов с хиатальными грыжами впервые были описаны в 1986 году Cameron и Higgins, в связи с чем и получили свое название повреждения/очаги Кэмерона [2]. В аспекте ведущих патофизиологических механизмов их возникновения традиционно рассматриваются три причины. Сторонники механической теории заявляют о травматическом воздействии на слизи-

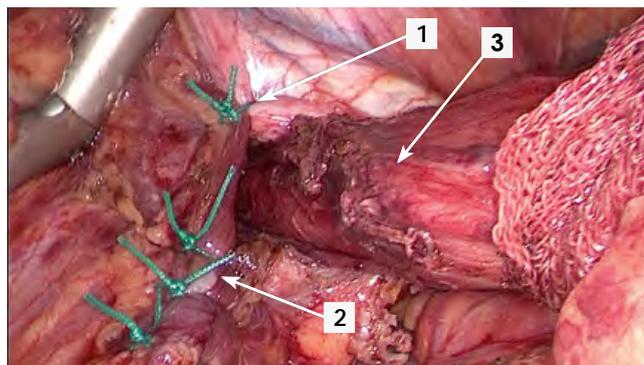


Рисунок 3. Интраоперационная картина. Комбинированная крурорафия. Примечания: 1 – передняя крурорафия; 2 – задняя крурорафия; 3 – абдоминальный отдел пищевода.

стную желудка ножками диафрагмы в результате их смыкания при совершении акта глотания и/или дыхательных движениях [5]. Повреждающее действие соляной кислоты желудочного сока и гастропанкреатобилиарного секрета рассматривается в качестве ведущего фактора патогенеза в рамках теории патологического рефлюкса [6]. В защиту данного предположения выступают многочисленные исследования о тесной связи между ГПОД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Наконец, эпизоды ущемления желудка в хиатальном окне могут приводить к острому ишемическому повреждению слизистой оболочки с развитием локальной гастропатии в виде коагуляционного некроза (ишемическая теория) [7]. Наибольшее число современных публикаций поддерживает так называемую теорию двойного удара, которая в качестве причины формирования повреждений Кэмерона рассматривает механическое повреждение стенки желудка на уровне хиатального окна в сочетании с прямым повреждающим действием на слизистую таких агрессивных факторов, как соляная кислота и прием нестероидных противовоспалительных средств [6, 8].

Актуальные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что признаки развития железодефицитной анемии в когорте пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы встречаются в 8–42% случаев [4]. При наличии ГПОД тип I ЖДА наблюдается только у 11% больных, в то время как при паразофагеальных грыжах (ГПОД тип III) данный показатель составляет 30% [3]. Еще одним независимым фактором, напрямую влияющим на появления железодефицитной анемии у пациентов с хиатальными грыжами, является эзофагит [10].

Сами очаги Кэмерона диагностируются далеко не во всех случаях развития ЖДА в ассоциации с ГПОД. В соответствии с результатами современных исследований лишь одна треть пациентов с анемией на фоне хиатальной грыжи имеют отчетливые эндоскопические признаки данного вида поражения слизистой желудка [4, 9]. Другими авторами подобный показатель оценивается на уровне 50% [11]. Еще одним фактором, влияющим на распространенность очагов Кэмерона, является размер грыжи. Так, при ГПОД размером более 5 см повреждения диагностируются в 12,8–13,7% случаев [6, 13]. В свою очередь, в группе пациентов с грыжами больших размеров (не менее 15 см) очаги Кэмерона встречаются у 10–20% больных, причем в 2/3 случаев повреждения имеют множественный характер [8, 12].

Развитие железодефицитной анемии у пациентов с очагами Кэмерона может протекать на фоне кровотечения, носящего как явный, так и скрытый характер. Согласно литературным данным, за медицинской помощью в связи с отчетливыми клиническими признаками желудочно-кишечного кровотечения обращается не более половины респондентов [6]. Достаточно часто подобные кровотечения носят оккультный характер, что клинически выражается в развитии симптомокомплекса, характерного для ЖДА [14].

Важным аспектом обсуждаемой проблемы является тот факт, что у пациентов с ГПОД явления гипохромной анемии могут не сопровождаться какими-либо признаками поражения слизистой желудка, а значит, грыжи можно рассматривать в качестве самостоятельных триггеров формирования ЖДА [4, 11, 14]. При этом у 5% больных с хиатальными грыжами без убедительных данных за наличие очагов Кэмерона анемия носит тяжелый характер и требует трансфузии компонентов крови [9]. В научной литературе имеется несколько предположений о механизмах формирования ЖДА в подобной ситуации. Ряд авторов указывают на способность эрозий к быстрому заживлению и, как следствие, отсутствие данных за поражение слизистой оболочки на момент выполнения исследования [4]. По мнению других ученых, обнаружение повреждений Кэмерона при ЭГДС сопряжено с определенными техническими сложностями в аспекте детального осмотра слизистой желудка и по целому ряду объективных причин не может быть реализовано полностью [13]. Следует помнить о все еще плохой осведомленности врачей-эндоскопистов о существовании данной патологии как операторо-зависимой причине отрицательного результата [5]. Возможным объяснением развития ЖДА может быть то, что большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы мешают всасыванию поступающего с пищей железа [9]. Наконец, с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы часто сочетается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, и значит, у ряда пациентов эрозивно-язвенный эзофагит вполне может быть причиной хронической кровопотери [13].

Ключевое место в диагностике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной формированием поражений Кэмерона, принадлежит таким инструментальным методам, как эзофагогастродуоденоскопия и рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка. ЭГДС является золотым стандартом выявления разнообразных повреждений слизистой оболочки пищевода, желудка и 12-перстной кишки, оценки их протяженности и локализации, а также процессов их структурных перестроек, в том числе с позиции возможных источников кровопотери. В случае визуализации «подозрительных» участков с целью исключения неоплазии больному в обязательном порядке проводят биопсию. Следует подчеркнуть, что с позиции верификации ГПОД большинство специалистов указывают на недостаточную информативность ЭГДС и рекомендуют рассматривать ее только как дополнительный метод обследования [15, 16]. В свою очередь, изменение нормальной анатомии желудка у пациента с диафрагмальной грыжей приводит к большим техническим сложностям, возникающим при проведении эндоскопического

исследования. Данный факт, помноженный на плохую осведомленность врачей-эндоскопистов о существовании поражений Кэмерона, безусловно, требует особенного подхода к проведению ЭГДС у пациентов с неустановленным источником кровотечения. С одной стороны, обязательным условием выполнения исследования должна быть медикаментозная седация, позволяющая провести более детальный осмотр грыжевого мешка и зоны компрессии ножек диафрагмы. Вторым фактором успеха является прицельный поиск врачом-эндоскопистом искомых очагов в зонах с высокой вероятностью их локации с обязательным использованием видеоэндоскопов экспертного класса с возможностью проведения виртуальной хромоскопии и ZOOM-эндоскопии [5, 17].

На современном этапе ведущая роль в диагностике ГПОД принадлежит рентгеноконтрастному исследованию пищевода. Следует особо подчеркнуть, что информативность и чувствительность метода во многом зависит от того, насколько правильно соблюдается его алгоритм [18]. В современной научной литературе имеется множество указаний на тот факт, что наиболее достоверное изображение топографии ГПОД позволяет получить компьютерная томография нижней части грудной клетки и верхней части живота, в том числе дополненная пероральным введением контрастного вещества [13]. Данное утверждение не вполне справедливо для когорты пациентов, рассматриваемых в качестве претендентов на выполнение хирургической коррекции хиатальной грыжи. Только рентгеноконтрастное исследование пищевода позволяет достоверно оценить наличие/отсутствие укорочения пищевода, что, безусловно, является значимым критерием отбора пациентов для того или иного вида оперативного вмешательства [15].

Важно осознавать большую значимость всесторонней оценки возможных причин развития хронической железодефицитной анемии, что регламентирует обязательное выполнение определенных методов клинко-инструментального обследования, направленных на исключение других, отличных от ГПОД, источников кровотечения [19]. К таковым в первую очередь следует отнести колоноскопию с обязательным осмотром терминального отдела подвздошной кишки [20]. Позиция в отношении целесообразности рутинной оценки состояния тонкой кишки у пациентов с ЖДА до конца не определена. Ряд авторов высказываются за необходимость выполнения энтероскопии начальных отделов тощей кишки [21], другие в качестве стандарта обследования рассматривают видеокапсульную эндоскопию [22]. Наконец, обследование носоглотки, трахеи и легких рекомендовано только при наличии соответствующих симптомов или анамнестических указаний на данную патологию. В целом клинически незаметное кровотечение из этих областей встречается крайне редко [13].

Среди методов консервативной терапии, направленных на предотвращение появления либо эпителизацию уже сформированных очагов Кэмерона, приоритет принадлежит группе ингибиторов протонной помпы. Эффективность данных препаратов в комплексном лечении пациентов с ЖДА на фоне ГПОД продемонстрировано в ряде исследований [4, 9]. Вторым направлением

клинического менеджмента является выполнение оперативных вмешательств, направленных на устранение собственно хиатальной грыжи как первопричины появления эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка в проекции хиатального окна. Несмотря на значительные успехи видеолaparоскопических технологий, отбор пациентов для оперативного лечения ГПОД по-прежнему является весьма актуальной проблемой [23]. Большинство авторов сходятся во мнении, что показанием к хирургической коррекции у данной категории больных должен быть разумный симбиоз между международными рекомендациями по хирургическому лечению ГПОД и выраженностью проявлений ЖДА [14]. Накопленный опыт позволяет утверждать, что для пациентов с упорным течением анемии, плохо поддающейся медикаментозной коррекции, оперативное вмешательство нередко становится единственным выбором [24]. Доля таких «трансфузионно-зависимых анемий» у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы без должного ответа на лекарственную терапию составляет не менее 5% [25]. Отдаленные результаты хирургической коррекции хиатальных грыж продемонстрировали достаточно стойкую ремиссию ЖДА, что позволяют рассматривать анемию в качестве самостоятельного показания к оперативному лечению ГПОД [13].

Рассматриваемый клинический случай представляет собой пример недооценки результатов инструментального обследования пациента и роли ГПОД в развитии тяжелой железодефицитной анемии. Изменение взгляда на этиопатогенез заболевания с последующей реализацией терапевтического и хирургического этапов помощи пациенту позволили достичь стойкой ремиссии. Дальнейшие исследования роли грыж пищеводного отверстия диафрагмы в развитии ЖДА, а также возможностей хирургических технологий в лечении данной патологии являются перспективными.

Список литературы/References

- Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–1316. doi: 10.1136/gut.2010.228874.
- Cameron A. J., Higgins J. A. Linear gastric erosion. A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. *Gastroenterology*. 1986;91:338–342.
- Stein J., Connor S., Virgin G., Ong D. E., Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7908–7925. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908

Сведения об авторах

Луканин Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета. E-mail: lukanindv@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6525-902X>

Соколов Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии лечебного факультета. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4139-9954>

Соколов Алексей Алексеевич, ассистент кафедры общей хирургии лечебного факультета. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1545-6153>

Клименко Марина Сергеевна, ассистент кафедры общей хирургии лечебного факультета. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4126-5211>

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

Автор для переписки: Луканин Дмитрий Владимирович. E-mail: lukanindv@gmail.com

Для цитирования: Луканин Д. В., Соколов А. А., Соколов А. А., Клименко М. С. Клинический случай развития тяжелой железодефицитной анемии у пациента с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 104–109. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-104-109>

- Panzuro F., Di Giulio E., Capurso G., Baccini F., D'Ambrà G., Delle Fave G., Annibale B. Large hiatal hernia in patients with iron deficiency anaemia: a prospective study on prevalence and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:663–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01894.x>
- Chun C. L., Conti C. A., Triadafilopoulos G. Cameron ulcers: you will find only what you seek. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56:3450–3452. doi: 10.1007/s10620-011-1803-y.
- Gray D. M., Kushnir V., Kalra G., Rosenstock A. et al. Cameron lesions in patients with hiatal hernias: prevalence, presentation, and treatment outcome. *Dis Esophagus*. 2015 Jul;28 (5): 448–52. <https://doi.org/10.1111/dote.12223>
- Katz J., Brar S., Sidhu J. S. Histopathological characterization of a Cameron lesion. *Int J Surg Pathol*. 2012;20(5):528–530. doi: 10.1177/1066896912446947.
- Maganty K., Smith R. L. Cameron lesions: unusual cause of gastrointestinal bleeding and anemia. *Digestion* 2008;77:214–217. doi: 10.1159/00014281.
- Skipworth R. J., Staerke R. F., Leibman S., Smith G. S. Transfusion-Dependent Anaemia: An Overlooked Complication of Paraesophageal Hernias. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:479240. <https://doi.org/10.1155/2014/479240>
- Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of iron-deficiency anemia with esophagitis and hiatal hernia: hospital findings from a prospective, population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:322–326. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03513.x.
- Pauwelyn K. A., Verhamme M. Large hiatal hernia and iron deficiency anaemia: clinical-endoscopic findings. *Acta Clin Belg*. 2005;60:166–172. doi: 10.1179/acb.2005.030.
- Nguyen N., Tam W., Kimber R., Roberts-Thomson I. C. Gastrointestinal: Cameron's erosions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(3):343. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02760.x
- Dietrich C. G., Hübner D., Heise J. W. Paraesophageal hernia and iron deficiency anemia: Mechanisms, diagnostics and therapy. *World J Gastrointest Surg*. 2021 Mar 27;13(3):222–230. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02760.x
- Carroll P. W., Markar S. R., Hong J., Kuppusamy M. K., Koehler R. P., Low D. E. Iron-deficiency anemia is a common presenting issue with giant paraesophageal hernia and resolves following repair. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:858–862. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02760.x
- Kohn Q. P., Price R. R., Demeester S. R., Zehetner J., Muensterer O. J., Awad Z. et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical Endoscopy*. 2013. Dec;27(12):4409–28. doi: 10.1007/s00464-013-3173-3.
- Memon M. A. Hiatal hernia surgery an evidence based approach. Springer international publishing. Australia. 2018. 309 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-64003-7>
- Applebeard M. N., Swain C. P. Endoscopic difficulties in the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2001;7:308–312. doi: 10.3748/wjg.v7.i3.308
- Зедгендзе Г. А. Клиническая рентгенодиагностика. Т. 2. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения. М.: Медицина, 1983. 440 с.
- Zedgenidze G. A. Klinicheskaya rentgenoradiologiya. T. 2. Rentgenoradiagnostika zabolevanij organov pishchevareniya. M.: Medicina, 1983. 440 s.
- Сторожаков Г. И., Чукаева И. И., Александров А. А. Поликлиническая терапия. М., 2011. (2-е изд., перераб. и доп.). 636 с.
- Storozhakov G. I., Chukaeva I. I., Alexandrov A. A. Poliklinicheskaya terapiya.– M., 2011. (2-e izd., pererab. i dop.). 636 s.
- Ko C. W., Sidique S. M., Patel A., Harris A., Sultan S., Altayar O., Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159:1085–1094. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
- Gerson L. B., Fidler J. L., Cave D. R., Leighton J. A. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1265–87; quiz 1288. doi: 10.1038/ajg.2015.246.
- De Leusse A., Landi B., Edery J., Burtin P., Lecomte T., Seksik P., Bloch F., Jian R., Cellier C. Video capsule endoscopy for investigation of obscure gastrointestinal bleeding: feasibility, results, and interobserver agreement. *Endoscopy*. 2005;37:617–621. doi: 10.1055/s-2005-861419.
- Wilshire CL, Louie BE, Shultz D, Jutric Z, Farivar AS, Aye RW. Clinical Outcomes of Reoperation for Failed Antireflux Operations. *Ann Thorac Surg*. 2016 Apr;101(4):1290–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.027.
- Moschos J., Pilpilidis I., Kadis S., Antonopoulos Z., Paikos D., Tzives D., Katsos I., Tarpagos A. Cameron lesion and its laparoscopic management. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:163.
- Yakut M., Soykan I., Kabacam G. Clinical Characteristics and Evaluation of Patients with Large Hiatal Hernia and Cameron Lesions. *Southern. medical journal*. 2011;104(3):179–184. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31820c018c.

Статья поступила / Received 28.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 08.07.2021

Принята в печать / Accepted 12.07.2021

About authors

Lukanin Dmitry V., MD, associate professor of the general surgery department. E-mail: lukanindv@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6525-902X>

Sokolov Alexey A., DM Sci, professor of general surgery department. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4139-9954>

Sokolov Alexey A., assistant of the general surgery department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1545-6153>

Klimenko Marina S., assistant of the general surgery department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4126-5211>

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Corresponding author: Lukanin Dmitry V. Ostrumova Olga D. E-mail: lukanindv@gmail.com

For citation: Lukanin D. V., Sokolov A. A., Sokolov A. A., Klimenko M. S. A clinical case of severe iron deficiency anemia in a patient with hiatal hernia. *Medical alphabet*. 2021; (23): 104–109. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-104-109>





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»



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

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 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

1. 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.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



6–10 декабря 2021



ЗА ЗДОРОВИЮ
ЖИЗНЬ

За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ • ZDRAVOOKHRA-
NENIYE

Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ • HEALTHY LIFE
CENTRE

Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6–9 декабря 2021



КАМПУСЫ • КУРОРТЫ • МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ
MEDTRAVEL-EXPO

MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru



Реклама

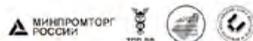
Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронатом ТПП РФ



 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

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.