

Серии научно-практических рецензируемых журналов

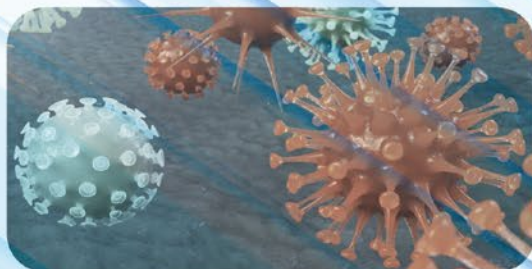


Медицинский алфавит

№ 3 / 2022

Modern
POLYCLINICMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (1)



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

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

VI Конгресс терапевтов Московской области



27–28 ОКТЯБРЯ 2022

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»





Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфавит»
+7 (495) 616-48-00

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 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 номеров в год.

Подписано в печать 28.03.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 8 Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия
*О. Д. Остроумова, Д. А. Сычев, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова,
М. И. Куликова, В. А. Де*
- 14 Лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия
А. И. Листратов, О. Д. Остроумова, Е. В. Алешикович, М. С. Черняева
- 23 COVID-19 в структуре факторов риска когнитивных нарушений,
способы коррекции
*П. Р. Камчатнов, Р. А. Черемин, Л. А. Скипетрова, А. А. Никонова,
Л. А. Пышкина*
- 29 Отношение студентов медицинских учебных учреждений
к вакцинации против COVID-19
*Н. В. Орлова, Л. И. Ильенко, Д. В. Давыдов, М. Н. Сулейманов, Д. Ф. Исаев,
Е. А. Поляк, М. Н. Филатова, С. Ю. Орлова*
- 34 Еще раз об омеге: влияние омега-3 ПНЖК на состав материнского
молока и здоровье детей
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова, Е. В. Прокопенко
- 41 Перспективы использования раман-флуоресцентных медицинских
технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых
заболеваний головы и шеи с целью повышения качества оказания
медицинской помощи: краткий обзор и результаты собственных
исследований
А. Б. Тимурзиева, И. С. Садиков
- 47 Гипербарическая оксигенация в реабилитации больных,
перенесших COVID-19
К. Н. Поляков, С. В. Левончук, М. А. Лаперишвили
- 54 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных резуль-
татов 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 рас-
ширением его индексирования в наукометриче-
ских базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat,
Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для ци-
тирования строго по образцу.

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



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'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: 40 issues per year.

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

Signed for press: 28 March 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

8 Drug-induced hypertension

*O. D. Ostroumova, D. A. Sychev, A. I. Kochetkov,
T. M. Ostroumova, M. I. Kulikova, V. A. De*

14 Drug-induced orthostatic hypotension

A. I. Listratov, O. D. Ostroumova, E. V. Aleshkovich, M. S. Chernyaeva

23 COVID-19 in structure of risk factors for cognitive impairment, methods of correction

*P. R. Kamchatnov, R. A. Cheremin, L. A. Skipetrova,
A. A. Nikonova, L. A. Pyshkina*

29 Attitude of medical students to vaccination against COVID-19

*N. V. Orlova, L. I. Il'enko, D. V. Davydov, M. N. Suleimanov, D. F. Isaev,
E. A. Polyak, M. N. Filatova, S. Yu. Orlova*

34 Once again about omega: impact of omega-3 PUFAs on composition of mother's milk and health of children

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, N. V. Balashova, E. V. Prokopenko

41 Prospects of Raman-fluorescent medical technologies as early detection of inflammatory and tumor head and neck diseases for improving quality of medical care: short review and original data

A. B. Timurzieva, I. S. Sadikov

47 Hyperbaric oxygen therapy in rehabilitation of patients after COVID-19

K. N. Polyakov, S. V. Levonchuk, M. A. Laperishvili

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

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия серии «Современная поликлиника»

Главный редактор серии «Современная поликлиника»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

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

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), 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)

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

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

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

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

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

Editorial Board of 'Modern Polyclinic' series

Editor-in-Chief of 'Modern Polyclinic' series

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



18 Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
GROUP

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия

О.Д. Остроумова^{1,2}, Д.А. Сычев¹, А.И. Кочетков¹, Т.М. Остроумова², М.И. Куликова¹, В.А. Де¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Применение лекарственных средств (ЛС) может приводить к развитию лекарственно-индуцированной (ЛИ) артериальной гипертензии (АГ). Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о ЛС, применение которых может вызвать развитие ЛИ АГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИ АГ. В результате анализа данных выявлено, что ЛС, такие как глюкокортикостероиды, противоопухолевые препараты, иммуносупрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты и некоторые другие, связаны с развитием АГ. Механизмы развития ЛИ АГ полностью не установлены и нуждаются в дальнейшем изучении. ЛИ АГ по-прежнему остается одной из самых распространенных и зачастую нераспознанной нежелательной реакцией (НР) ЛС. Клинические проявления ЛИ АГ неспецифичны. Пациент может предъявлять жалобы, связанные с поражением органов-мишеней или осложнениями АГ – жалобы на головные боли, тошноту, головокружение, помутнение зрения, тревожность, одышку и др. Поэтому всегда необходимо обращать внимание на анамнез пациента, принимаемые им ЛС, резкие повышения давления у пациентов с ранее хорошо контролируемой АГ или случаи неконтролируемой АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственно-индуцированные заболевания, артериальная гипертензия, факторы риска, нежелательные реакции, артериальное давление.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hypertension

O. D. Ostroumova¹, D. A. Sychev¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², M. I. Kulikova¹, V. A. De¹

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

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

SUMMARY

Some drugs can lead to the development of drug-induced arterial hypertension. The aim of the work is to systematize and analyze the data about drugs that can cause the development of drug-induced hypertension, as well as on epidemiology, pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prevention of drug-induced hypertension. As a result of data analysis, it was revealed that drugs: glucocorticosteroids, antineoplastic drugs, immunosuppressants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants and some others are associated with the development of hypertension. The mechanisms of development of drug-induced arterial hypertension are not fully established and require further study. Drug-induced arterial hypertension is still one of the most common and often unrecognized adverse reactions. The clinical manifestations of drug-induced hypertension are not specific. The symptoms are associated with target organ damage or complications of hypertension and may include a headache, nausea, dizziness, blurred vision, anxiety, shortness of breath, etc. patients with previously well-controlled hypertension or cases of uncontrolled hypertension. Therefore, it is always necessary to pay attention to the patient's history, pharmacological anamnesis, rapid increases in blood pressure in patients with previously well-controlled hypertension, or cases of uncontrolled hypertension.

KEY WORDS: drug-induced diseases, arterial hypertension, risk factors, side effects, blood pressure.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interests.

Артериальная гипертензия (АГ) – это синдром повышения клинического артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД [1].

В Российской Федерации распространенность АГ составляет 40–47% [2], она несколько чаще встречается у мужчин [2], при этом ее частота существенно нарастает с увеличением возраста [1, 3]. Среди всех пациен-

тов с АГ 90–95% имеют так называемую эссенциальную или первичную АГ (гипертоническую болезнь) [1, 4]. Вторичная (симптоматическая) АГ – это АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства [1], к ней относится и АГ, ассоциированная с приемом определенных лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной (ЛИ) [4, 5].

Известно, что АГ является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска, но вклад ЛИ АГ в этот вопрос до конца не известен. Однако очевидно что, несмотря на механизмы развития АГ, ее эффекты на органы-мишени и риск развития сердечно-сосудистых осложнений идентичны что

при первичной, что при вторичной АГ, включая ЛИАГ, поэтому, несомненно, ЛИАГ требует не меньшего внимания, чем другие формы АГ, тем более что этиологический фактор в случае развития ЛИАГ можно устранить.

Возросший интерес к проблеме ЛИАГ, большую значимость этой проблемы для реальной клинической практики отражает появление в новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018) [6] специального раздела, посвященного данному вопросу, подобный раздел имеется и в российских клинических рекомендациях по АГ (2020) [1].

Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о ЛС, применение которых может вызывать развитие ЛИАГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИАГ.

К ЛС, известным своей способностью повышать АД, относятся стероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противоопухолевые препараты, симпатомиметические препараты, стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС) и ряд других (табл. 1) [1, 4–54].

Таблица 1
ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИАГ [1, 4–54]

Группа ЛС / ЛС	Частота	Механизм (-ы)	Уровень доказанности
Нестероидные противовоспалительные средства	Нет данных	Ингибирование синтеза простагландинов E2 и I2, натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением ОЦК	A
Рофекоксиб Целекоксиб	2,4–12,5%		A
Глюкокортикостероиды	Нет данных	Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды («объемзависимый» механизм повышения АД), увеличение сердечного выброса и периферического сопротивления, повышение чувствительности сосудов к катехоламинам (из-за прямого действия препаратов на сосудистую стенку), увеличение синтеза ангиотензина II и уменьшение синтеза оксида азота	A
Эстрогены	Нет данных	Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды благодаря действию на минералокортикоидные рецепторы; повышение концентрации ангиотензина; стимулирующее влияние на сердечную мышцу (увеличение ударного и минутного объема); повышенная продукция ангиотензина печенью как следствие стимуляция РААС	A
Прогестероны	Нет данных	Могут являться стимуляторами пролиферации эндотелия сосудов, в больших дозах оказывают сосудосуживающий эффект, подавляют эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов	C
Адреномиметики прямого и непрямого действия	Нет данных	Воздействие на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы; ингибирование обратного захвата катехоламинов; ингибирование разрушения катехоламинов; потенцирование действия веществ, которые могут самостоятельно повышать выброс катехоламинов	A
Иммуносупрессанты			
Циклоспорин	11,2–50,0%	Повышение почечной вазоконстрикции, повышение синтеза простагландинов и, как следствие, уменьшение экскреции натрия, воды, калия (объемзависимое повышение АД)	A
Такролимус	47–50%		A
Антипсихотики (нейролептики) Зипрасидон Кветиапин Клозапин Оланзапин Рisperидон	Нет данных	Симпатомиметический эффект	B
Антидепрессанты	Нет данных	Блокада распада моноаминов или блокада обратного нейронального захвата	A
Ингибиторы моноаминоксидазы	Нет данных	Стимуляция симпатической нервной системы путем повышенной секреции адренергических веществ вторично по отношению к потреблению тираминсодержащих продуктов или лекарственных взаимодействий	C
Венлафаксин	3–13%	Блокада обратного захвата норадреналина	A
Бупропион	2,0–6,1%	–	B
Стимуляторы эритропоэза			
Дарбэпоэтин альфа	23%	Активация симпатической нервной системы, увеличение общего абсолютного количества клеток крови	A
Эпоэтин альфа	24%		A
Антигипертензивные препараты			
Диуретики	Нет данных Not available	Стимуляция продукции ренина Stimulation of renin secretion	C
Клонидин (при отмене)	Нет данных	Приводит к быстрому возобновлению продукции катехоламинов, которая была подавлена во время приема клонидина	C
β-блокаторы (при отмене)	Нет данных	Нарушение регуляции β-адренорецепторов	C
Анестетики			
Кетамин	Нет данных	Повышает резистентность сосудов	C

Группа ЛС / ЛС	Частота	Механизм (-ы)	Уровень доказанности
Десфлюран	Нет данных	Симпатомиметическое действие	C
Кокаин	Нет данных	Нарушение обратного захвата моноаминов	A
<i>Противоопухолевые препараты</i>			
Ингибиторы VEGF	До 80–90%, по данным исследований реальной клинической практики	Развитие эндотелиальной дисфункции (нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами), редификация капилляров, нарушение водно-солевого баланса, увеличение жесткости артериального русла, нефротоксичность	A
Бевацизумаб	8–18%; до 60% по данным исследований реальной клинической практики		A
Сорафениб	17%		A
Сунитиниб	15–30%; до 60%, по данным исследований реальной клинической практики		A
Акситиниб Афлиберцепт Пазопаниб Рамуцирумаб	Нет данных		A
Ингибиторы PARP Нирапариб*	19%	Неизвестен, предполагается ингибирование обратного захвата допамина, норэпинефрина и серотонина	A
Препараты платины Карбоплатин Оксалиплатин Цисплатин	14–53%	Эндотелиальная дисфункция, почечное повреждение, гормональные изменения, а также повышенный риск развития ожирения	A
BRAF/MEK – ингибиторы Вемурафениб Дабрафениб Траметиниб	20–22% 6–14% 6–14% 15% (АГ II–III степени тяжести)	Окончательно не установлены, предполагается: дисрегуляция CD 47, снижение NO, развитие эндотелиальной дисфункции, снижение концентрации ЦГМФ	A
Ингибиторы RET-киназ Вандетаниб Кабозантиниб Пралсетиниб* Селперкатиниб*	Нет данных Нет данных Нет данных 31–43%	Окончательно не установлены, предполагается, что блокада RET-киназы может вести к рикошетной активации ERK по аналогии с ингибированием киназ BRAF/MEK	A
Ингибиторы протеасом	До 15%	Развитие эндотелиальной дисфункции в виду снижения биодоступности оксида азота, повышение реактивности и тонуса сосудов	A
Бортезомиб	3% (АГ III и IV степени)		A
Карфилзомиб	12,2–15,0% (АГ III и IV степени)		A
Ингибиторы mTOR Серолимус Темсиrolimus Эверолимус	4–13%	Ингибирование mTOR обуславливает снижение секреции VEGF, что может приводить к повышению АД аналогично действию ингибиторов VEGF	A
Алкилирующие антиопластические препараты Бусульфид Циклофосфамид	36%	Нарушение гомеостаза натрия, повреждение эндотелия, уменьшение циркуляции факторов роста эндотелия сосудов, почечное повреждение	B
Антрациклины Доксорубин	Нет данных	Нет данных	B
Ингибиторы фосфатидилинозитол-3- киназы Копанлисиб	21,0–29,6%	Неизвестен, предполагается, что происходит активация изоформ фосфатидилинозитол-3-киназы эндотелия, что обуславливает вазоконстрикцию, гиперинсулинемия	A
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона Ибрутиниб	18,0–65,7%	Окончательно не установлены, предполагается снижение активности PI3K, снижение секреции VEGF, сосудистое ремоделирование, дисфункция клеток эндотелия	A
Акалабрутиниб Занубрутиниб	Нет данных		B
Винкаалкалоиды Винбластин Винкрестин	Нет данных	Нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы	B
Антиметаболиты Гемцитабин	Нет данных	В рамках гемцитабин-ассоциированной тромботической микроангиопатии (у 60–90% пациентов)	A
Антиандрогены Абиратерон Энзалутамид Enzalutamide	26% 11%	Накопление минералокортикоидов, задержка жидкости	B B
<i>Разные ЛС</i>			
Алкалоиды спорыньи Бромкриптин	Нет данных	Вазоконстрикция в связи с повышением внутриклеточного содержания кальция	C
Сибутрамин	Нет данных	Ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина	C

Группа ЛС / ЛС	Частота	Механизм (-ы)	Уровень доказанности
Глюкагон	Нет данных	Симпатомиметическое действие	С
Физостигмин	Нет данных	Симпатомиметическое действие	С
Йохимбин	Нет данных	Селективная блокада пресинаптических α -2 адренорецепторов; в больших дозах – блокада постсинаптических адренорецепторов	С
Гормон роста (передозировка)	Нет данных	Увеличение ОЦК, прямое воздействие на почки, повышение симпатической активности, изменение жесткости артериальной стенки, стимуляция роста гладкомышечных клеток, инсулинорезистентность, ночное апноэ	С
Тиреоидные гормоны	Нет данных	Повышают чувствительность тканей к катехоламинам	С
Ивабрадин	8,9%	Нет данных	А
Фенилэфрин	Нет данных	Активация симпатической нервной системы	С
Амфетамин	Нет данных	Гиперсимпатикотония	А

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ЛС – лекарственные средства; ОЦК – объем циркулирующей крови; ПГЕ-2 – простагландин E-2; ПП-2 – простаглицин (простагландин I-2); РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ЦНС – центральная нервная система; BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B 1) – ген, кодирующий B Raf белки; CD 47 – Cluster of Differentiation 47 (поверхностный клеточный гликопротеин); ERK (extracellular signal-regulated kinase) – регулируемая внеклеточным сигналом протеинкиназа; MEK – ген, кодирующий митоген-активированную протеинкиназу; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина млекопитающих; NO (nitric oxide) – оксид азота; PARP – poly(ADP-ribose) polymerase – поли(АДФ-рибоза)-полимераз; PI3K – (phosphoinositide 3-kinase или (синоним) phosphatidylinositol 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа; RET – протоонкоген, кодирует рецепторную тирозинкиназу для внеклеточных сигнальных молекул; VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов. B Raf – белки (английская аббревиатура для 'r' apidly 'c' elerated 'e' ibrosarcoma или p a t e ibrosarcoma) представляют собой семейство протеинкиназ, которые содержат изоформы A-Raf, B-Raf и C-Raf (или Raf-1) и принадлежит к серин / треонинным протеинкиназам гетерогенного класса EC.

* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в Российской Федерации.

Уровни доказательности [4]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Эпидемиология

Хотя повышение АД является одним из самых распространенных нежелательных реакций (НР) ЛС [4], к сожалению, частота ЛИ АГ окончательно не установлена. Необходимо отметить, что не всегда влияние ЛС на АД формирует именно АГ, зачастую повышение АД на фоне приема просто не достигает тех значений, когда это можно назвать АГ (≥ 140 и [или] ≥ 90 мм рт. ст.) [1, 6]. У пациентов с уже установленным диагнозом эссенциальной АГ ЛС зачастую являются причиной недостижения целевого уровня АД и снижения эффективности антигипертензивной терапии [1, 6]. Частота развития АГ на фоне приема отдельных групп ЛС/ЛС представлена в таблице.

Патофизиологические механизмы

Развитие ЛИ АГ реализуется посредством ряда многообразных патофизиологических механизмов – задержка натрия с последующим увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), активация симпатической нервной системы, прямое воздействие на гладкую мускулатуру артериол, существуют и другие, не до конца изученные механизмы [4, 5, 54]. ЛИ АГ может также являться результатом фармакокинетического или фармакодинамического межлекарственного взаимодействия [4, 5, 54].

Факторы риска

К известным на сегодняшний день факторам риска развития ЛИ АГ относят наличие у пациента АГ, в том числе вторичной АГ, метаболического синдрома, наличие в анамнезе эпизодов повышения АД на фоне приема каких-либо ЛС, снижение скорости клубочковой филь-

трации (СКФ) менее 60мл/мин/м², одновременный прием двух и более ЛС, в том числе безрецептурных, которые потенциально могут повышать АД [4, 5].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. АГ в целом и ЛИ АГ, в частности, не имеют специфических клинических проявлений, жалобы, которые может предъявлять пациент, обусловлены поражением органов-мишеней и (или) имеющимися у пациента осложнениями АГ [1] – пациенты могут предъявлять жалобы на головные боли, тошноту, головокружение, помутнение зрения, тревожность, одышку, боли в грудной клетке и др. [1].

Диагностика. При обследовании пациента со впервые выявленной АГ или пациента, у которого на фоне регулярного приема его обычной антигипертензивной терапии по неизвестным причинам стало отмечаться повышение цифр АД и (или) появились клинические симптомы, сопровождающие повышение АД, всегда следует иметь в виду ЛИ-характер АГ. ЛС могут быть причиной развития вторичной (симптоматической АГ) у лиц с нормальным АД или быть причиной усугубления течения уже имеющейся эссенциальной АГ у пациента с ранее диагностированной АГ [1]. В этой связи очень важно правильно собрать анамнез с фокусом на тщательную оценку принимаемых пациентом ЛС, особенно вновь назначенных, а также купленных в аптеке самостоятельно, это позволит избежать лишних и (или) дорогостоящих исследований и ненужных назначений дополнительных антигипертензивных ЛС. Для этой цели используют специальные алгоритмы [4, 55]. Также

необходимо решить вопрос о наличии причинно-следственной связи между приемом предполагаемого препарата – индуктора и повышением АД, с этой целью используют алгоритм (шкалу) Наранжо [56]. При отмене ЛС, вызывающего ЛИАГ, АД возвращается к исходным значениям, что является доказательством ятрогенной причины АД.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз ЛИАГ проводится с эссенциальной АД, различными другими вторичными (симптоматическими) АД. Принципы диагностики вторичных АД изложены в клинических рекомендациях Минздрава России по АД у взрослых (2020) [1].

Лечение

К общим мерам купирования развившейся ЛИАГ относится отказ от приема ЛС, спровоцировавшего повышение АД, если же это невозможно, максимально возможное снижение его дозы и (или) длительности приема, а также коррекция антигипертензивной терапии – необходимо назначить такой антигипертензивный препарат (АГП), действие которого не ослабляется приемом препарата – индуктора ЛИАГ [4, 5]. Выбор АГП в каждом конкретном случае базируется на патофизиологических механизмах развития ЛИАГ и детально представлен в разделе данной главы, посвященном отдельным ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИАГ.

Профилактика

С целью профилактики ЛИАГ, безусловно, необходимо, по возможности, избегать назначения препаратов, которые могут привести к повышению АД, особенно у пациентов высокого риска [4, 5]. Если же назначение такого препарата необходимо, в первую очередь через 2–4 недели необходимо произвести контроль АД методом домашнего мониторинга АД и обязательно измерить АД в медицинском учреждении, что позволит нивелировать возможные погрешности домашнего измерения. Также следует уделить особое внимание информированию пациента относительно немедикаментозных методов лечения АД (характер питания, аэробные физические нагрузки, исключение алкоголя, прекращение курения, контроль веса), которые детально изложены в соответствующих рекомендациях [1, 4, 5].

Заключение

В связи с приемом нескольких ЛС, а также неспецифичными симптомами, которые возникают у пациентов с лекарственно-индуцированной АД, диагностика заболевания может быть затруднена. Для диагностирования лекарственно-индуцированной АД необходимо правильно собрать анамнез, обращая внимание на принимаемые пациентом ЛС, в том числе безрецептурные ЛС. Основное лечение лекарственно-индуцированной АД включает отмену ЛС, повышающего АД. А при невозможности отмены – снижение дозы, длительности применения ЛС, а также коррекция антигипертензивной терапии и контроль АД.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых (МКБ 10: I10/I11/I12/I13/I15) 2020. ID: KP62. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2. Дата обращения: 29.12.2021. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. ID: KP62. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2. Accessed: 29.12.2021. [In Russ.]
2. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4–14. [In Russ.] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
3. Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (6): 4–11. [In Russ.] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
4. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 p.
5. Остроумова ОД, Куликова МИ. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертония. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 32–41. Ostroumova OD, Kulikova MI. Drug-induced arterial hypertension. Sistemye gipertenzii = Systemic Hypertension. 2019; 16 (2): 32–41. [In Russ.] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
7. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. Circulation Research. 2021; 128 (7): 1040–61. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318051>.
8. Ruf R, Yarandi N, Ortiz-Melo DI, Sparks MA. Onco-hypertension: Overview of hypertension with anti-cancer agents. Journal of Onco-Nephrology. 2021; 5 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1177%2F23993693211001374>.
9. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. Cardio-Oncology. 2021; 7 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00101-2>.
10. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. Pediatr Nephrol. 2006; 21 (1): 92–5. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2051-1>.
11. Lester SJ, Baggott M, Welin S, Schiller NB, Jones RT, Foster E, et al. Cardiovascular Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2000; 133 (12): 969–73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-12-200012190-00012>.
12. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. Anticancer Res. 2007; 27 (5B): 3465–70.
13. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, Sengul A, Bahcecioglu H. The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. Eye (Lond). 2009; 23 (8): 1714–8. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.360>.
14. Rosiak J, Sadowski L. Hypertension associated with bevacizumab. Clin J Oncol Nurs. 2005; 9 (4): 407–11. <https://doi.org/10.1188/05.CJON.407-411>.
15. Zhu X, Wu S, Dahut LW, Parikh Ch R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2007; 49 (2): 186–93. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.11.039>.
16. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. Am J Psychiatry. 1991; 148 (4): 512–6. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.512>.
17. Whelton A, Schulman G, Wallmark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. Arch Intern Med. 2000; 160 (10): 1465–70. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1465>.
18. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG, SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. Am J Cardiol. 2002; 90 (9): 959–63. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02661-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02661-9).
19. Weaver A, Alderman M, Sperling R. Blood pressure control and rates of edema following the administration of the cyclooxygenase-2 inhibitors celecoxib versus rofecoxib in patients with systemic hypertension and osteoarthritis. Am J Cardiol. 2003; 91 (10): 1291–2.
20. Wolfe F, Zhao S, Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. J Rheumatol. 2004; 31 (6): 1143–51.
21. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005; 352 (11): 1071–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMo050405>.
22. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. Am J Kidney Dis. 2000; 35 (5): 783–95. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70246-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70246-0).

23. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart*. 1996; 76 (6): 507–9. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.6.507>
24. Chobanian AV, Volicer L, Tiffit CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 1979; 301 (2): 68–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010202>
25. Sherwood H, Epstein J, Maurer MI, Blau S, Kanof NB, Zucker A. Intramuscular triamcinolone acetonide for the treatment of allergic and cutaneous diseases: report of 582 patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1967; 9 (3): 114–30
26. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2004; 41 (10): 993–1000
27. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17 (4): 575–89. [https://doi.org/10.1016/s1521-690x\(03\)00053-8](https://doi.org/10.1016/s1521-690x(03)00053-8)
28. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int*. 1987; 31 (5): 1213–24. <https://doi.org/10.1038/ki.1987.131>
29. Bennett WM, Porter GA. Cyclosporine-associated hypertension. *Am J Med*. 1988; 85 (2): 131–3. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)80330-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(88)80330-9)
30. Vercauteren SB, Bosmans JL, Elseviers MM, Verpoeten GA, De Broe ME. A metaanalysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int*. 1998; 54 (2): 536–45. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00017.x>
31. Charnick SB, Nedelman JR, Chang CT, Hwang DS, Jin J, Moore MA, et al. Description of blood pressure changes in patients beginning cyclosporin A therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (1): 17–24. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00003>
32. Fung JJ, Todo S, Jain A, Alessiani M, Scotti C, Starzl TE, et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc*. 1990 Feb; 22 (1): 6–12.
33. Jonson AG. NSAIDs and blood pressure: clinical importance for older patients. *Drugs Aging*. 1998; 12 (1): 17–27. <https://doi.org/10.2165/00002512-199812010-00003>
34. Jonson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121 (4): 289–300. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011>
35. Gurwich JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA*. 1994; 272 (10): 781–6.
36. MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Physician*. 1995; 51 (4): 849–56.
37. Mene P, Pugliese F, Patrono C. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vascular disease. *Semin Nephrol*. 1995; 15 (3): 244–52.
38. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). May 2016. Available: <https://www.fda.gov/media/72932/download>. Accessed: 21.12.2021.
39. Lai YK. Adverse effect of intraoperative phenylephrine 10%: case report. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73 (6): 468–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.6.468>
40. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Adverse systemic effects from predrugs of topical ocular phenylephrine 10%. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (4): 624–5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01591-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01591-x)
41. Jordan J, Scholz J, Maliba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM, et al. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29 (5): 509–16. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802887>
42. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Jee SH, Nam Ch M. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res*. 2003; 11 (9): 1116–23. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.152>
43. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni AP, et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11 (3): 239–50.
44. Lean M. Sibutramine – a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21 Suppl 1: S30–6; discussion 37–9. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00930.x>
45. Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. The safety profiles of orlistat and sibutramine: Results of Prescription-Event Monitoring Studies in England. *Obesity*. 2007; 15 (11): 2712–22. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.323>
46. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension, with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (2): 117–23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70003-2)
47. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol*. 2007; 18 (10): 1745–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm454>
48. Chu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009; 48 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1080/02841860802314720>
49. Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, Kawai A, Tsamandis AC, Demetris AJ, et al. A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111 (4): 764–72.
50. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Cacciarelli T, McMichael J, et al. Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc*. 1998; 30 (4): 1403–4.
51. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (10): 502–8.
52. Кулаков ВИ, Кулаков ВИ, Сметник ВП. Руководство по климатологии. М.: Медицинское информационное агентство. 2001; с. 404–95.
53. Кулаков VI, Kulakov VI, Smetnik VP. Menopause Guide. Moscow: Medical Information Agency; 2001; 404–95. (In Russ.)
54. Барт БЯ, Бороненков ГМ, Бенеvская ВФ. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. *Российский кардиологический журнал*. 2001; (5): 69–70.
55. Bart BYa, Boronenkov GM, Benevskaya VF. Arterial hypertension in postmenopausal women: modern possibilities of drug therapy in outpatient clinics. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2001; (5): 69–70. (In Russ.)
56. Diaconu CC, Dediu GN, Lancu MA. Drug-induced arterial hypertension – a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta Cardiol*. 2018; 1: 1–7. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1421445>
57. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор*. 2020; 27 (6): 113–26.
58. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka = Pharmateca*. 2020; 27 (6): 113–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2020.6.113-126>
59. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): 239–45. <https://doi.org/10.1038/clcpt.1981.154>

Статья поступила / Received 03.02.22
Получена после рецензирования / Revised 11.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹, проф. кафедры клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней².
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., проф. РАН, чл.-корр. РАН, ректор¹.
E-mail: dimasychev@mail.ru. eLibrary: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹. E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета².
E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Куликова Мария Игоревна, врач-терапевт¹. E-mail: mariakulikova123@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5107-8834

Де Валерия Анатольевна, ординатор II года кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

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

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

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

Для цитирования: Остроумова О.Д., Сычев Д.А., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Куликова М.И., Де В.А. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. *Медицинский алфавит*. 2022; (3): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-8-13>.

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci. (habil.), professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Sychev Dmitry A., DM Sci. (habil.), professor, RAS professor, RAS corresponding member, rector¹. E-mail: dimasychev@mail.ru. eLibrary: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Kochetkov Alexei I., PhD Med, assistant professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹.
E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Ostroumova Tatyana M., PhD Med, assistant of Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Kulikova Mariya I., therapist¹. E-mail: mariakulikova123@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5107-8834

De Valeria A., 2nd year resident of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹. E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

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

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

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

For citation: Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Kulikova M.I., De V.A. Drug-induced hypertension. *Medical alphabet*. 2022; (3): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-8-13>.



Лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия

А. И. Листратов¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, Е. В. Алешкович³, М. С. Черняева⁴

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

⁴Кафедра внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Ортостатическая гипотензия (ОГ) является одним из значимых симптомов в клинической практике. С развитием ОГ в краткосрочной перспективе связаны такие последствия, как падения, снижение приверженности лечению, в долгосрочной перспективе ОГ ассоциируется с деменцией и повышением общей смертности. Одним из ведущих факторов развития ОГ являются лекарственные средства, в таком случае используется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) ОГ. К ведущим препаратам – индукторам данного симптома относятся антигипертензивные препараты, вазодилаторы, а также альфа-адреноблокаторы и антидепрессанты. Факторами риска ЛИ ОГ являются пожилой возраст, сопутствующие заболевания, в особенности артериальная гипертензия (АГ). Сложным является вопрос ЛИ ОГ у пациентов с АГ: с одной стороны, АГ является фактором риска ОГ, кроме того, антигипертензивные препараты являются индукторами ОГ и увеличение количества антигипертензивных препаратов может приводить к увеличению риска развития ОГ, а с другой стороны, оптимальная комбинированная терапия АГ, напротив, приводит к снижению выраженности ОГ. Основа лечения ЛИ ОГ – коррекция терапии с отменой либо заменой препарата. Ведущими методами профилактики и лечения являются нефармакологические, требующие активного участия пациента – определенный алгоритм принятия вертикального положения, изменение пищевого поведения и контрманевры. Методы фармакологической терапии играют второстепенную роль. Информирование врачей, а также самих пациентов о проблеме ЛИ ОГ играет важную роль в профилактике ее последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатическая гипотензия, лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия, антигипертензивные препараты, нефармакологические методы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced orthostatic hypotension

A. I. Listratov¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, E. V. Aleshkovich³, M. S. Chernyaeva⁴

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

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

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

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Orthostatic hypotension (OH) is one of the most significant symptoms in clinical practice. The development of OH in the short term is associated with such consequences as falls, decreased adherence to treatment, in the long term, OH is associated with dementia and an increase in overall mortality. One of the leading factors in the development of OH is drugs in this case, the term 'drug-induced' (DI) OH is used. The leading drugs that induce this symptom include antihypertensive drugs, vasodilators, as well as alpha-blockers and antidepressants. The risk factors for DI OH are old age, concomitant diseases, in particular arterial hypertension (AH). The question of OH in patients with AH is difficult. On the one hand, AH is a risk factor for OH, in addition, antihypertensive drugs are inducers of OH and an increase in the amount of antihypertensive drugs can lead to an increase in the risk of developing OH. On the other hand, optimal therapy for AH on the contrary, leads to a decrease in the severity of OH. The basis of the treatment of DI OH is the correction of therapy with the drug withdrawal or replacement. The leading methods of prevention and treatment are non-pharmacological, requiring the active participation of the patient – a certain algorithm for accepting an upright position, changing eating behavior and counter maneuvers. Pharmacological therapies play a minor role. Informing doctors, as well as the patients themselves, about the problem of DI OH plays an important role in the prevention of its consequences.

KEY WORDS: orthostatic hypotension, drug-induced orthostatic hypotension, antihypertensive drugs, non-pharmacological methods.

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

Список сокращений

АД – артериальное давление.
АДГ – антидиуретический гормон.
АГ – артериальная гипертензия.
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.
ДАД – диастолическое артериальное давление.
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
ЛИ ОГ – лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия.
ЛС – лекарственные средства.
НОГ – нейрогенная ортостатическая гипотензия.
не-НОГ – не-нейрогенная ортостатическая гипотензия.
НР – нежелательные реакции.

ОГ – ортостатическая гипотензия.
ОПСС – объем периферического сосудистого сопротивления.
ОЦК – объем циркулирующей крови.
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
САД – систолическое артериальное давление.
СД – сахарный диабет.
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
ХБП – хроническая болезнь почек.
ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
ЧСС – частота сердечных сокращений.
ESC – European Society of Cardiology (Европейское кардиологическое общество)

Ортостатическая гипотензия (ОГ) – устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра, из положения сидя, или наклона головы до 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине, – снижение САД на ≥ 30 мм рт. ст. и (или) ДАД на ≥ 15 мм рт. ст. [1]. В 2018 году рабочей группой по диагностике и лечению синкопальных состояний (The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope) Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) критерии ОГ были дополнены: для пациентов с САД в положении лежа на спине ≤ 110 мм рт. ст., наличие ОГ подразумевает устойчивое снижение САД до ≤ 90 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра – из положения сидя [2]. ОГ является одной из форм ортостатической неустойчивости и характеризуется неблагоприятным влиянием как на прогноз пациента (увеличение риска коронарных событий, инсульта, общей смертности), так и на качество жизни (нарушение когнитивных функций, развитие деменции, падений) [3]. Для профилактики данных неблагоприятных событий необходим тщательный анализ причин ОГ. К одним из основных этиологических факторов ОГ относятся лекарственные средства (ЛС), в таком случае применяется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) ОГ. Заболевания, требующие приема лекарственных препаратов, у которых ОГ является побочным эффектом, чрезвычайно распространены, кроме того, ОГ плохо переносится пациентами и может быть причиной

прекращения лечения [4]. ЛИ ОГ может сосуществовать с другими причинами ОГ, усиливая выраженность симптомов и увеличивая риск осложнений. Наиболее актуальной проблема ЛИ ОГ является у пожилых пациентов – гериатрические пациенты характеризуются большей предрасположенностью к развитию данной реакции [5]. Среди популяции пожилых полиморбидных пациентов, госпитализированных в стационар, распространенность ОГ достигает 68% [6]. Кроме того, значение ЛИ ОГ обусловлено тем, что в ряде случаев имеется положительный эффект от отмены препаратов, что позволяет улучшить качество жизни пациента и предотвратить развитие серьезных осложнений [4].

Классификация ОГ [7, 8]

- По механизму действия:
 - нейрогенная ОГ;
 - не нейрогенная ОГ (снижение ОЦК).
- По этиологическому фактору:
 - первичная;
 - вторичная (в том числе при действии ЛС).
- По времени возникновения:
 - острая;
 - хроническая.

В МКБ-10 также имеются рубрики для кодирования ОГ, которая вызвана действием ЛС [9]:

I95.1. Ортостатическая гипотензия.

I95.2. Гипотензия, вызванная лекарственными средствами.

ОГ идентифицирована как нежелательная реакция (НР) многих препаратов. Группы препаратов и отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ОГ, суммированы в *таблице* [5, 10–25].

Таблица
ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ ОГ [5, 10–25]

Препараты	Частота, %	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
Антигипертензивные препараты (частота: 13–38%)			
<i>Тиазидные диуретики (частота 60%)</i>			
Гидрохлоротиазид	Нет данных	Снижение ОЦК, увеличение экскреции Na^+	B
<i>Петлевые диуретики (частота 20%)</i>			
Фуросемид	Нет данных	Снижение ОЦК, снижение венозного возврата, увеличение экскреции Na^+	B
<i>Калийсберегающие диуретики</i>			
Спиронолактон	Нет данных	Увеличение экскреции Na^+ и воды	B
<i>β-адреноблокаторы (частота 7,8–9%)</i>			
Небиволол	Нет данных	Отрицательный инотропный и хронотропный эффекты препятствуют компенсаторному подъему АД в ортостазе; снижение активности РААС	C
<i>α_1-, β-блокаторы</i>			
Карведилол	Нет данных	Периферическая вазодилатация	C
<i>Ингибиторы АПФ</i>			
Каптоприл при первом применении	До 42	Снижение ОПСС, транзиторная дисрегуляция барорецепторов	B
Лизиноприл	0,25		B
Периндоприл	15		B

Препараты	Частота, %	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил	Нет данных	Отрицательный хронотропный и инотропный эффект	C
Дилтиазем			C
Вазодилататоры			
Нитраты			
Изосорбид	0,1–10,0	Периферическая вазодилатация, снижение венозного возврата	C
Никорандил	Нет данных		C
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа			
Силденафил	10	Периферическая вазодилатация, снижение венозного возврата	C
Тадалафил	Нет данных		C
Варденафил			C
Препараты, применяемые при нарушении мочеиспускания			
$\alpha 1$ -адреноблокаторы (частота: 0,0–22,4 %)			
Тамсулозин	12	Снижение ОПСС	B
Доксазозин	Нет данных		C
Празозин			C
Теразозин			C
Антидепрессанты			
Трициклические антидепрессанты (частота: 10–50%)			
Имипрамин	Нет данных	Ингибирование периферических α -адренорецепторов	B
Тримипрамин			C
Амитриптилин			B
Кломипрамин			C
Протриптилин			
Нортиптилин			C
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)			
Флуоксетин	Нет данных	Вазодилатация, возможно, вследствие блокады кальциевых каналов; снижение ЧСС, влияние на сосудодвигательный центр	B
Циталопрам			B
Сертралин		Вазодилатация, возможно, вследствие блокады кальциевых каналов	B
Пароксетин		Снижение ЧСС	B
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (частота 20,6 %)			
Венлафаксин	29	Ингибирование высвобождения норадреналина, что ведет к уменьшению симпатического тонуса	B
Дулоксетин	15,6		B
Тетрациклические антидепрессанты			
Миртазапин	7	Ингибирование периферических α -адренорецепторов	B
Миансерин	Нет данных		B
Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина			
Тразодон	1–7	Ингибирование периферических α -адренорецепторов	B
Антипсихотические препараты (частота 40%)			
Типичные нейролептики			
Клозапин	24	Ингибирование периферических α -адренорецепторов	B
Кветиапин	27		B
Рisperидон	Нет данных		B
Оланзапин	2,4		B
Арипипразол	Нет данных		C
Азенапин			C
Луразидон			C
Атипичные нейролептики			
Галоперидол	15,3	Ингибирование периферических α -адренорецепторов	B
Хлорпромазин	18		B

Препараты	Частота, %	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
Противоаллергические препараты			
Прометазин	Нет данных	Ингибирование симпатической нервной системы и РААС	B
Противопаркинсонические средства			
Леводопа	27	Ингибирование высвобождения норадреналина, что ведет к уменьшению симпатического тонуса	B
Селегилин	10	Неизвестен	B
Бензодиазепины			
Диазепам	Нет данных	Отрицательное инотропное действие; снижение ответа на норадреналин; миорелаксация	
Эстазолам			
Опиоидные анальгетики			
Бупренорфин	Нет данных	Вазодилатация; высвобождение гистамина	C
Фентанил			C
Морфин			C
Противодементные средства			
Мемантин	17	Симпатолитическая активность	C

Примечание: АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ОЦК – объем циркулирующей крови; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЧСС – частота сердечных сокращений; Na⁺ – натрий. Уровень доказательности [26]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Распространенность

Точная частота ЛИ ОГ неизвестна. Согласно базе данных Фармаконадзора во Франции, ЛИ ОГ составляет 1,3% случаев всех нежелательных реакций (НР) лекарственных средств (ЛС) [27]. Возможно также оценить частоту развития ОГ на фоне приема конкретных препаратов. Одной из ведущих причин ЛИ ОГ являются антигипертензивные препараты, α -адреноблокаторы, антидепрессанты и антипсихотики [28]. По другим данным, наиболее частыми препаратами – индукторами ОГ являются гидрохлоротиазид, лизиноприл, фуросемид, тразодон и теразозин [29]. У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, частота ОГ достигает 60% [13]. Также возможно оценить частоту такого проявления ОГ, как синкопальные состояния, на фоне приема ЛС. Наиболее часто синкопальные состояния, обусловленные ОГ, встречаются при приеме нитратов (15,3%), α -адреноблокаторов (16,5%) [30]. Другими значимыми препаратами – индукторами ОГ являются ЛС, применяемые в психиатрической практике, такие как антидепрессанты и антипсихотики. ОГ встречалась у 10–50% пациентов, принимавших трициклические антидепрессанты [5]. На фоне приема хлорпромазина ОГ развивалась в 38% случаев [31].

Патофизиологические механизмы

В норме в организме поддерживается одинаковый уровень артериального давления (АД) как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Поддержание АД при изменении положения тела зависит от нормального объема плазмы, нормально функционирующего барорефлекса и активности вазомоторного центра [31]. ОГ может возникать из-за нарушений в каждом из этих механизмов.

Перемена положения тела в норме приводит к снижению АД ввиду перераспределения от 300 до 800 мл крови в нижние конечности под действием гравитации [7]. Это приводит к снижению венозного возврата к сердцу, в результате чего уменьшается сердечный выброс. Чтобы восстановить уро-

вень АД, необходимо функционирование барорецепторного рефлекса, который приводит к снижению вагусного тонуса и повышению симпатической активности. Снижение сердечного выброса улавливается барорецепторами каротидного синуса и дуги аорты [31]. Импульсация с этих рецепторов достигает ядра солитарного тракта. В результате этого эфферентная импульсация от двойного ядра идет до синусового узла и частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается. В результате активации адренергического механизма барорефлекса увеличиваются общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), ЧСС, сила сердечных сокращений. Таким образом, первоначальное снижение АД компенсируется путем увеличения ЧСС, ОПСС, положительного инотропного действия. Вазоконстрикция является ведущим механизмом поддержания АД в ортостазе и играет большую роль по сравнению с увеличением ЧСС [4].

ЛС могут вмешиваться во многие звенья барорефлекса. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, леводопа приводят к снижению выделения норадреналина [20, 25]. Однако в целом при ЛИ ОГ вегетативная нервная система не затронута, ведущее значение имеет гемодинамическое влияние ЛС. На процесс вазоконстрикции под действием катехоламинов могут повлиять такие препараты, как α 1-адреноблокаторы тамсулозин, доксазозин, а также антидепрессанты и антипсихотики [5].

Схожим образом ОГ может возникать у некоторых лиц из-за увеличения венозного депонирования. К ЛИ ОГ вследствие вазодилатации приводят такие препараты, как нитраты, блокаторы кальциевых каналов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, карведилол, опиоидные анальгетики [5].

К ОГ вследствие отрицательного инотропного и хронотропного эффекта, препятствующего компенсаторному повышению АД, приводят β -адреноблокаторы и неди-гидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [32].

ОГ может возникать у пациентов с гиповолемией. Таков механизм действия диуретиков, приводящих к гиповолемии. Диуретики приводят к снижению давления наполнения левого желудочка, что, в свою очередь, вызывает снижение сердечного выброса [33].

Факторы риска

К основным факторам риска развития ЛИ ОГ относятся пожилой возраст, наличие некоторых сопутствующих заболеваний – важная роль принадлежит сахарному диабету (СД), болезни Паркинсона, хронической болезни почек (ХБП), которые приводят к нейрогенной дисфункции автономной нервной системы, а также артериальной гипертензии (АГ) [5, 34]. Фактором риска также является прием пациентом нескольких препаратов, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ОГ, особенно в гериатрической популяции [29].

Пожилой возраст. Данный фактор риска объясняется тем, что с возрастом механизмы поддержания АД постепенно нарушаются в связи с различными причинами, среди которых – изменение чувствительности барорецепторов, нарушение волемического статуса и тонуса сосудодвигательного центра [35]. Кроме того, с возрастом увеличивается заболеваемость СД, АГ и болезнью Паркинсона, которые, как уже упоминалось, являются факторами риска ОГ [31]. Также с возрастом изменяются фармакокинетические параметры многих ЛС из-за нарушения метаболизма и (или) экскреции данных препаратов [36]. Данные изменения приводят к тому, что у антигипертензивных ЛС усиливается терапевтический эффект и, следовательно, увеличивается риск развития такой НР, как гипотония, в том числе ОГ. Эти закономерности характерны и для антидепрессантов и антипсихотиков [36]. Кроме того, необходимо отметить, что ОГ значительно чаще встречается у пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых по сравнению с теми, кто живет в социуме (68 и 6 % соответственно) [6, 37]. Данная закономерность, по мнению авторов, является следствием полиморбидности и полипрагмазии у таких пациентов [37].

Сопутствующие заболевания. Болезнь Паркинсона приводит к ортостатической гипотензии вследствие нарушений деятельности вегетативной нервной системы, определенных структур головного мозга, что вместе с назначением противопаркинсонических препаратов, которые являются индукторами ОГ, приводит к увеличению риска развития последней [38].

СД является причиной развития периферической нейропатии, на фоне которой снижается способность к компенсаторному увеличению ОПСС вследствие поражения нервов, иннервирующих резистивные сосуды. Кроме того, СД ведет к нарушению эфферентного звена барорефлекса из-за повреждения сосудов органов брюшной полости, мышц и кожи [39]. Данные процессы вызывают либо усугубляют ОГ.

Имеется сильная зависимость между наличием АГ и снижением АД в ортостазе. Это объясняется нарушениями регуляции АД, имеющимися при АГ [40]. Более того, согласно литературе, недостаточный контроль АД в большей степени ассоциирован с ОГ, чем прием антигипертензивных препаратов [40]. Такая лабильность АД, особенно у лиц старшей возрастной группы, связана с нарушением баланса симпатической и парасимпатической нервной системы,

гипертрофией и нарушением диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) [41]. Следовательно, применение антигипертензивных ЛС, уменьшающих гипертрофию ЛЖ и увеличивающих сердечный выброс, может привести к снижению постуральных изменений АД [42].

Количество принимаемых препаратов. Согласно одним данным, имеется значимая корреляция между частотой ОГ и числом принимаемых ЛС [29, 40]. Так, наблюдалось увеличение распространенности ОГ от 36 % среди пожилых пациентов, не получающих ни одного препарата – индуктора ОГ, до 67 % в группе получавших три препарата и более [29]. Следовательно, предполагается, что гипотензивный эффект ЛС, реализующийся путем различных патофизиологических механизмов, может суммироваться. Например, у пациента, получающего диуретик и α -блокатор, ОГ возникает как вследствие гиповолемии, так и вследствие ингибирования симпатической активности, которая ведет к снижению ОПСС. Это приводит к дальнейшему ингибированию компенсаторных механизмов регуляции АД, что приводит к увеличению риска ОГ [43]. Однако в литературе имеются и противоположные результаты. Согласно этим данным, оптимальные (рациональные) комбинации антигипертензивных препаратов могут улучшать ортостатические изменения АД, часто наблюдаемые на монотерапии вазодилататорами и диуретиками [44].

Таким образом, факторы риска развития ОГ дополняют друг друга, часто являются взаимосвязанными, кроме того, к повышению риска ОГ может приводить как основное заболевание – АГ, болезнь Паркинсона, так и препараты для лечения данного заболевания. Сложной является проблема ОГ, индуцированная антигипертензивными препаратами. Во-первых, сама по себе АГ является фактором риска ОГ, во-вторых, антигипертензивные препараты являются индукторами ОГ и увеличение количества антигипертензивных препаратов может приводить к увеличению риска развития ОГ, однако оптимальная комбинированная терапия АГ, напротив, приводит к снижению выраженности ОГ. Возможно, это связано с разной степенью влияния данных препаратов на компенсаторные механизмы поддержания АД в ортостазе и на улучшение таких показателей, как гипертрофия, диастолическая дисфункция ЛЖ и состояние сосудистого русла на фоне применения антигипертензивных ЛС [7].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз «ЛИ ОГ» полностью основывается на тщательном сборе анамнеза заболевания, фармакологического анамнеза по специальной схеме, а также на данных физического обследования [7, 26, 45].

Клиническая картина. ОГ может сопровождаться симптомами, а может быть бессимптомной [3]. Характерные симптомы ОГ включают головокружение, предобморочное состояние и обморок. Потере сознания при ОГ обычно предшествует предобморочное состояние, но оно может произойти и внезапно. К дополнительным симптомам относятся общая слабость, усталость, когнитивное снижение, слабость в нижних конечностях («ватность» ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся

ся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, «ортостатическая» одышка (одышка при переходе в вертикальное положение) или боль в груди (по типу стенокардии) [1]. Симптомы ОГ свидетельствуют о церебральной гипоперфузии и о компенсаторной активации автономной нервной системы [28]. О снижении оксигенации головного мозга свидетельствуют головокружение, общая слабость, головная боль и обмороки. Симптомами компенсаторной активации нервной системы являются сердцебиение, тремор, похолодание конечностей, боль в груди [28].

Диагностика. С целью скрининга на наличие ОГ и ЛИ ОГ в том числе, необходимо задать пациенту ряд вопросов [3, 46]: 1) «Падали ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время?» 2) «Вы чувствуете головокружение или „легкость“ в голове в положении стоя?» 3) «У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя?» 4) «У Вас есть проблемы с дыханием в положении стоя?» 5) «Чувствуете ли Вы слабость в ногах или „ватность ног“ в положении стоя?» 6) «Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?» 7) «Вышеуказанные симптомы усиливаются или исчезают, когда Вы садитесь или ложитесь?» 8) «Вышеуказанные симптомы чаще возникают утром или после еды?» 9) «Были ли у Вас в последнее время случаи падения?» 10) «У Вас есть какие-либо симптомы сразу или в течение 3–5 минут после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы обратно садитесь или ложитесь?»

Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один вопрос или более, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ и для подтверждения диагноза ему необходимо провести более полное обследование, включая ортостатические пробы.

Существует пошаговый алгоритм, который включает в себя пять пунктов: 1) трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и ЧСС медицинским персоналом в клинике; 2) измерение АД и ЧСС самим пациентом или его родственником в домашних условиях; 3) контроль принимаемых лекарственных препаратов (*англ.*: medication review); 4) изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ и, при необходимости, 5) дополнительное тестирование [3, 46].

Существует несколько разновидностей ортостатических проб. В положении лежа на спине в течение 5 минут необходимо измерить АД и ЧСС. Затем необходимо попросить пациента встать на 2–5 минут, при этом оцениваются клинические проявления и объективные данные (уровень АД и ЧСС) [46]. Если при проведении ортостатической пробы наблюдается снижение САД на 20 мм рт. ст. и более или ДАД на 10 мм рт. ст. и более, констатируется наличие ОГ [1]. Первая минута в вертикальном положении позволяет диагностировать ОГ, нахождение в вертикальном положении в течение 2 минут помогает оценить выраженность ОГ [47]. ОГ, которая развивается после 3 минут нахождения в вертикальном положении, встречается нечасто [48]. Если ортостатическая проба отрицательная, но есть симптомы, характерные для ОГ, необходимо оценить наличие АГ в положении лежа либо выполнить тилт-тест [46]. Кроме того, при выполнении ортостатических проб в случае подозрения

на ЛИ ОГ необходимо помнить о том, что β -блокаторы, α - и β -адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов могут нивелировать увеличение ЧСС при переходе в вертикальное положение.

Поскольку ОГ и ЛИ ОГ могут быть бессимптомными, рекомендуется проводить ортостатические пробы у всех пациентов пожилого и старческого возраста с АГ [49].

Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и ЧСС у пациента в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т. д. Измерения проводятся: 1) утром, сразу после пробуждения, до приема лекарственных препаратов, в положении лежа, и через 3 минуты после вставания; 2) вечером, перед сном, через 15 минут после укладывания в постель, в положении лежа; 3) в момент (-ы), когда у пациента имеются симптомы, характерные для ОГ. Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, результаты записываются в дневник пациента [3].

Для подтверждения ЛИ генеза ОГ необходимо установить причинно-следственную связь между приемом потенциального препарата – индуктора и развитием ОГ [26]. Необходимо регулярно (в амбулаторной практике не реже, чем раз в 6 месяцев) проверять перечень ЛС, особое внимание обращая на те из них, прием которых ассоциирован с развитием ОГ (см. *табл.*) [3, 4, 46].

Пациентов без очевидных причин ОГ с целью выяснения ее этиологии следует тщательно обследовать: необходимо выполнение ЭКГ и определение ряда лабораторных параметров [3, 46, 50]. Минимальный объем лабораторных исследований включает общий анализ крови (наличие анемии или воспалительных изменений), биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, азот мочевины крови, креатинин и глюкоза натощак, для выявления наличия гипо- и гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии, нарушений кислотно-основного равновесия, гиповолемии, нарушения функции почек или наличия сахарного диабета), определение тиреотропного гормона (функция щитовидной железы), анализ крови на витамин B_{12} и метилмалоновую кислоту (дефицит витамина B_{12}) [3, 26, 46, 50].

Дифференциальная диагностика. Следует исключать другие причины возникновения указанных жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. У лиц пожилого возраста особенно важно также выявлять неврологические причины ОГ. В случае синкопальных состояний важно исключить эпилепсию и вазовагальные обмороки. В целом ЛИ ОГ необходимо дифференцировать с другими причинами, приводящими к снижению АД в ортостазе, которые делятся на нейрогенные (нОГ) и не нейрогенные (не нОГ) [31].

• *Нейрогенные причины ОГ*

- Вегетативные расстройства с вовлечением головного мозга:
 - деменция с тельцами Леви;
 - болезнь Паркинсона;
 - синдром Вернике – Корсакова;
 - оливопонтocerebellарная атрофия.
- Вегетативные расстройства с вовлечением спинного мозга:
 - сирингомиелия;
 - опухоли спинного мозга.

- Острые нейропатии:
 - синдром Гийена – Барре;
 - ботулизм;
 - порфирия.
- Хронические нейропатии:
 - диабетическая;
 - амилоидная;
 - аутоиммунная.
- *Не нейрогенные причины ОГ*
 - Заболевания сердечно-сосудистой системы:
 - аритмии;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - инфаркт миокарда;
 - миокардит.
 - Эндокринные заболевания:
 - надпочечниковая недостаточность;
 - гипергликемия;
 - феохромоцитома.
 - Прочие нарушения:
 - анемия;
 - гипокалиемия.

Дополнительные лабораторные тесты для дифференциальной диагностики не нОГ и нОГ включают исследование альбумина, ферментов печени, неврологических антител (паранеопластическая панель), электрофорез сыворотки крови и мочи [26].

Лечение

Целью врачебных вмешательств у пациентов с ОГ, в том числе с ЛИ ОГ, являются повышение АД в ортостазе без одновременного подъема АД в положении лежа, снижение ортостатических симптомов, улучшение способности выполнять повседневную нагрузку [28].

В случае ЛИ ОГ необходимо рассмотреть возможность отмены препарата – индуктора / замены данного ЛС на другой препарат либо снижение дозы ЛС-индуктора (-ов) [28]. Кроме того, необходимо лечение сопутствующих заболеваний, которые вызывают ОГ, таких как болезнь Паркинсона, СД, а также других сопутствующих заболеваний. В дополнение к коррекции медикаментозной терапии, которая привела к развитию или усугублению ОГ, стратегией первой линии в лечении ОГ, в том числе ЛИ ОГ, являются *нефармакологические вмешательства*. Чаще всего их бывает достаточно для купирования симптомов ОГ.

Эластическая компрессия. Симптомы ОГ улучшает компрессия емкостных сосудов нижних конечностей и брюшной полости [51]. Данный эффект связан со снижением емкости венозного русла и повышением ОПСС [51]. Абдоминальный бандаж может быть более эффективен, чем компрессия нижних конечностей [52]. Использование этих методов в комбинации может быть еще более эффективным. Преимуществом эластической компрессии является быстрое снижение выраженности клинической симптоматики ОГ.

Объем потребляемой жидкости и соли. В случае ОГ необходимо поддерживать объем плазмы. Пациентам следует выпивать 1,25–2,50 л воды в сутки и потреблять от 10 до 20 г соли в сутки. Однако данные методы проти-

вопоказаны пациентам с тяжелой АГ, пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и печеночной недостаточностью [28].

Контрманевры. Включают в себя изометрическое сокращение мышц нижней половины туловища в течение 30 с, что снижает объем венозного русла, увеличивает ОПСС и возврат венозной крови к сердцу [53]. Данные методы могут быть эффективны при первых признаках ОГ, а также при длительном пребывании в вертикальном положении.

Быстрый прием жидкости. Быстрое употребление 500 мл холодной воды может в течение нескольких минут повысить АД на 20 мм рт. ст., что может улучшить симптомы ОГ [54].

Головной конец кровати пациентов с ОГ следует поднимать на 10–20 градусов (на 10 см) [55]. Перед подъемом с кровати следует приподниматься медленно, в течение 10–30 с, особенно это актуально у пациентов, принимающих антигипертензивную терапию. Кроме того, перед окончательным переходом в положение стоя следует опустить ноги с кровати и посидеть несколько минут. В случае, если пациент испытывает сложности с принятием вертикального положения, вставать необходимо с посторонней помощью [56].

Физическая активность. Умеренная физическая нагрузка улучшает толерантность к ОГ благодаря снижению венозного депонирования и увеличению объема плазмы крови [57]. Следует отдавать предпочтение тренировкам в горизонтальном или сидячем положении – езда на велосипеде, плавание, если пациент может выполнять данные нагрузки.

Возможности *медикаментозной терапии* ЛИ ОГ ограничены, назначение ее может быть рассмотрено у пациентов с тяжелой ОГ, у которых, несмотря на нефармакологические методы, симптомы ОГ сохраняются [50].

Вазопрессор мидодрин в дозе 5–10 мг три раза в сутки может быть эффективен и безопасен в лечении нейрогенной ОГ [58]. Побочными эффектами терапии являются АГ в горизонтальном положении, парестезии кожи головы, «гусиная кожа». Препарат неэффективен у пациентов со снижением объема плазмы.

Флудрокортизон обладает прессорным действием благодаря задержке жидкости и увеличению чувствительности α -адренорецепторов [59]. Данный препарат может быть показан в случае, если объем плазмы не увеличивается на фоне приема дополнительного количества соли, либо в случаях, когда это противопоказано [60]. Режим дозирования – 0,1–0,2 мг/сут, возможно увеличение до 0,6 мг/сут. Побочное действие – усугубление АГ, тяжелая гипокалиемия. Противопоказаниями являются ХСН и ХБП [28].

Пиридостигмин является ингибитором холинэстеразы, улучшающим нейротрансмиссию в барорефлексе. Данный препарат устраняет (уменьшает) ОГ, увеличивает ОПСС без дополнительного подъема АД. Основными НР являются диарея и боли в животе [61].

Дроксидапа является предшественником норадреналина, препарат может быть показан у пациентов с непереносимостью мидодрина [62].

Следует отметить, что среди перечисленных препаратов лишь мидодрин и дроксидапа одобрены FDA для лечения ОГ [62]. В РФ для лечения ОГ и ЛИ ОГ зарегистрирован α -адреномиметик мидодрин [63]

Одним из наиболее важных факторов успешного лечения ОГ является обучение пациентов. Пациенту следует рассказать о механизмах поддержания АД и о том, как распознать симптомы ОГ. Пациент должен понять, что специфического лечения не существует и что лекарственная терапия сама по себе не будет достаточно эффективной. Следует информировать пациента о нефармакологических методах коррекции ОГ и о ЛС, которые могут приводить к ухудшению симптомов [26].

Профилактика

ЛИ ОГ возможно предотвратить – существуют определенные меры, чтобы минимизировать риск развития данного синдрома или степень его выраженности у пациентов, имеющих один или несколько факторов риска возникновения ОГ [26]. Существуют немедикаментозные и медикаментозные стратегии профилактики, причем немедикаментозные имеют большее значение.

Важнейшую роль в профилактике ЛИ ОГ играют нефармакологические методы, требующие обучения пациента и его активного участия в профилактических мерах. Они аналогичны таковым, применяющимся с целью лечения ОГ (см. выше) и включают выполнение пациентом определенных рекомендаций *при переходе из горизонтального в вертикальное положение, изменение пищевого поведения, эластическую компрессию*.

Пациенту необходимо избегать приема больших объемов пищи, следует питаться чаще, но небольшими порциями, придерживаться низкоуглеводной диеты. После еды можно выпить две чашки кофе [26]. Необходимо также минимизировать количество употребляемого алкоголя.

К фармакологическим методам относятся следующие стратегии [26]: необходимо выбирать ЛС с наименьшим риском развития ЛИ ОГ, начинать терапию с самых низких доз препарата, дозу необходимо увеличивать постепенно, лучше всего принимать возможные препараты – индукторы в положении лежа. У полиморбидных пациентов с ХСН, СД, имеющих несколько факторов риска ЛИ ОГ, рекомендуется первый раз принимать препарат-индуктор ЛИ ОГ под контролем врача. Так как пациенты с ОГ имеют повышенный риск падений и переломов, возможно рассмотреть прием витамина D и кальция в виде добавок [56]. Необходимо избегать одновременного назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 с нитратами, а также с α -адреноблокаторами.

Заключение

Таким образом, ЛИ ОГ является чрезвычайно актуальной в повседневной клинической практике. Для профилактики таких ее проявлений, как деменция, падения, а также для профилактики увеличения общей смертности необходимы информирование специалистов практического здравоохранения о данной проблеме и коррекция той терапии, что приводит к ОГ. Кроме того, именно для ОГ, в том числе обусловленной приемом препаратов, чрезвычайно важными являются нефармакологические методы, возможные лишь при обучении пациента и его активном содействии.

Список литературы / References

- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21(2): 69–72. <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21): 1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- Остроумова ОД, Черняева МС, Петрова ММ, Головина ОВ. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(5): 747–756. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756>
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Petrova MM, Golovina OV. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnosis and treatment. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2018; 14(5): 747–756. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756>
- Черняева МС, Остроумова ОД, Сычев ДА. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(5): 57–63. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-57-63>
- Chernyaeva MS, Ostroumova OD, Sychev DA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27(5):57–63. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-57-63>
- Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, et al. Drug-Related Orthostatic Hypotension: Beyond Anti-Hypertensive Medications. *Drugs Aging*. 2020; 37(10): 725–738. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00796-5>
- Weiss A, Grossman E, Beloosesky Y, Grinblat J. Orthostatic hypotension in acute geriatric ward: is it a consistent finding? *Arch Intern Med*. 2002; 162(20): 2369–2374. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2369>
- Ringer M, Lappin SL. Orthostatic Hypotension. [Updated 2021 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448192>. Accessed Oct, 10, 2021
- Arnold AC, Shihao C. Current concepts in orthostatic hypotension management. *Curr Hypertens Rep*. 2013; 15(4): 304–312. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0362-3>
- МКБ-10: I95. Гипотензия. Доступно по: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8457>. Ссылка активна на 10.10.2021.
- ICD-10: I95. Hypotension. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8457>. The link is active as of 10/10/2021.
- Ali A, Ali NS, Waqas N, et al. Management of Orthostatic Hypotension: A Literature Review. *Cureus*. 2018; 10(8): e3166. <https://doi.org/10.7759/cureus.3166>
- Harris T, Lipsitz LA, Kleinman JC, Comoni-Huntley J. Postural change in blood pressure associated with age and systolic blood pressure. *The National Health and Nutrition Examination Survey II. J Gerontol*. 1991; 46(5): M159–M163. <https://doi.org/10.1093/geronj/46.5.m159>
- Fotherby MD, Potter JF. Orthostatic hypotension and anti-hypertensive therapy in the elderly. *Postgrad Med J*. 1994; 70(830): 878–881. <https://doi.org/10.1136/pgmj.70.830.878>
- Heseltine D, Bramble MG. Loop diuretics cause less postural hypotension than thiazide diuretics in the frail elderly. *Curr Med Res Opin*. 1988; 11(4): 232–235. <https://doi.org/10.1185/03007998809114241>
- Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2009; 27(5): 976–82. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283279860>
- Anthopoulos L, Apostolou T, Bonoris P, et al. Comparative haemodynamic responses to the first dose of short- and long-acting ACE inhibitors in patients with congestive heart failure. *Curr Med Res Opin*. 2001; 17(4): 290–7.
- Meredith PA. Is postural hypotension a real problem with antihypertensive medication? *Cardiology*. 2001; 96 Suppl 1: 19–24. <https://doi.org/10.1159/000049097>
- Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(4): 367–378. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6668-z>
- Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40–85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013; 347: f6320. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6320>
- Dyer AH, Murphy C, Briggs R, et al.; NILVAD Study Group. Antidepressant use and orthostatic hypotension in older adults living with mild-to-moderate Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Nov; 35(11): 1367–1375. <https://doi.org/10.1002/gps.5377>
- Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(9): 796–802. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000204328.50105.b3>
- Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*. 1994; 4(4): 331–355. <https://doi.org/10.2165/00002512-199404040-00006>
- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23 Suppl 1: 3–14. <https://doi.org/10.1002/hup.915>
- Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs*. 2011; 25(8): 659–671. <https://doi.org/10.2165/11591710-000000000-00000>
- Iserson KV. Parenteral chlorpromazine treatment of migraine. *Ann Emerg Med*. 1983; 12(12): 756–758. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(83\)80251-0](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(83)80251-0)
- Mehagnoul-Schippier DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH, Jansen RW. Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(12): M749–M755. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.12.m749>
- Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
- Montastruc JL, Laborie I, Bagheri H, Senard JM. Drug-induced orthostatic hypotension. A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clin Drug Investig*. 1997; 14: 61.

28. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77 (5): 298–306. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09118>
29. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30 (2): 173–178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x>
30. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45 (9): 789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
31. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *J Clin Neurol*. 2015; 11 (3): 220–226. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.3.220>
32. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 12th ed. New York: The Mac Graw Hill Company; 2011.
33. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (11): 1209–1215. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.150>
34. Wu JS, Yang YC, Lu FH, et al. Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): 69–74. <https://doi.org/10.2337/dc08-1389>
35. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008; 18 Suppl 1: 8–13. <https://doi.org/10.1007/s10286-007-1001-3>
36. Mets TF. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging*. 1995; 6 (3): 219–228. <https://doi.org/10.2165/00002512-199506030-00005>
37. Mader SL, Josephson KR, Rubenstein LZ. Low prevalence of postural hypotension among community-dwelling elderly. *JAMA*. 1987; 258 (11): 1511–1514.
38. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020; 36 (1): 53–67. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.002>
39. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980; 49 (193): 95–108.
40. Kamaruzzaman S, Wath H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010; 39 (1): 51–56. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp192>
41. Gottfries JS, Yanez D, Rautaharju P, et al. Orthostatic Hypotension in the Elderly: Contributions of Impaired LV Filling and Altered Sympathovagal Balance. *Am J Geriatr Cardiol*. 2000; 9 (5): 273–280. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2000.80051.x>
42. Gottlieb S. Antihypertensives reduce left ventricular hypertrophy. *BMJ*. 1999; 318: 1164. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7192.1164>
43. Cleophas TJ, van Marum R. Age-related decline in autonomic control of blood pressure: implications for the pharmacological management of hypertension in the elderly. *Drugs Aging*. 2003; 20 (5): 313–319. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320050-00001>
44. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens*. 1996; 9 (3): 263–268. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00348-7](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00348-7)
45. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, и соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактики. *Фармаконадзор*. Фарматека 2020; 6: 113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
46. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance*. *Pharmateka* 2020; 6: 113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
47. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017; 264 (8): 1567–1582. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8375-x>
48. Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, Opfer-Gehrking TL, Low PA. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res*. 2005; 15 (2): 71–75. <https://doi.org/10.1007/s10286-005-0246-y>
49. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology*. 2006; 67 (1): 28–32. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223828.28215.0b>
50. Кобалава ЗД, Конради АО, Недогода СВ, и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
51. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
52. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21 (3): 426–433. <https://doi.org/10.1111/jch.13491>
53. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, et al. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 1997; 7 (6): 321–326. <https://doi.org/10.1007/BF02267725>
54. Rowell LB, Detry JM, Blackmon JR, Wyss C. Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol*. 1972; 32 (2): 213–220. <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.32.2.213>
55. Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Role of physical countermeasures in the management of orthostatic hypotension: efficacy and biofeedback augmentation. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71 (9): 847–853. <https://doi.org/10.4065/71.9.847>
56. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, et al. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet*. 1999; 353 (9154): 723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)99015-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)99015-3)
57. Ector H, Reybrouck T, Heidbüchel H, et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electro-physiol*. 1998; 21 (1 Pt 2): 193–196. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01087.x>
58. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014: 273060. <https://doi.org/10.1155/2014/273060>
59. Minangi BL, Hainsworth R. Effects of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. *Exp Physiol*. 1999; 84 (1): 121–130. <https://doi.org/10.1111/j.1469-445x.1999.tb00077.x>
60. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group*. *JAMA*. 1997; 277 (13): 1046–1051.
61. Maule S, Papotti G, Naso D, et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007; 7 (1): 63–70. <https://doi.org/10.2174/187152907780059029>
62. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fluidocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2000; 10 (1): 35–42. <https://doi.org/10.1007/BF02291388>
63. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*. 2006; 63 (4): 513–518. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.noc50340>
64. Eschböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124 (12): 1567–1605. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1791-y>
65. РАС. Реестр лекарственных средств России. Мидодрин. Доступно по https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1700.htm Ссылка активна на 10.10.2021. Register of medicines of Russia. Midodrine. Available at https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1700.htm. The link is active as of 10.10.2021.

Статья поступила / Received 12.12.21

Получена после рецензирования / Revised 13.01.22

Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Листратов Александр Иванович, ординатор II года кафедры¹,
ORCID: 0000-0002-0401-1132

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹,
проф. кафедры², ORCID: 0000-0002-0795-8225

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда № 4, врач-кардиолог³,
ORCID: 0000-0002-3426-5467

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры⁴,
ORCID: 0000-0003-3091-7904

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии и пропаганды внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

⁴Кафедра внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

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

About authors

Listratov Alexander I., 2nd year resident of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, ORCID: 0000-0002-0401-1132

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propaganda of Internal Diseases², ORCID: 0000-0002-0795-8225

Aleshovich Elena V., PhD Med, head of Cardiology Dept for patients with acute myocardial infarction No. 4, cardiologist³, ORCID: 0000-0002-3426-5467

Cherniaeva Marina S., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine and Preventive Medicine⁴, ORCID: 0000-0003-3091-7904

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

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

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

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

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

For citation: Listratov A. I., Ostroumova O. D., Aleshovich E. V., Cherniaeva M. S. Drug-induced orthostatic hypotension. *Medical alphabet*. 2022; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-14-22>.



COVID-19 в структуре факторов риска когнитивных нарушений, способы коррекции

П. Р. Камчатнов¹, Р. А. Черемин², Л. А. Скипетрова², А. А. Никонова¹, Л. А. Пышкина¹

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

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярные расстройства – одна из основных причин формирования когнитивных нарушений. Понимание причины сосудистого поражения головного мозга, установление имеющихся факторов риска позволяют выбрать оптимальную тактику лечения и замедление прогрессирования когнитивных нарушений. В статье рассматриваются сведения о факторах риска развития когнитивных нарушений: возраст, уровень образования, социальная изоляция и отсутствие физической активности, избыточное потребление алкоголя, курение, пребывание в условиях загрязненного воздуха, артериальная гипертензия, утрата слуха, черепно-мозговая травма, сахарный диабет, депрессия, цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, генетическая предрасположенность. Приведены сведения о возможном влиянии COVID-19 на развитие и прогрессирование когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности нейрометаболических препаратов в лечении когнитивных нарушений. Приведены результаты анализа опыта применения препарата цитиколин (Нооцил) при лечении больных с когнитивными нарушениями, отмечены возможные преимущества назначения Нооцила в виде раствора для перорального применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные нарушения, факторы риска, COVID-19, постковидный синдром, лечение, приверженность, цитиколин, Нооцил

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 in structure of risk factors for cognitive impairment, methods of correction

P. R. Kamchatnov¹, R. A. Cheremin², L. A. Skipetrova², A. A. Nikonova¹, L. A. Pyskhina¹

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

²Centre of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

SUMMARY

Cerebrovascular disorders are one of the main causes of cognitive impairment. Understanding the cause of vascular brain damage, establishing the existing risk factors allow choosing the optimal treatment strategy and slowing the progression of cognitive impairment. The article discusses information about risk factors for cognitive impairment: age, level of education, social isolation and lack of physical activity, excessive alcohol consumption, smoking, exposure to polluted air, hypertension, hearing loss, traumatic brain injury, diabetes mellitus, depression, cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, genetic predisposition. Information is provided on the possible impact of COVID-19 on the development and progression of cognitive impairment. The possibilities of neurometabolic drugs in the treatment of cognitive disorders are considered. The results of the analysis of the experience of using the drug citicoline (Noocil) in the treatment of patients with cognitive impairment are presented, the possible advantages of prescribing Noocil in the form of a solution for oral administration are noted.

KEY WORDS: cognitive impairment, risk factors, COVID-19, postcovid syndrome, treatment, adherence, citicoline, Noocil.

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

Когнитивные нарушения (КН), как правило, имеющие прогрессирующее течение, зачастую приводящее к тяжелой деменции, представляют собой исключительно важную медико-социальную проблему. Во всем мире на протяжении последних десятилетий регистрируется бурный рост распространенности тяжелых КН, что позволило Всемирной организации здравоохранения объявить деменцию приоритетом общественного здравоохранения [1]. В этой связи представляется исключительно важной стойкая тенденция к старению населения планеты, что, несомненно, будет сопровождаться ростом числа пациентов с КН и деменцией [2]. Результаты исследований, проведенных с использованием методов математического моделирования, позволяют предполагать, что если в 2010 году в мире проживало 36,5 млн пациентов с деменцией, то к 2050-му их число составит уже 115,4 млн. Ожидается, что с увеличением числа больных пропорци-

онально увеличится нагрузка на лиц, осуществляющих уход, обеспечение повседневного ухода как в учреждениях постоянного проживания, так и в семейных условиях, что будет создавать исключительно высокую нагрузку на системы организации медицинской помощи и социальной защиты, а также на общество в целом [3]. КН связаны с колоссальными материальными затратами на лечение и обеспечение ухода за пациентами. Так, например, суммарная годовая стоимость лечения пациентов с деменцией в Великобритании в 2015 году составила 24,2 млрд фунтов стерлингов, из которых 42% (10,1 млрд) приходилось на неоплачиваемый уход. Оказалось, что расходы на социальное обеспечение (10,2 млрд фунтов стерлингов) в три раза превышают расходы на медицинскую помощь данной категории больных (3,8 млрд фунтов стерлингов) [4]. На сегодняшний день только в Великобритании проживают 676 тыс. пациентов с деменцией, суммарные

экономические затраты на лечение и обеспечение жизнедеятельности которых составляют примерно 26 млн фунтов стерлингов в год [5].

Деменция представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим нарушением когнитивных функций и поведенческих расстройств, которые приводят к трудностям в поддержании социальной и профессиональной активности [6]. Установлено более ста различных причин развития деменции, однако наиболее частыми среди них являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания (деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция), при этом в основе большого числа случаев КН лежит сочетание нейродегенеративного, сосудистого и других факторов, что позволяет предполагать смешанную этиологию многих случаев деменции [7].

Факторы риска развития КН

На сегодняшний день установлена роль как минимум 12 модифицируемых факторов риска развития КН, коррекция которых путем соответствующих вмешательств способна предотвратить до 40% случаев деменции во всем мире [8, 9]. Считается, что максимальный эффект от такого вмешательства могут получить страны с низким и средним уровнем дохода, где, как считается, что распространенность деменции растет быстрее, чем в странах с более высоким уровнем дохода.

Уровень образования является потенциально модифицируемым фактором риска, который ассоциирован с высокой вероятностью развития деменции в позднем возрасте [10]. Обсуждаются различные механизмы протективного действия образования, в частности улучшение васкуляризации мозга, изменение структуры мозга (формирование новых межнейронных контактов, потенциация имеющихся синапсов, повышение пластичности мозга) формирование когнитивного резерва, приверженность рациональному поведению, способному снизить риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11, 12]. Проведение расчетов, учитывающих причинно-следственную связь уровня образования и КН, показало, что повышение его уровня способно привести к снижению распространенности деменции на 7% [9].

Потенциально модифицируемыми ключевыми факторами риска развития КН и деменции в среднем возрасте являются артериальная гипертензия, утрата слуха, черепно-мозговая травма, избыточное потребление алкоголя (более 21 дозы в неделю) и избыточная масса тела [5, 9]. Действие указанных факторов может реализовываться посредством изменения структуры мозга в условиях сенсорного дефицита и ограничения социальных контактов при тугоухости, развитии синдрома хронического воспаления, окислительного стресса, снижения церебрального кровотока и ряда других факторов и их комбинаций при артериальной гипертензии, травматическом поражении головного мозга, сахарном диабете [13, 14]. Имеются основания полагать, что коррекция нарушений слуха способна снизить риск развития деменции на 8%, а нормализация массы тела и ограничение потребления алкоголя – на 1% [9].

У пожилых потенциально модифицируемыми факторами риска развития КН и деменции считаются сахарный диабет, курение, пребывание в условиях загрязненного воздуха, депрессия, социальная изоляция и отсутствие физической активности [7]. Патогенное воздействие сахарного диабета и гиподинамии реализуется за счет повышения сердечно-сосудистого риска [15, 16]. Вместе с тем нельзя исключить существование и других механизмов, обуславливающих повышение вероятности развития КН при воздействии указанных факторов [16]. В частности, хорошо установленным является факт инициации и поддержания хронического воспаления и окислительного стресса при сахарном диабете [17–20]. В значительной степени сходные эффекты оказывают курение и загрязнение воздуха, в частности при их воздействии резко возрастает образование активных форм кислорода, активируются воспалительные реакции [14, 17].

Считается, что депрессия и социальная изоляция связаны с более быстрыми темпами старения головного мозга и сердечно-сосудистой системы [21], а также отказом от приверженности здоровому образу жизни [22]. Результаты эпидемиологических популяционных исследований показали, что устранение или значительное уменьшение интенсивности влияния перечисленных факторов способно снизить распространенности деменции от 1% (при сахарном диабете) до 5% (при курении) [9].

Помимо модифицируемых факторов риска развития КН и деменции, исключительно важную роль играет генетическая предрасположенность. В максимальной степени ее влияние реализуется при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, однако сочетание неблагоприятного генетического фона и других факторов риска способно значительно повысить вероятность развития деменции другого типа (сосудистая, смешанная и пр.) [23]. На сегодняшний день установлены 34 генетических варианта, связанных с возникновением БА [24]. Наиболее частой генетической причиной развития БА является мутация гена апополипротеина (*APOE* $\epsilon 4$). Так, у носителей *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ заболевание развивается в 51–95% случаев и у 22–90% носителей *APOE* $\epsilon 4$ - [25, 26]. При этом средний возраст формирования тяжелой деменции составляет 73–74 года у носителей генотипа *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ и 75–82 – *APOE* $\epsilon 4$ - [27, 28]. Убедительно показано, что мутации генов *PSEN1*, *PSEN2* и *APP* связаны с развитием БА и деменции практически у 100% носителей (аутосомно-доминантная форма БА) [29]. Заболевание при этом характеризуется ранним началом, возраст дебюта КН оставляет 35–65 лет [30], длительность течения заболевания – около 10 лет [31]. Хотя распространенные варианты часто оказывают очень незначительное влияние на риск развития БА у человека, в совокупности они могут значительно изменить риск и возраст начала болезни Альцгеймера и деменции [24].

Когнитивные нарушения и COVID-19

Вследствие различных механизмов COVID-19 оказывает неблагоприятное воздействие на мозг, приводя к изменению течения имеющихся заболеваний цент-

ральной нервной системы или возникновению новых нейропсихических и неврологических синдромов [32, 33]. Показано, что больные с КН различного генеза более уязвимы к заражению COVID-19 вследствие имеющихся нарушений памяти и способности точно понимать инструкции по предупреждению заболевания (соблюдение противоэпидемического режима, в частности физического дистанцирования, проведение гигиенических мероприятий и пр.), верного выполнения врачебных рекомендаций [33, 34]. Также нельзя исключить, что имеющиеся метаболические и иные нарушения (отсутствие адекватного контроля гликемии и липидного состава крови, недостаточная эффективность контроля уровня артериального давления, нарушение обеспеченности организма витаминами и пр.) у пациентов с КН различного генеза способны приводить к большей восприимчивости пациентов к инфицированию вирусом *SAR-CoV-2* и более тяжелому течению заболевания.

Вероятность более тяжелого течения различных заболеваний, в том числе КН и COVID-19, значительно выше у пациентов пожилого и старческого возраста, у лиц, имеющих иные инвалидизирующие заболевания, представляющие собой категорию больных, повседневное существование которых в значительной степени зависит от посторонней помощи, недостаточность которой в условиях пандемии ассоциирована с тяжелыми последствиями для состояния их здоровья [35]. У данного контингента пациентов наличие тяжелых КН и деменции связано с повышенным риском инфицирования COVID-19 и наступления летального исхода как от инфекции COVID-19 непосредственно, так и присоединяющихся инфекционных и соматических (дыхательная недостаточность и гипоксия, нарушения системного кровообращения заболеваний интеркуррентные инфекции и пр.). В целом существует целый ряд факторов, объясняющих более тяжелое течение COVID-19 у пожилых пациентов, имеющих предшествующих КН. Помимо самого возраста, различные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические респираторные заболевания, онкологические заболевания обуславливают более тяжелое течение заболевания, потребность в длительной госпитализации и кислородной поддержке [36]. Течение COVID-19 часто осложняется острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком, острой почечной недостаточностью, тромбоэмболическими явлениями. Большинство пациентов достаточно длительное время проводят в отделениях интенсивной терапии [37]. При этом как факторами риска более тяжелого течения COVID-19, так и формирования и прогрессирования КН являются пожилой возраст, мужской пол, избыточная масса тела и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [37]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в критическом состоянии и пожилых пациентов после COVID-19 может развиваться цитокиновый шторм, связанный с нарушением регуляции иммунной системы и чрезмерной реакцией на вирусную инфекцию, что в еще большей степени усиливает процессы воспаления и приводит к поражению различных систем организма, в том числе головного мозга [38].

Кроме того, вследствие перечисленных факторов таким пациентам приходится более длительное время пребывать в условиях изоляции в восстановительном периоде инфекционного заболевания и предупреждения повторного инфицирования [32, 39]. Соответственно длительный период изоляции, нарушение привычного образа жизни и сформировавшихся социальных контактов, резкое ограничение притока сенсорных стимулов способствуют формированию более грубых нейрокогнитивных нарушений и, как следствие, усугублению когнитивных и поведенческих нарушений [39]. В целом влияние COVID-19 на течение КН и поведенческих и аффективных нарушений представляет исключительно сложную, интересную и недостаточно изученную проблему. На сегодняшний день вместе с тем установлено, что пациенты с КН, обладающие ограниченным доступом к интернет-технологиям и удаленному получению информации, в особенности проживающие в одиночестве, подвержены высокому риску тяжелого течения заболевания [40]. Показано также, что последствия COVID-19 персистируют на протяжении более длительного времени, проявляются более выраженными нейропсихическими нарушениями у пациентов, изначально имеющих КН [41]. Также убедительно показан риск быстрого распространения инфекционного заболевания в замкнутых коллективах – учреждениях для постоянного пребывания лиц с тяжелыми КН. Так, по данным ряда исследований, уровень смертности увеличился практически на 100 % в интернатах для пациентов с БА [42]. Авторы этого исследования также обратили внимание, что во многих небольших городах на юге Италии вспышки COVID-19 были очень редкими, тогда как наличие на их территории дома престарелых или интерната для пациентов с БА было основным фактором массового инфицирования проживающих на данной территории жителей. Сообщалось также, что необходимость длительного пребывания в условиях изоляции во время пандемии влияет на нейропсихические функции у пациентов с КН различного генеза, в том числе с БА, в особенности с изначально выраженным их снижением. Физические меры, принятые во время изоляции, особенно характерны для пациентов с БА, поскольку социальное дистанцирование усилило одиночество и повлияло на психическое здоровье пациентов с БА, которые месяцами были прикованы к своим домам. Эти социальные и физические ограничения повлияли на их психическое здоровье, и у пациентов с БА возникло больше психических и неврологических нарушений. Такого рода нарушения включают тревогу, депрессию, в ряде случаев – спутанность сознания и галлюцинации. Сообщалось о положительной корреляции между продолжительностью заключения и ухудшением симптомов БА, поскольку чем дольше заключение, тем выше уровень дистресса [43].

Таким образом, пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями при БА и цереброваскулярных заболеваниях составляют одну из групп населения, подверженных наибольшему риску негативных последствий изоляции. Снижение когнитивных функций и влияние патологии на качество жизни серьезно сказываются на семье и на человеке, который помогает больному на дому. Постоянная

потребность в посторонней помощи, высокая степень зависимости от нее были связаны со значительным снижением показателей качества жизни и повышенным риском наступления летального исхода вследствие различных причин [44].

Серьезную проблему представляет собой течение цереброваскулярных заболеваний, в частности КН сосудистого генеза у пациентов с COVID-19. Принимая во внимание, что, с одной стороны, у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и КН чаще наблюдаются соматические заболевания, широко представлены факторы сердечно-сосудистого риска, а с другой – соматическая коморбидности делает более сложным течение инфекционного заболевания, вызванного вирусом *SARS-CoV-2*, вполне ожидаемо более тяжелое течение КН сосудистого генеза у пациентов с COVID-19. Само по себе острое тяжелое инфекционное заболевание, развитие гипоксии, окислительного стресса, системной воспалительной реакции, обусловленные ими эндотелиальная дисфункция, активация нейродегенеративных процессов и прочие факторы способны резко ухудшать течение цереброваскулярной патологии [45, 46]. У таких больных, как правило, имеет место нарастание выраженности нейрокогнитивных нарушений как в остром периоде заболевания, так и в восстановительном. Длительность таких расстройств обусловлена рядом факторов, включая исходное состояние, тяжесть перенесенной инфекции, характер и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска.

Подходы к лечению и предупреждению КН сосудистого генеза

Несмотря на необходимость максимально полного сокращения социальных контактов пациентов с КН в условиях пандемии, считается, что достаточный уровень общения с близкими (опекунами, медицинским персоналом и пр.), а также все доступные формы социальной активности, включая общение посредством электронных устройств, и повседневная деятельность способны у определенной части пациентов с КН, а также у лиц из группы риска их развития снизить вероятность прогрессирования КН на протяжении определенного периода времени [47].

На сегодняшний день предложены основные принципы восстановительного лечения у пациентов, перенесших COVID-19 [48]. Разработаны алгоритмы оказания помощи таким пациентам с учетом, в том числе характера и выраженности неврологического дефицита, степени нарушения когнитивных функций, предшествующего состояния и сопутствующих заболеваний. Показана необходимость сочетания как немедикаментозных методов воздействия, так и адекватно подобранной лекарственной терапии с учетом основного клинического синдрома заболевания. Исключительно важными являются коррекция известных факторов риска, обеспечение должного уровня физических, интеллектуальных и эмоциональных нагрузок. Механизмы, за счет которых реализуется защитное и лечебное действие немедикаментозных методов лечения, обусловлены как непосредственным воздействием на вещество головного мозга с повышением эффективности его функционирования, так и с повышением уровня сердечно-сосудистого

здоровья, уменьшением образования свободных радикалов, нормализацией липидного и углеводного обмена, другими факторами [49].

Значительный интерес представляет возможность применения нейрометаболических препаратов, оказывающих нейропротективное и нейротрофическое действие, стимулирующих репаративные процессы в ткани головного мозга, в частности восполняющих дефицит ряда важных для его нормального функционирования нейротрансмиттеров. Одним из таких препаратов является цитиколин (Нооцил), который представляет собой естественный клеточный метаболит, промежуточную субстанцию для синтеза фосфатидилхолина, включенный в формирование клеточных мембран [50]. Цитиколин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, играющего исключительно важную роль в поддержании когнитивных функций, в частности памяти. Кроме того, препарат стимулирует активность тирозингидроксилазы и образование дофамина. Как было неоднократно продемонстрировано в экспериментальных условиях и в ходе клинических исследований, цитиколин оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты, поддерживает процесс образования в нейронах энергии, восстанавливая сниженный в условиях ишемии уровень АТФ, улучшает функционирование Na^+/K^+ -АТФазы [50, 51]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат обладает мощными нейропротективными свойствами.

На сегодняшний день проведено большое количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения цитиколина при различных заболеваниях нервной системы, включая острую и хроническую ишемию головного мозга, его травматическое поражение, нейродегенеративные заболевания (БА и болезнь Паркинсона), когнитивные нарушения различного генеза, в том числе амнестического типа и пр., в которых в общей сложности приняли участие более 11 тысяч пациентов [52]. Результаты большинства исследований продемонстрировали его высокую эффективность при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [53]. Несмотря на то что не все исследования подтвердили высокую эффективность препарата при остром инсульте, цитиколин широко и с большим успехом применяется в ургентной неврологии.

Принимая во внимание хорошую переносимость препарата, возможность применения на протяжении длительного времени, значительный интерес привлекает вопрос его применения у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и КН. Результаты исследований подтвердили его эффективность у больных с КН различного генеза (БА, сосудистые, смешанные) [55, 55]. Назначение цитиколина оказывало статистически значимый эффект в виде уменьшения выраженности мнестических расстройств у пациентов различного возраста [56, 57]. При проведении лечения улучшались ориентация, память, способность к усвоению новой информации, одновременно отмечалось повышение показателей качества жизни. Показан антиастенический эффект цитиколина у пациентов с синдромом утомляемости

после органического поражения головного мозга, в частности перенесших острый инсульт [58]. При исследовании, проведенном в российской популяции, также было установлено положительное действие цитиколина, обеспечивающего нормализацию эмоционального состояния у лиц, пребывавших в состоянии длительного стресса [59]. Актуальными в настоящее время являются недавно опубликованные результаты исследования, продемонстрировавшего значительное положительное воздействие цитиколина на состояние когнитивных функций у больных, перенесших COVID-19 [60]. Наряду с улучшением памяти и внимания авторы отметили выраженный антиастенический эффект препарата, который назначался в составе комплексной терапии.

Результаты большинства исследований, посвященных изучению результатов применения цитиколина, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. Нежелательные эффекты при его назначении отмечались крайне редко и не носили выраженного характера. Наиболее частыми оказались диспептические нарушения, ощущение дискомфорта со стороны пищеварительного тракта и повышенная возбудимость. Развитие указанных побочных эффектов носит транзиторный характер, как правило, не требует прерывания или полного прекращения проводимой терапии. Представляется ценной возможность одновременного назначения цитиколина и других лекарственных препаратов, так как риск развития лекарственных взаимодействий при его применении крайне низкий.

Несмотря на убедительно доказанные в ходе рандомизированных клинических исследований положительные эффекты применения различных фармакологических препаратов, в том числе цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Нередко именно отсутствие у пациента понимания необходимости проведения лечения, неверная оценка возможного риска развития побочных эффектов являются причиной отказа от приема препаратов, применения их в неадекватных суточных дозировках или необоснованно короткими курсами. У ряда пациентов снижение приверженности лечению обусловлено неудобством назначенной лекарственной формы. В этой связи интерес представляет возможность назначения препаратов в виде растворов для перорального применения. На сегодняшний день имеется цитиколлин для приема внутрь (Нооцил), один флакон которого содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема – 500–1000 мг два раза в сутки (5–10 мл раствора), разделенные на два приема. Принимая во внимание, что упаковки Нооцила хватает на 3 недели терапии, четыре упаковки достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен.

Данная лекарственная форма имеет несомненные преимущества в виде удобства дозирования, соответствия объема флакона и курсовой дозы, возможности назначения пациентам с нарушениями глотания (бульбарный или псевдобульбарный синдром), нежеланием (опасением) приема препарата в таблетированной форме. Механизмы развития фармакологических эффектов, удобство применения делают возможным применение Нооцила в составе

комплексной терапии у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в том числе с КН сосудистого генеза, и после перенесенного COVID-19.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO) and Alzheimer disease international. Dementia: A Public Health Priority; 2012.
2. Brookmeyer R., Evans D. A., Hebert L., et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.11.00.
3. Prince M, Knapp M, Guerchet M, et al. Dementia UK: update. Alzheimer's Society. 2014.
4. Wittenberg R, Knapp M, Hu B, et al. The costs of dementia in England. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019; 34 (7): 1095–1103. DOI: 10.1002/gps.5113.
5. Alzheimer's Society. Dementia UK Update. 2014.
6. McGilton K.S., Davis A. M., Naglie G., et al. Evaluation of patient-centered rehabilitation model targeting older persons with a hip fracture, including those with cognitive impairment. *BMC Geriatr.* 2013; 13 (1): 1–8. DOI: 10.1186/1471-2318-13-136.
7. Draper B. Understanding Alzheimer's disease and other dementias: Jessica Kingsley Publishers; 2013.
8. Altomare D., Molinuevo J.L., Ritchie C., et al. Brain Health Services: Organization, structure and challenges for implementation. A user manual for Brain Health Services – Part 1 of 6. *Alzheimers Res Ther.* 2021.
9. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
10. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396 (10248): 413–446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
11. Камчатнов П. Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова.* 2014; 4: 52–56.
Kamchatnov P. R. Cognitive reserve, cognitive disorders and the possibility of their drug correction. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2014; 4: 52–56. (In Russ.).
12. Arenaza-Urquijo E.M., Wirth M., Chételat G. Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 1134. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00134.
13. Peele J. E., Traiani V., Grossman M., Wingfield A. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension. *J Neurosci.* 2011; 31(35): 12638–12643. DOI: 10.1523/jneurosci.2559-11.2011.
14. Hughes T. F., Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev.* 2009; 5 (2): 73–92. DOI: 10.2174/157340009788167347.
15. Leon B. M., Maddox T. M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015; 6: 1246–1258. DOI: 10.4239/wjcd. v6.i13.1246.
16. Kivimäki M., Singh-Manoux A., Pentti J., et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ.* 2019; 365: 1495. DOI: 10.1136/bmj.j1495.
17. Shalev D., Arbuckle M. R. Metabolism and memory: obesity, diabetes, and dementia. *Biol Psychiatry.* 2017; 82 (11): e81–e83. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.025.
18. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Аleshkin V. A., и др. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2008. Т. 86. № 1. С. 27–30.
Chukaeva I. I., Orlova N. V., Aleshkin V. A., i dr. Vospalitel'nye reakcii u bol'nyh ishemicheskoy boleznyu serdca s soputstvuyushchimi ozhireniem i saharnym diabetom 2-go tipa. *Klinicheskaya medicina.* 2008. T. 86. No. 1. P. 27–30.
19. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Хавка Н. Н., Клепикова М. В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. *Лечебное дело.* 2010. № 4. С. 50–56.
Chukaeva I. I., Orlova N. V., Havka N. N., Klepikova M. V. Izuchenie faktorov vospaleniya u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. *Lechebnoe delo.* 2010. No. 4. P. 50–56.
20. Peters R., Ee N., Peters J., et al. Air pollution and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2019; 70 (s1): P. 145–163. DOI: 10.3233/JAD-180631.
21. Cacioppo J. T., Hawley L. C., Norman G. J., Bertson G. G. Social isolation. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1231 (1): 17–22. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06028.x.
22. Kobayashi L. C., Steptoe A. Social isolation, loneliness, and health behaviors at older ages: longitudinal cohort study. *Ann Behav Med.* 2018; 52 (7): 582–593. DOI: 10.1093/abm/kax033.
23. Kunkle B. W., Grenier-Boley B., Sims R., et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019; 51 (3): 414–430. DOI: 10.1038/s41588-019-0358-2.
24. van der Lee S. J., Wolters F. J., Ikram M. K., et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 434–444. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30053-X.
25. Reiman E. M., Arboleda-Velasquez J. F., Quiroz Y. T., et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 667. DOI: 10.1038/s41467-019-14279-8.
26. Genin E., Hannequin D., Wallon D., et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* 2011; 16 (9): 903–907. DOI: 10.1038/mp.2011.52.
27. Myers R. H., Schaefer E. J., Wilson P. W., et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology.* 1996; 46 (3): 673–677. DOI: 10.1212/WNL.46.3.673.
28. Slooter A. J., Cruts M., Kalmijn S., et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 964–968. DOI: 10.1001/archneur.55.7.964.

29. Bateman R.J., Aisen P.S., De Strooper B., et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2011; 3 (1): 1–11. DOI: 10.1186/alzrt59
30. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J., et al. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (8): 793–806. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
31. Ryman D.C., Acosta-Baena N., Aisen P.S., et al. And the Dominantly Inherited Alzheimer Network Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014; 83 (3): 253–260. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000596.
32. Pérez-Rodríguez P., Ganz F., Torralba R., et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J. Nutr. Health Aging.* 2020; 24: 938–947. DOI: 10.1007/s12603-020-1469-2.
33. Méndez-Giménez A. COVID-19, Psychological Well-being and Physical Activity Levels in Older Adults During the Nationwide Lockdown in Spain. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020; 28: 1146–1155. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.08.007.
34. Hardan L., Filichev D., Kassem R., et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 25; 57 (11): 1159. DOI: 10.3390/medicina57111159.
35. Mok V.C., Pendlebury S., Wong A., et al. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16: 1571–1581. DOI: 10.1002/alz.12143.
36. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 28: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
37. Yang X., Yu Y., Xu Y., 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; 8: 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
38. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 80: 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
39. Numbers K., Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17: 69–70. DOI: 10.1038/s41582-020-00450-z.
40. Wang H., Li T., Barbarino P., et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1190–1191. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8.
41. Palmer K., Monaco A., Kivipelto M., et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: Consequences for healthy ageing. *Ageing Clin. Exp. Res.* 2020; 32: 1189–1194. DOI: 10.1007/s40520-020-01601-4.
42. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C., et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75: 1796–1800. DOI: 10.1093/geronola/glaa146.
43. Bouleau-Brettonnière C., Poulet-Courtemanche H., Gillet A., et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 76: 41–47. DOI: 10.3233/JAD-200604.
44. Chiao C.-Y., Wu H.-S., Hsiao C.-Y. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int. Nurs. Rev.* 2015; 62: 340–350. DOI: 10.1111/inr.12194.
45. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. *Поведенческая неврология.* 2021; 2: 14–22.
46. Zakharov V.V. Postcovid syndrome through the eyes of a neurologist. *Behavioral neurology.* 2021; 2: 14–22. (In Russ.). https://doi.org/10.46393/2712-9675.2021_2_14_22
47. Kamchatnov P.P., Solov'eva E. Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry.* 2021; 5 (10): 636–641. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>
48. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
49. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С. и др. Резолюция Совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020; 120 (8–2): 81–87.
50. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Levin O.S., et al. Current issues in the rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). *Resolution of the Council of Experts. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2020; 120 (8–2): 81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
51. Стариков П.В., Камчатнов П.Р., Леушин Е.К. Открытое сравнительное исследование применения препарата Эврин при тревожных и когнитивных нарушениях у стационарных больных COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17: 29: 6–13.
52. Starikov P.V., Kamchatnov P.R., Leushin E.K. An open comparative study of the use of the drug Evrin in anxiety and cognitive disorders in inpatient patients with COVID-19. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17: 29: 6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-29-6-13>
53. Adibhatla R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002; 80: 12–23.
54. Одинкин М.М., Вознюк И.А. Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте. Качество жизни. Медицина. 2007; 4 (21): 2–9.
55. Odinok M.M., Voznyuk I.A. The role of exogenous choline in the protection and restoration of brain matter in stroke. *Quality of life. Medicine.* 2007; 4 (21): 2–9. (In Russ.).
56. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res.* 2005; 30: 15–23.
57. Гусев Е.И., Батышева Т.Т., Бойко А.Н. и др. Результаты применения цераксона (цитиколин) у больных с острым инсультом. Медицина критических состояний. 2010; 1: 45–51.
58. Gusev E.I., Batysheva T.T., Boyko A.N., et al. Results of the use of ceraxone (citicoline) in patients with acute stroke. *Critical Condition Medicine.* 2010; 1: 45–51. (In Russ.).
59. Murphy E.J., Horrocks L.A. CDP-choline, CDP-ethanolamine, lipid metabolism and disorders of the central nervous system. *Phospholipids and Signal Transduction.* Berlin: Springer-Verlag. 1993: 353–72.
60. Gareri P., Castagna A., Coltroneo A.M., et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015 Sep 3; 10: 1421–9. DOI: 10.2147/CIA.S87886.
61. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G., et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol.* 1996; 53: 441–48.
62. Белова Д.А., Машин В.В., Дудиков К.М. и др. Наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекоган (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119 (2): 35–38.
63. Belova D.A., Mashin V.V., Dudikov E.M., et al. A multicenter observation study of the efficacy of cortexin and recogan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in chronic cerebrovascular pathology. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2019; 119 (2): 35–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902135>
64. Wu S., Kufubaev M.A., Chun H.Y., et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 2; 2015 (7): CD007030. DOI: 10.1002/14651858.CD007030.pub3
65. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А. и др. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможности коррекции с помощью препарата рекоган (цитиколин). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (12): 11–18.
66. Nemkova S.A., Semenov D.V., Petrova E.A., et al. Cognitive and emotional disorders in university students and teachers: the possibility of treatment with recogan (citicoline). *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2018; 118 (12): 11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181211>
67. Ивонова Н.А., Петров К.Б. Применение нейротропной терапии у молодых пациентов с постковидным синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (3): 1–5.
68. Ivonina N.A., Petrov K.B. The use of neurotropic therapy in young patients with postcovid syndrome. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2022; 122 (3): 1–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220311>

Статья поступила / Received 28.02.22
Получена после рецензирования / Revised 09.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6747-3476

Черемин Роман Авериевич, к.м.н., гл. врач². ORCID: 0000-0001-6018-6327
Скипетрова Людмила Александровна, зам. гл. врача². ORCID: 0000-0002-6019-4981

Никонова Анастасия Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
ORCID: 0000-0002-5221-0478

Пышкина Людмила Ильинична, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
ORCID: 0000-0001-6418-8063

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

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Автор для переписки: Камчатнов Павел Рудольфович. E-mail: pavkam7@gmail.com

About authors

Kamchatnov Pavel R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹.
E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6747-3476

Cheremin Roman A., PhD Med, chief physician². ORCID: 0000-0001-6018-6327
Skipetrova Lyudmila A., deputy chief physician². ORCID: 0000-0002-6019-4981

Nikonova Anastasia A., PhD Med, assistant at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0002-5221-0478

Pyshkina Lyudmila I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0001-6418-8063

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

²Centre of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

Corresponding author: Kamchatnov Pavel R. E-mail: pavkam7@gmail.com

For citation: Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A., Nikonova A.A., Pyshkina I. A. COVID-19 in structure of risk factors for cognitive impairment, methods of correction. *Medical alphabet.* 2022; (3): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-23-28>.



Отношение студентов медицинских учебных учреждений к вакцинации против COVID-19

Н. В. Орлова¹, Л. И. Ильенко¹, Д. В. Давыдов¹, М. Н. Сулейманов¹, Д. Ф. Исаев¹,
Е. А. Поляк¹, М. Н. Филатова², С. Ю. Орлова²

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

²ФГАОУ ВО «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И. М. Губкина», Москва

РЕЗЮМЕ

Всемирная организация здравоохранения определила проблему недоверия к вакцинам как одну из основных глобальных угроз для здоровья людей. На принятие положительного решения о вакцинации значительное влияние оказывают медицинские работники. Однако среди специалистов здравоохранения есть лица, не приверженные к вакцинации. Аналитический обзор исследований, проведенных среди студентов медицинских образовательных учреждений европейских стран, США и стран Азии, показывает, что большинство учащихся положительно относятся к вакцинации против COVID-19. Среди причин отказа от вакцинации студенты указали опасение осложнений и возможность внедрения микрочипов. Среди источников информации о вакцинах студенты указали образовательное учреждение и социальные сети. Авторы исследований предполагают, что такие опасения могут быть связаны с недостаточной подготовкой студентов в области вакцинологии. Медицинские работники и студенты при опросах указали на свою недостаточную информированность в вопросах вакцинопрофилактики и неготовность вести дискуссию с противниками вакцинации. Результаты исследования, проведенного авторами в Москве, выявили аналогичные результаты. Среди причин отказа от вакцинации респондентами были указаны опасения осложнений. Негативная информация о вакцинах преимущественно была получена из интернета. В то же время респонденты с большим доверием относились к мнению медицинских работников, в том числе в принятии положительного решения о вакцинации. Проведенная встреча студентов с ведущими специалистами в области вакцинации показала ее высокую востребованность и эффективность. По итогам встречи были подготовлены учебно-методические материалы о вакцинах и разоблачении мифов о вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противники вакцинации против COVID-19, студенты-медики, мифы о вакцинах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Attitude of medical students to vaccination against COVID-19

N. V. Orlova¹, L. I. Il'enko¹, D. V. Davydov¹, M. N. Suleimanov¹, D. F. Isaev¹,
E. A. Polyak¹, M. N. Filatova², S. Yu. Orlova²

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

²Russian State University of Oil and Gas n.a. I. M. Gubkin, Moscow, Russia

SUMMARY

The World Health Organization has identified the problem of distrust of vaccines as one of the main global threats to human health. The adoption of a positive decision on vaccination is significantly influenced by medical professionals. However, there are people among health professionals who are not committed to vaccination. An analytical review of studies conducted among students of medical educational institutions in European countries, the USA and Asian countries shows that the majority of students have a positive attitude to vaccination against COVID-19. Among the reasons for refusing vaccination, the students indicated the fear of complications and the possibility of introducing microchips. Among the sources of information about vaccines, students indicated an educational institution and social networks. The authors of the studies suggest that such concerns may be associated with insufficient training of students in the field of vaccinology. During the surveys, medical workers and students indicated their lack of awareness of vaccination prevention issues and unwillingness to discuss with opponents of vaccination. The results of the study conducted by the authors in Moscow (Russia), revealed similar results. Among the reasons for refusing vaccination, respondents indicated fears of complications. Negative information about vaccines was mainly obtained from the Internet. At the same time, respondents had great confidence in the opinion of medical professionals, including in making a positive decision on vaccination. The meeting of students with leading experts in the field of vaccination showed its high demand and effectiveness. As a result of the meeting, educational and methodological materials on vaccines and exposing myths about vaccination were prepared.

KEY WORDS: opponents of vaccination against COVID-19, medical students, myths about vaccines.

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

Беспокойство по поводу недоверия к вакцинам сохраняется во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила эту проблему как одну из основных глобальных угроз для здоровья людей (www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019). Во многих странах недоверие к вакцинам и дезинформация представляет собой существенные препятствия для достижения максимального охвата вакцинацией против COVID-19 и формирования коллективного иммунитета.

В повышении приверженности населения к вакцинации важную роль играют медицинские работники. Однако приверженность к вакцинации среди них, по данным социологических опросов, во всех странах недостаточная. Исследование, проведенное среди 65 медицинских работников Хорватии, Франции, Греции и Румынии, выявило нерешительность в отношении вакцинации. Наиболее важной проблемой был страх перед побочными эффектами вакцин, недоверия к фармацевтическим компаниям из-за

предполагаемых финансовых интересов и отсутствия информации о побочных эффектах [1]. Р. Paterson *et al.* проанализировали 185 статей из 33 стран, в 66 % из которых изучались опасения относительно вакцинации среди медицинских работников. Результаты показали, что вакцинированные медицинские работники с большей вероятностью порекомендуют вакцинацию другим. Также было показано, что осведомленность и знания в области вакцинопрофилактики повышают готовность медицинских работников рекомендовать вакцинацию населению [2]. Медицинские работники в исследовании, проведенном в Боснии и Герцеговине, оценили свои знания о программах иммунизации как удовлетворительные, но подчеркнули необходимость дополнительного обучения для преодоления нерешительности в отношении консультирования пациентов по вопросам вакцинации [3].

Отношение к вакцинации и готовность к проведению профилактической работы с населением формируются в период подготовки в медицинских учебных учреждениях [4]. Медицинские работники несут ответственность за предоставление необходимой информации о безопасности вакцины и развеивании сомнений относительно ее использования. Поэтому соответствующий уровень знаний в области вакцинологии имеет большое значение [5]. К сожалению, результаты анализа, проведенного в разных странах мира, показывают, что студенты медицинских вузов не готовы к проведению информационных бесед с пациентами о необходимости вакцинации. Этому способствуют несколько причин. Во-первых, как отмечают сами студенты при анкетировании, это недостаточность знаний в области вакцинации. Во-вторых, недостаточная подготовка в сфере общения с пациентами, особенно с противниками вакцинации. Отношение студентов-медиков к вакцинации против COVID-19, в свою очередь, также неоднозначно. S. Riaz *et al.* в своем исследовании выявили, что студенты-медики Пакистана доверяют больше информации о вакцинах из интернета, чем знаниям, полученным в учебном учреждении (59 % против 52 % случаев соответственно) [6]. Общественная дискуссия о вакцинации против COVID-19 в средствах массовой информации, безусловно, влияет на мировоззрение студентов. При выраженной готовности большинства польских студентов вакцинироваться, тем не менее среди них присутствовали опасения возможных осложнений вакцинации, например развитие аутизма [7]. В декабре 2020 года был проведен онлайн-опрос среди 687 польских студентов-медиков и 1284 студентов немедицинских вузов. Анкета, наряду с общей информацией о респондентах, включала анализ готовности пройти вакцинацию против SARS-CoV-2, а также часть, посвященную оценке знаний по микробиологии, клинической иммунологии, педиатрии. Большинство студентов, участвовавших в исследовании, выявили желание пройти вакцинацию против вируса SARS-CoV-2. Наибольшую озабоченность студентов вызывали долгосрочные осложнения и теория заговора, особенно убеждение в том, что программа вакцинации ограничивает гражданские права, дает возможность имплантации микрочипов и возможность правительству контролировать рождаемость [8]. Авторы

исследования предположили, что опасение подобных осложнений, наиболее вероятно, является результатом недостаточных знаний в области вакцинологии, полученных студентами на протяжении всего учебного процесса, а также широкого распространения теорий заговора в социальных сетях [9]. На отношение студентов к вакцинации влияла продолжительность обучения в медицинском вузе. Студенты младших курсов предпочитали сделать вакцину в более поздний срок, а студенты старших курсов готовы были вакцинироваться в ближайший период. Уровень знаний по микробиологии и иммунологии, оцененный по результатам сессии, не коррелировал с принятием решения о вакцинации. В то же время исследование, проведенное Кернейсом и др., установило, что 66 % студентов-медиков сочли свои знания в области иммунологии и инфекционных заболеваний недостаточными [4]. Обзор научных изданий показывает, что, несмотря на то что вакцинология является частью обязательных учебных предметов в учебной программе медицинских вузов, большинство студентов не считают свои знания достаточными [5]. По данным опроса, студенты-медики из Франции продемонстрировали плохие практические навыки, такие как скрининг на наличие противопоказаний к вакцинации, знание путей и мест введения, побочные реакции и их лечение [4]. Они также не обладали знаниями о стоимости вакцин, механизмах действия и потенциальных побочных эффектах, а также не владели коммуникационными стратегиями в ответ на нерешительность граждан в отношении вакцинации [4]. Эти проблемы могут быть связаны с тем, что вакцинология традиционно считается частью теоретического преподавания, в основном на основе лекций и мультимедийных презентаций. Исследования подчеркивают, что практический способ преподавания предмета может оказаться гораздо более полезным [10].

Исследование, проведенное в Индии и включившем 323 студентов из сферы здравоохранения и 332 из других секторов, выявило, что готовность вакцинироваться против COVID-19 выше среди студентов немедицинского профиля (54,07 % против 45,93 %) [11]. Исследование посредством веб-опроса 2249 студентов-медсестер в семи университетах стран-участниц (Греция, Албания, Кипр, Испания, Италия, Чехия и Косово) выявило готовность вакцинироваться среди 43,5 % учащихся. Уровень положительного отношения к вакцинации был выше среди студентов из Италии. Причинами нерешительности были опасения по поводу безопасности вакцины и побочных эффектов [12]. В то же время большинство студентов выступают против того, что вакцинация является обязательным условием обучения в клинике [13]. Аналогичное исследование среди египетских студентов-медсестер и клинических преподавателей выявило основные опасения, связанные с безопасностью и побочными эффектами вакцины. Важно отметить, что 35 % египетских студентов согласились на вакцинацию против COVID-19, 46 % колебались и 19 % отказались. Намерение согласиться на вакцинацию от COVID-19 среди египетских медицинских работников ниже, чем в западных странах, но выше, чем в африканских. Была подчеркнута важность вакцинации студентов-медиков, поскольку

они в перспективе будут контактировать с пациентами с COVID-19 и их пример может быть использован в качестве ролевой модели вакцинации для населения [14]. Таким образом, вакцинация, по-видимому, представляет собой крупномасштабную проблему, затрагивающую высшее образование по всей Европе, в странах Азии и Африки [5]

Аналогичные проблемы выявлены в нескольких исследованиях в США по изучению намерений среди студентов медицинских профессий вакцинироваться против COVID-19. Исследование среди медсестер и студентов показало, что только 45% студентов намеревались пройти вакцинацию [13]. Другое исследование студентов-медиков показало, что 23% не хотели получать вакцину от COVID-19 сразу после одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [15]. Опрос студентов университета в Нью-Джерси в 2021 году об отношении к вакцинам выявил готовность вакцинироваться у более 60,0% студентов, 5,7% студентов считали, что молодым людям не нужно вакцинироваться от COVID-19, 7,9% студентов защитным свойствам вакцин предпочитали свой естественный иммунитет [16]. Наиболее распространенными источниками информации о вакцинах студенты указали интернет [17]. Онлайн-опрос среди 1062 студентов колледжей в Южной Каролине показал, что студенты используют несколько источников, чтобы узнать о вакцинах против COVID-19, включая агентства здравоохранения, личные сети и социальные сети. Наибольшим доверием среди студентов пользуется информация из социальных сетей [18]. Авторы исследования предположили вероятность того, что именно распространение дезинформации в интернете привело к недоверию части студентов к вакцинам [19]. Анонимный опрос 168 студентов медицинской школы в Юго-Восточном Мичигане показал, что несмотря на в целом положительное отношение к вакцинации, почти четверть студентов не планировали вакцинироваться в ближайшем времени. Факторы, способствовавшие недоверию к вакцинам в этой группе, включали опасения по поводу серьезных побочных реакций вакцин и недоверие к информации, полученной от экспертов в области общественного здравоохранения [15].

Нами было проведено анкетирование населения Москвы об отношении к вакцинации против COVID-19. При разработке анкеты использовались данные о схожих вопросах, используемых в отечественных и зарубежных эмпирических исследованиях. Анкета состояла из двух блоков и включала 80 вопросов. Первый блок включал вопросы о социальном статусе: пол, возраст, уровень образования, профессия, уровень дохода, семейное положение, наличие несовершеннолетних детей, религиозная и этническая принадлежность, наличие хронических заболеваний, вредных привычек. Второй блок состоял из вопросов о средствах массовой информации и их влиянии на формирование отношения к вакцинации. Анкетирование включало вопросы об отношении к вакцинации против COVID-19, об отношении к детским прививкам и вакцинации против гриппа, причины отказа от вакцинации, причины принятия положительного решения о вакцинации, опыт предыдущих вакцинаций. Анкетирование проводилось

на пунктах вакцинации в ЮВАО Москвы, в отделениях ГКБ № 13 Москвы, на предприятиях Москвы, по месту жительства опрашиваемых, среди студентов РНИМУ имени Н. И. Пирогова. В исследовании приняли участие 430 граждан с различными социальными характеристиками и различным отношением к вакцинации. Применены методы статистического анализа данных анкетирования: дескриптивные статистики, методы сравнения средних (t-критерий Стьюдента) Результаты данного этапа исследования стали *мода, относительная частота признака* в процентах. По статусу социального положения преобладали предприниматели (33%), служащие (29%), учащиеся (23%), меньший процент составили неработающие пенсионеры и безработные и домохозяйки. Среди опрошенных было 20% медиков, включая учащихся по медицинскому профилю. Среди опрошенных был высокий процент вакцинированных от COVID-19: вакцинированы 53%, планировали сделать вакцину 26%, не планировали – 21%. Среди наиболее частых причин отказа от вакцинации респонденты указали страх осложнений после прививки, в том числе влияние на репродуктивное здоровье, риск инфицирования COVID-19 после прививки. Часть респондентов выразили уверенность в эффективности против COVID-19 альтернативных мер профилактики и собственного высокого иммунитета. На формирование негативного мнения к вакцинопрофилактике преимущественно оказывали влияние такие факторы, как мнение знакомых, информация из интернета. Среди причин, повлиявших на решение сделать прививку, граждане на первом месте указали приказ руководства организации. На принятие положительного решения о вакцинации также влияли страх перед возможным инфицированием, положительное мнение родных и знакомых, возможность посещения мест досуга. Доверие к информации о вакцинации наиболее высоким было при получении ее от медицинских работников как при личном общении, так и в средствах массовой информации (96%), к мнению родственников и знакомых прислушиваются 22% опрошенных. Факт отечественного производства вакцины не оказывал значимого влияния на принятие решения о вакцинации. В единичных ответах было указано, что отрицательная информация о вакцинации была получена от медицинских работников. При уточнении данного факта респонденты указали, что в личной беседе с врачами негативных советов по вакцинации не было, отмечали наличие информации против вакцинации от медицинских работников в интернете, ссылались на «знакомых, которым врач сказал об опасности вакцинации». Таким образом, установить достоверность негативной информации о вакцинации от медицинских работников не представлялось возможным.

Большинство опрошенных медицинских работников положительно относятся к вакцинации и, при отсутствии противопоказаний или ранее перенесенного COVID-19 в течение 6 месяцев, прошли вакцинацию. Несмотря на это, часть опрошенных медицинских работников и студентов-медиков выразили беспокойство о возможном побочном действии вакцин в отдаленном периоде. По итогам проведенного анкетирования для

повышения приверженности студентов-медиков к вакцинопрофилактике, а также разбора контраргументов при общении с противниками прививок была организована встреча студентов с ведущими инфекционистами РНИМУ имени Н. И. Пирогова. В конференции приняли участие студенты лечебного и педиатрического факультетов. 70 человек присутствовали очно, и 150 человек подключились в формате онлайн.

Итоги проведенного анкетирования по окончании конференции: большинство студентов-медиков являются сторонниками вакцинации и готовы убеждать других граждан вакцинироваться, а также отрицательно относятся к покупке фальсифицированных сертификатов о вакцинации. Несмотря на то что все присутствующие были вакцинированы, перед началом конференции 6 (8,5%) человек высказались против вакцинации, 6 (8,5%) со своим мнением не определились. После проведенной конференции у 7 (60,0%) человек из 12 мнение о вакцинопрофилактике против COVID-19 изменилось на положительное (от 3 до 5 баллов по 5-балльной оценке). Данный факт подтверждает необходимость подобных мероприятий. На вопрос о том, какие дополнения студенты считают необходимым внести, были высказаны пожелания проводить подобные мероприятия каждый год и в более широком формате, добавить тренинг по общению с пациентами по убеждению к вакцинации, разобрать примеры аргументов от антипрививочников, а также способы их переубеждения. По итогу конференции был разработан алгоритм общения с противниками вакцинации, где были даны контраргументы на 30 мифов о вакцинации против COVID-19. Разработанный образовательный материал был представлен в учебно-методическом пособии «Грипп и другие ОРВИ в период пандемии COVID-19. Вакцинопрофилактика».

Результаты проведенного нами исследования согласуются с опытом других стран. Медицинские работники являются одними из самых авторитетных лиц, влияющих на решение о вакцинации. В исследовании, проведенном в шести европейских странах, врачи общей практики, сотрудники аптек и больниц были названы наиболее надежными источниками информации о здоровье, лекарствах и вакцинах [20]. Однако есть некоторые медицинские работники, которые чувствуют себя не в состоянии отвечать на вопросы или вступать в трудные беседы с теми, кто отказывается от вакцинации. Требуется огромные усилия и эффективные стратегии, чтобы развеять дезинформацию, неправильные представления и различные конспирологические теории вокруг вакцинации. Студенты-медики, являясь частью поколения, которое вступило в эпоху цифровых технологий и мультимедиа, при принятии решений о вакцинации против COVID-19 могут в значительной мере зависеть от онлайн-информации и социальных сетей. Это подчеркивает настоятельную необходимость развеять дезинформацию о вакцинах против COVID-19. Необходимо определять наиболее уязвимую подгруппу среди студентов, тех, кто сообщил о низкой приемлемости вакцинации, и проводить систему мероприятий, направленную на повышение мотивации к защитному поведению, включая использование вакцины [21].

Выводы

Нерешительность в отношении вакцинации, именуемая «задержкой в принятии или отказе от вакцинации», была признана ВОЗ одной из десяти основных глобальных угроз для здоровья. Это свидетельствует о необходимости образовательной программы, предназначенной для расширения знаний медицинских работников о вакцине против COVID-19 и обучения навыкам консультирования по вопросам вакцинации. Необходимо обучение медицинских работников тому, как давать убедительные рекомендации в отношении вакцин и эффективно реагировать на людей, сомневающихся в вакцинах. Будущие исследования в этой области должны быть сосредоточены на практикующих врачах всех специальностей, медсестрах, а также на студентах, поскольку все эти категории связаны непосредственно с пациентами, в том числе с возможным консультированием по вакцинации. Наряду с углубленным изучением вакцинологии необходима дополнительная подготовка в коммуникации для медицинских работников, чтобы они могли участвовать в трудных дискуссиях с пациентами, отказывающимися от вакцинации.

Список литературы / References

- Karafilakis E, Dinca I, Apfel F, Cecconi S, Würz A, Takacs J, et al. Vaccine hesitancy among healthcare workers in Europe: A qualitative study. *Vaccine*. 2016 Sep 22; 34 (41): 5013–5020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.08.029.
- Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 2016 Dec 20; 34(52): 6700–6706. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.042. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27810314.
- Ravlija J, Ivankovic A. Importance of health workers' communication in immunisation programmes *HealthMED*, 6 (2012), pp. 672–677. <https://www.researchgate.net/publication/289413925>
- Kernéis S, Jacquet C, Bannay A, May T, Launay O, Verger P, Pulcini C: EDUVAC Study Group. Vaccine Education of Medical Students: A Nationwide Cross-sectional Survey. *Am J Prev Med*. 2017 Sep; 53 (3): e97–e104. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.01.014. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28237636.
- Zarobkiewicz MK, Zimecka A, Zuzak T, Cieślak D, Roliński J, Grywalska E. Vaccination among Polish university students. Knowledge, beliefs and anti-vaccination attitudes. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Nov 2; 13(11): 2654–2658. DOI: 10.1080/21645515.2017.1365994. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28933660; PMCID: PMC5703375.
- Riaz S., Arif M., Daud S. Immunization in Medical Students: Knowledge and Practice. *Pak. J. Med. Health Sci*. 2017; 11: 1501–1504. <https://www.researchgate.net/publication/322930480>
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Stanięcka K, Błaszczak M, Radek M. Medical Students and SARS-CoV-2 Vaccination: Attitude and Behaviors. *Vaccines (Basel)*. 2021 Feb 5; 9 (2): 128. DOI: 10.3390/vaccines9020128. PMID: 33562872. PMCID: PMC7915119.
- Hoffman BL, Felter EM, Chu KH, Shensa A, Hermann C, Wolynn T, et al. It's not all about autism: The emerging landscape of anti-vaccination sentiment on Facebook. *Vaccine*. 2019 Apr 10; 37 (16): 2216–2223. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.03.003. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30905530.
- Puri N, Coomes EA, Haghighyan H, Gunaratne K. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Nov 1; 16 (11): 2586–2593. DOI: 10.1080/21645515.2020.1780846. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32693678; PMCID: PMC7733887.
- Samquist C, Sawyer M, Calvin K, Mason W, Blumberg D, Luther J, Maldonado Y. Communicating about vaccines and vaccine safety: what are medical residents learning and what do they want to learn? *J Public Health Manag Pract*. 2013 Jan-Feb; 19 (1): 40–6. DOI: 10.1097/PHH.0b013e3182495776. PMID: 23169402.
- Jain L, Vij J, Satapathy P, Chakrapani V, Patro B, Kar SS, et al. Factors Influencing COVID-19 Vaccination Intentions Among College Students: A Cross-Sectional Study in India. *Front Public Health*. 2021 Dec 15; 9: 735902. DOI: 10.3389/fpubh.2021.735902. PMID: 34976911; PMCID: PMC8714761.
- Patelaraou E, Galanis P, Mechili EA, Argyriadi A, Argyriadi A, Asimakopoulou E, et al. Factors influencing nursing students' intention to accept COVID-19 vaccination: A pooled analysis of seven European countries. *Nurse Educ Today*. 2021 Sep; 104: 105010. DOI: 10.1016/j.nedt.2021.105010. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34126322; PMCID: PMC8189729.
- Manning ML, Gerolamo AM, Marino MA, Hanson-Zalot ME, Pogorzelska-Maziarz M. COVID-19 vaccination readiness among nurse faculty and student nurses. *Nurs Outlook*. 2021 Jul-Aug; 69 (4): 565–573. DOI: 10.1016/j.outlook.2021.01.019. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33610324; PMCID: PMC7862894.

14. Saied SM, Saied EM, Kabbash IA, Abdo SAE. Vaccine hesitancy: Beliefs and barriers associated with COVID-19 vaccination among Egyptian medical students. *J Med Virol*. 2021 Jul; 93 (7): 4280–4291. DOI: 10.1002/jmv.26910. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33644891; PMCID: PMC8013865.
15. Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. *J Public Health (Oxf)*. 2021 Sep 22; 43 (3): 445–449. DOI: 10.1093/pubmed/daa230. PMID: 33367857; PMCID: PMC7799040.
16. Kecojovic A, Basch CH, Sullivan M, Chen YT, Davi NK. COVID-19 Vaccination and Intention to Vaccinate Among a Sample of College Students in New Jersey. *J Community Health*. 2021 Dec; 46 (6): 1059–1068. DOI: 10.1007/s10900-021-00992-3. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33905034; PMCID: PMC8077859.
17. Landowska K, Waller J, Bedford H, Rockliffe L, Forster AS. Influences on university students' intention to receive recommended vaccines: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2017 Jul 21; 7 (7): e016544. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016544. PMID: 28733302; PMCID: PMC5642662.
18. Qiao S, Friedman DB, Tam CC, Zeng C, Li X. Vaccine acceptance among college students in South Carolina: Do information sources and trust in information

make a difference? *medRxiv [Preprint]*. 2020 Dec 4;2020.12.02.20242982. DOI: 10.1101/2020.12.02.20242982. PMID: 33300004. PMCID: PMC7724671.

19. Dubé E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Jan; 14 (1): 99–117. DOI: 10.1586/14760584.2015.964212. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25373435.
20. Boudier F, Way D, Löfstedt R, Evensen D. Transparency in Europe: A Quantitative Study. *Risk Anal*. 2015 Jul; 35 (7): 1210–29. DOI: 10.1111/risa.12386. Epub 2015 May 1. PMID: 25931009.
21. Qiao S, Tam CC, Li X. Risk Exposures, Risk Perceptions, Negative Attitudes Toward General Vaccination, and COVID-19 Vaccine Acceptance Among College Students in South Carolina. *Am J Health Promot*. 2022 Jan; 36(1): 175–179. DOI: 10.1177/08901171211028407. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34164998.

Статья поступила / Received 18.02.22

Получена после рецензирования / Revised 25.02.22

Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии ПФ¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Ильенко Лидия Ивановна, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной педиатрии № 2 ПФ¹. E-mail: ilenko_li@rsmu.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Давыдов Денис Вадимович, студент¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Сулейманов Максим Нариманович, студент¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Исаев Дамир Фаризович, студент¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Поляк Екатерина Андреевна, студент¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Филатова Марина Николаевна, д.соц.н., доцент, зав. кафедрой философии и социально-политических технологий². E-mail: osonik@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2265-051X

Орлова София Юрьевна, соискатель кафедры философии и социально-политических технологий²

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

²ФГАУ ВО «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина», Москва

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

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Il'enko Lidia I., DM. Sci. (habil.), professor, professor at Department of Hospital Pediatrics № 2 of the Faculty of Pediatrics¹. E-mail: ilenko_li@rsmu.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Davydov Denis V., student¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Suleimanov Maxim N., student¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Isaev Damir F., student¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Polyak Ekaterina A., student¹. E-mail: yumiko915325@icloud.com

Filatova Marina N., DSoc Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Philosophy and Socio-Political Technologies². E-mail: osonik@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2265-051X

Orlova Sofya Yu., competitor of of Dept of Philosophy and Socio-Political Technologies². E-mail: osonik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1621-5092

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

²Russian State University of Oil and Gas n.a. I.M. Gubkin, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Орлова Н.В., Ильенко Л.И., Давыдов Д.В., Сулейманов М.Н., Исаев Д.Ф., Поляк Е.А., Филатова М.Н., Орлова С.Ю. Отношение студентов медицинских учебных учреждений к вакцинации против COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2022; (3): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-29-33>.

For citation: Orlova N.V., Il'enko L. I., Davydov D. V., Suleimanov M.N., Isaev D.F., Polyak E.A., Filatova M.N., Orlova S. Yu. Attitude of medical students to vaccination against COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; (3): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-29-33>.



2022

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 10–11 февраля, Пермь (ПФО), 82-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 17–18 февраль, Орел (ЦФО), 83-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 3–4 марта, Краснодар (ЮФО), 84-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 17–18 марта, Тюмень (УФО), 85-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 31–1 марта, Казань (ПФО), V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, Благовещенск (ДВФО), 86-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14–15 апреля, Новосибирск (СФО), VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, Ставрополь (СКФО), VI Съезд терапевтов СКФО



- 26–27 мая, Санкт-Петербург (СЗФО), V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, Екатеринбург (УФО), VIII Съезд терапевтов УФО
- 23–24 июня, Владивосток (ДВФО), VIII Съезд терапевтов ДВФО
- 8–9 сентября, Сочи (ЮФО), 87-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, Москва (ЦФО), WCIIM-2022/XVII Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, Уфа (ПФО), 88-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, Вологда (СЗФО), 89-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, Кемерово (СФО), 90-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, Ульяновск (ПФО), 91-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте rnmot.ru

Еще раз об омеге: влияние омега-3 ПНЖК на состав материнского молока и здоровье детей

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Н. В. Балашова¹, Е. В. Прокопенко²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «ИНВИТРО», Москва

РЕЗЮМЕ

Известно, что в первый год жизни происходит наиболее интенсивный рост, созревание пищеварительного тракта и микробиоты кишечника, развитие иммунной и нервной систем ребенка. Накоплено много данных о том, что оптимальный состав материнского молока регулирует метаболизм ребенка и способствует профилактике заболеваний различного генеза. Одними из ключевых компонентов грудного молока, оказывающими положительное влияние на рост и развитие ребенка, являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Учитывая широкую распространенность дефицита омега-3 ПНЖК в популяции, наиболее целесообразным является применение омега-3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) в составе ВМК до наступления беременности, на протяжении всего срока гестации и кормления грудью ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: омега-3 ПНЖК, ДГК, ЭПК, беременность, грудное молоко, лактация, питание, мать, ребенок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Once again about omega: impact of omega-3 PUFAs on composition of mother's milk and health of children

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, N. V. Balashova¹, E. V. Prokopenko²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Invitro Co., Moscow, Russia

SUMMARY

It is known that in the first year of life, the most intensive growth, maturation of the digestive tract and intestinal microbiota, the development of the child's immune and nervous systems occur. A lot of evidence has been accumulated that the optimal composition of mother's milk regulates the metabolism of the child and contributes to the prevention of diseases of various origins. One of the key components of breast milk that have a positive effect on the growth and development of the child are polyunsaturated fatty acids (PUFAs). Considering the prevalence of omega-3 PUFA deficiency in the population, the most appropriate is the use of omega-3 PUFAs (EPA + DHA) as part of IUD before pregnancy, throughout the entire period of gestation and breastfeeding.

KEY WORDS: omega-3 PUFA, DHA, EPA, pregnancy, breast milk, lactation, nutrition, mother, child.

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

The publication was made with the support of the Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Известно, что оптимальным питанием ребенка первого года жизни является материнское молоко, преимущества которого в настоящее время не вызывают сомнений. Грудное молоко предоставляет окно возможностей по созданию условий для лучшего развития детей, так как в первый год жизни происходят наиболее интенсивный рост, созревание пищеварительного тракта и микробиоты кишечника, развитие иммунной и нервной систем ребенка. Ингредиенты материнского молока способствуют регуляции нормальных процессов метаболизма и профилактике заболеваний различного генеза. Одними из ключевых компонентов грудного молока, оказывающими положительное влияние на рост и развитие ребенка, являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Жирные кислоты класса омега-3 (докозагексаеновая [ДГК] и эй-

козапентаеновая [ЭПК]) и омега-6 (арахидоновая [АК]) являются двумя наиболее биологически значимыми группами ПНЖК [1].

Омега-3 ПНЖК получили признание в диетотерапии. Однако недостаточное потребление омега-3 ПНЖК с пищей характерно как для России, так и стран, где преобладает западный тип питания. Типичная западная диета обеспечивает поступление в организм омега-6 и омега-3 ПНЖК в соотношении от 8:1 до 25:1, в то время оптимальным считается отношение 4–5: 1. В популяционных исследованиях о состоянии питания населения Великобритании [2] было показано, что, несмотря на активную пропаганду здорового питания, включая рекомендации по более широкому использованию продуктов с высоким содержанием ПНЖК, потребление этих

нутриентов за последние 10 лет хоть и возросло, но все равно не достигло рекомендуемых величин. Схожая ситуация наблюдается даже в странах с традиционно высоким потреблением рыбы и морепродуктов. Оценка фактического питания здоровых молодых мужчин и женщин в Норвегии показала, что уровень потребления насыщенных жиров у них находится на верхней границе рекомендуемой нормы потребления, а ПНЖК – на нижней. При этом уровень ДГК в плазме напрямую зависел от потребления рыбьего жира [3]. Теоретически, ЭПК и ДГК способны синтезироваться в организме женщины из предшественника – омега-3 α -линоленовой кислоты. Однако скорость превращения α -линоленовой кислоты в ЭПК и ДГК оценивается у человека в 10–20 % и 1–9 % соответственно [4], что может быть недостаточным в условиях повышенной потребности в ПНЖК у беременных и кормящих женщин. Хорошим источником α -линоленовой кислоты являются орехи, употребление которых во время беременности и лактации ограничивают из-за высокой сенсibilизирующей способности. Вследствие этого в большинстве развитых стран мира рекомендуется дополнительный прием омега-3 ПНЖК в виде биологически активных добавок к пище: монокомпонентных препаратов и (или) различных комбинаций с витаминами, минералами и другими минорными веществами. Исследования показали, что у беременных и кормящих женщин, не соблюдающих какую-либо ограничительную диету, нет необходимости дополнительно принимать арахидоновую кислоту [5].

Экспериментальные исследования на животных показывают, что омега-3 ПНЖК в период беременности положительно влияют на метаболические процессы: сокращают риск макросомии за счет снижения уровня гиперлипидемии и восстановления антиоксидантного статуса и иммунной функции [6]. Эйкозаноиды, образующиеся из омега-3 ПНЖК, снижают интенсивность воспалительных процессов в организме, усиливают вазодилатацию, оказывают антиагрегационное действие, уменьшают митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов и тормозят интерлейкин-5 – зависимые иммунные реакции [7]. Наблюдаются снижение проявлений преэклампсии, плацентарной недостаточности, когнитивного развития потомства, а также способствует линейному росту до достижения 18-месячного возраста среди потомства первородящих женщин [8, 9].

Концентрация омега-6 и омега-3 жирных кислот в молоке при срочных и преждевременных родах в значительной степени варьирует: средние концентрации ДГК могут отличаться в 10 раз, а АК – в три раза, на уровне индивидов различия могут быть еще более выраженными [10]. Содержание эссенциальной омега-6 линолевой кислоты составляет 0,4–0,5 г на 100 мл или 12–18 % от суммы всех жирных кислот. Содержание арахидоновой кислоты в грудном молоке относительно стабильно в различных регионах мира и не имеет тесной связи с питанием матери. Напротив, содержание ДГК варьирует в достаточно широком диапазоне (от 0,1 до 1,0 %) и сильно коррелирует с содержанием

этой кислоты в рационе кормящей женщины [11, 12]. Эта вариабельность концентраций омега-6 и омега-3 ПНЖК, особенно линолевой и ДГК, в значительной степени объясняется различным содержанием жиров и масел в рационе питания матери.

В молоке преждевременно родивших женщин наблюдается более высокое содержание жирных кислот со средней и промежуточной длиной цепи (C10:0, C12:0, C14:0) по сравнению с теми, у кого роды произошли в срок. Недоношенные дети рождаются с низким содержанием ПНЖК в мозге и печени, что может привести к проблемам со зрительной координацией, неправильной работе сетчатки глаза и неврологическим проблемам, среди которых сложности в обучении и проблемы с социальным общением и поведением. У недоношенных детей, появившихся на свет до 32-й недели беременности, обнаруживается значительно меньшая концентрация ДГК в мозге, чем у вовремя родившихся новорожденных. Доношенные дети рождаются с запасом ДГК в жировых отложениях, приблизительно равным 1,05 мг.

После рождения основным источником пищевых веществ для ребенка является материнское молоко, поэтому обеспеченность младенца ПНЖК зависит от характера питания матери. Существует корреляция между содержанием ДГК в рационе питания матери и составом грудного молока. Исследование уровней ДГК в молоке в течение перинатального периода свидетельствует об увеличении уровней ДГК между 3-м и 14-м днями лактации (ДГК возрастает от 0,15 до 0,29 масс%) и уменьшении уровня ДГК к концу перинатального периода (0,19 масс% к 29-му дню) [13]. В течение первых 6 месяцев жизни вскармливаемые грудным молоком дети продолжают потреблять большие количества ДГК, которые откладываются в тканях мозга [14].

Уровни ДГК в грудном молоке заметно выше в тех странах, где рыба является основным источником белка в пище. Был отмечен дозозависимый эффект: высокое содержание ДГК в диете матери ассоциировалось с более высокой концентрацией ДГК в грудном молоке. При оптимальном пищевом рационе лактирующей женщины уровень ДГК в грудном молоке достаточно высок. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что включение двух порций лосося в рацион питания беременных женщин с 20-й недели до родов способствовало повышению концентрации ЭПК и ДГК в грудном молоке на 80 и 90 % соответственно на 5-й день после родов [15]. Более высокое содержание омега-3 ПНЖК в молоке было обнаружено также при изучении состава молока матерей танзанийского племени, потреблявших только рыбу из местного озера [16].

Формирование мозга и развитие когнитивных функций ребенка

Липиды грудного молока обеспечивают 50 % энергии, необходимой для ребенка. С ними в организм поступают жирорастворимые витамины и эссенциальные жирные кислоты, включая омега-6 и омега-3 ПНЖК. Не оказывая значительного влияния на росто-весовые показатели,

ПНЖК играют ключевую роль в формировании и развитии мозга плода и ребенка [17]. Развитие головного мозга у плода, новорожденного и ребенка раннего возраста – длительный, многоступенчатый и динамичный процесс, продолжающийся до подросткового периода [18, 19]. В последнем триместре беременности происходит активное накопление омега-6 и омега-3 ПНЖК в депо в печени и жировой ткани плода. Этот запас используется в период быстрого роста и развития мозга в раннем постнатальном периоде, особенно интенсивно в первые три месяца.

ПНЖК участвуют в синтезе и обмене нейромедиаторов, влияют на созревание префронтальной коры головного мозга, ответственной за мыслительные функции, проявления личности, принятие решений и регулирование социального поведения. Омега-3 ПНЖК включаются в состав мембран нейронов, обеспечивают передачу импульсов между нейронами, улучшают функционирование рецепторов [20]. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в нейрогенезе, нейротрансмиссии, защите от окислительного стресса и нейропротекции. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили, что омега-3 ПНЖК влияют на содержание нейротрофического фактора (BDNF), стимулирующего и поддерживающего развитие нейронов [21]. О важности омега-3 ПНЖК можно судить по быстрому росту мозга в младенческом возрасте: у доношенных детей его масса к 3 годам жизни увеличивается втрое [22]. Рост головного мозга сопровождается накоплением значительного количества АК и ДГК. Известно, что в составе серого вещества головного мозга человека соотношение основных липидов приблизительно следующее: по 25 % составляют ДГК и стеариновая кислота, 14 % – АК и 12 % – олеиновая кислота, оставшиеся 24 % приходятся на остальные кислоты (лауриновая, миристиновая и др.).

В фоторецепторах сетчатки содержание ДГК превышает 59 % от общего количества жирных кислот, так как высокая фоточувствительность должна сочетаться с высокой текучестью мембран. Дети, рожденные от матерей, получавших омега-3 ПНЖК во время беременности и лактации, характеризуются более высокой остротой зрения [23, 24].

Данные эпидемиологических и клинических рандомизированных исследований показывают, что употребление биодобавок с ДГК матерями во время беременности (лактации) и детьми в раннем возрасте играет важную роль в развитии нервной системы ребенка [25]. Оптимальное поступление омега-3 ПНЖК к плоду в утробе матери через пуповину, а потом через грудное вскармливание оказывает значительное положительное влияние на психическое и моторное развитие вплоть до школьного возраста [26].

Дети, получившие достаточное количество омега-3 ПНЖК из молока матери в первые 4 месяца жизни, более развиты интеллектуально в возрасте 10 месяцев. Ряд исследований показали четкие, статистически значимые корреляции между повышением уровней ДГК в плазме

крови и улучшением результатов в тестах на внимание, познавательные способности и зрение у здоровых 7–12 лет [27]. Еще одно британское исследование показало, что у детей, вскормленных грудным молоком, в возрасте 8 лет гораздо лучше визуальное восприятие, а в возрасте 15 лет у них выше способности к математике, лучше коммуникативные навыки и понимание языков по сравнению с детьми, которые находились на искусственном вскармливании. А. Lucas показал, что дети, вскормленные материнским молоком, имели показатель интеллектуального развития на 8,3 балла выше, чем те, кто младенцами получал детские молочные смеси, не обогащенные ПНЖК [28].

Исследования показывают связь между недостаточным приемом омега-3 ПНЖК и риском развития психоневрологических заболеваний, в том числе связанных с нарушениями в дофаминергической системе [29]. Недостаток жирных кислот омега-3 ПНЖК в рационе питания беременной и кормящей женщины может ассоциироваться с дислексией, СДВГ и аутизмом у детей [30].

Кроме того, было показано, что прием омега-3 ПНЖК кормящей женщиной оказывает положительное влияние не только на мозг ребенка, но и на психологическое состояние матери. В метаанализе трех исследований было обнаружено, что прием омега-3 ПНЖК оказывает антидепрессивный эффект при послеродовой депрессии [31].

Иммунитет

Метаболиты омега-6 и омега-3 ПНЖК (простагландины, лейкотриены, протектины, резольвины и марезины) играют важную роль в регуляции воспалительного ответа и иммунных реакций [32, 33]. Новорожденные способны синтезировать небольшие количества арахидоновой и докозагексаеновой кислот из линолевой и альфа-линоленовой жирных кислот [34]. Однако скорость и объем синтеза недостаточны для обеспечения оптимального уровня этих кислот в организме даже при наличии достаточного количества предшественников в питании. Существуют убедительные доказательства того, что ДГК и АК принимают важное участие в развитии иммунной системы ребенка. Включение длинноцепочечных жирных кислот в рацион питания младенцев оказывало положительное влияние на количество и функцию иммунных клеток [35], а также снижало риск острых респираторных заболеваний и диареи на первом году жизни [36].

Аллергия

Многочисленные исследования позволяют предположить, что увеличение количества омега-3 ПНЖК в рационе питания женщины в период беременности может снизить риск развития аллергических состояний и бронхиальной астмы у потомства. Более того, высокий уровень потребления ДГК при беременности и лактации позволяет сохранить повышенный уровень этой жирной кислоты в грудном молоке, что сопровождается снижением частоты IgE-ассоциированной аллергии

и снижает тяжесть аллергических проявлений [37–39]. Шведские исследователи сообщают о более редкой пищевой аллергии и снижении общей заболеваемости IgE опосредованных заболеваний в первые 2 года жизни при употреблении омега-3 ПНЖК во время кормления грудью [39, 40]. В проспективном исследовании в Германии оценивались 2641 женщина и ребенок [41]: потребление большого количества ПНЖК значительно снижало риск возникновения детской экземы в возрасте до 2 лет (ОР = 0,75; 95 % ДИ: 0,57–0,98). Точно так же большее потребление омега-3 ПНЖК было связано с меньшей частотой аллергической сенсибилизации у детей в Италии [42], экземы у детей в Нидерландах [43] и Мексике [44].

Заключение

Известно, что плод (а затем и ребенок на грудном вскармливании) в значительной степени зависит от матери как единственного источника питания для удовлетворения своих ежедневных потребностей в ПНЖК. При неоптимальном питании, характерном для большинства жителей развитых стран, беременность и лактация вызывают истощение материнских запасов ПНЖК. Дополнительный прием омега-3 ПНЖК женщиной на этапе беременности и кормления грудью оказывает положительное влияние на здоровье ребенка: дети обладают более высоким иммунитетом, менее склонны к аллергическим реакциям, обладают большим когнитивным потенциалом и т. д. Европейское агентство по безопасности продуктов питания рекомендует кормящим женщинам дополнительный прием ПНЖК, включая 100–200 мг ДГК для правильного развития мозга и органов зрения ребенка [45]. Согласно утвержденным в 2021 году «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ» физиологическая потребность в омега-3 ПНЖК у взрослых составляет 1–2 % с соотношением ЭПК и ДГК, равным 1:2. В период лактации потребность в ДГК возрастает, определяя уровень дополнительного поступления – 200 мг в сутки [46].

Необходимо учитывать, что омега-3 ПНЖК могут оказывать влияние на обмен витаминов, минералов и других активных соединений в организме. Известно, что между витаминами группы В и омега-3 ПНЖК существует определенный фармакодинамический синергизм: дефицит активных фолатов негативно влияет на метаболизм ПНЖК, а недостаточность омега-3 ПНЖК приводит к нарушениям метаболизма фолатов [47]. Омега-3 ПНЖК улучшают усвоение кальция и магния клетками, обеспечивая транспорт этих минералов через клеточную стенку. Это особенно важно во время беременности и кормления грудью, когда потребность в данных макроэлементах значительно возрастает, а их дефицит может оказать негативное влияние на рост и развитие ребенка.

Учитывая широкую распространенность дефицита омега-3 ПНЖК в популяции, наиболее целесообразным является применение омега-3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) в составе ВМК до наступления беременности, на протяжении всего срока гестации и кормления грудью ребенка.

Список литературы / References

- Burdge G. Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism. 1st Edition – May 4, 244 p., 2018.
- Pot G.K., Prynn C. J., Roberts C., Olson A., Nicholson S.K., Whitton C., Teucher B., Bates B., Henderson H., Pigott S., Swan G., Stephen A.M. National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intake from the first year of the rolling programme and comparison with previous surveys. *Br J Nutr*. 2012 Feb; 107 (3): 405–15. DOI: 10.1017/S0007114511002911.
- Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H. Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Feb; 27 (1): 69–75. DOI: 10.1111/jhn.12105.
- Burdge G.C., Wootton S.A. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr*. 2002 Oct; 88 (4): 411–20. DOI: 10.1079/BJN2002689.
- Koletzko B., Cetin I., Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2007 Nov; 98 (5): 873–7. DOI: 10.1017/S0007114507764747.
- O'Reilly J.R., Reynolds R.M. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jan; 78 (1): 9–16. DOI: 10.1111/cen.12055.
- Godhamgaonkar A. A., Wadhvani N. S., Joshi S. R. Exploring the role of LC-PUFA metabolism in pregnancy complications. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020 Dec; 163: 102203. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102203.
- Cetin I., Berti C., Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb; 16 (1): 80–95. DOI: 10.1093/humupd/dmp025.
- Stein A. D., Wang M., Martorell R., Neufeld L. M., Flores-Ayala R., Rivera J. A., Ramakrishnan U. Growth to age 18 months following prenatal supplementation with docosahexaenoic acid differs by maternal gravidity in Mexico. *J Nutr*. 2011 Feb; 141 (2): 316–20. DOI: 10.3945/jn.110.128215. Epub 2010 Dec 22. Erratum in: *J Nutr*. 2011 Sep; 141 (9): 1762.
- Lauritzen L., Jørgensen M. H., Hansen H. S., Michaelsen K. F. Fluctuations in human milk long-chain PUFA levels in relation to dietary fish intake. *Lipids*. 2002 Mar; 37 (3): 237–44. DOI: 10.1007/s11745-002-0886-2.
- Strørup E. M., Lauritzen L., Faerk J., Hay Deceased C. E., Michaelsen K. F. The stereospecific triacylglycerol structures and Fatty Acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Mar; 42 (3): 293–9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000214155.51036.4f.
- Конь И. Я., Гмошинская М. В., Шилина Н. М. Особенности состава женского молока. В кн.: Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей. Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня, Б. С. Коня. Ya., Gmoshinskaya M. V., Shilina N. M. Features of the composition of human milk. In: *Nutrition for a healthy and sick child. A guide for doctors*. Ed. V. A. Tutel'yan, I. Ya. Kon'.
- Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., Molnár S., Marosvölgyi T., Decsi T. Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. *Ann Nutr Metab*. 2004; 48 (3): 202–9. DOI: 10.1159/000079821.
- Rump P., Mensink R. P., Kester A. D., Hornstra G. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr; 73 (4): 797–806. DOI: 10.1093/ajcn/73.4.797.
- Urwin H. J., Miles E. A., Noakes P. S., Kremmyda L. S., Vlachava M., Diaper N. D., Pérez-Cano F. J., Godfrey K. M., Calder P. C., Yaqoob P. Salmon consumption during pregnancy alters fatty acid composition and secretory IgA concentration in human breast milk. *J Nutr*. 2012 Aug; 142 (8): 1603–10. DOI: 10.3945/jn.112.160804.
- Kuipers R. S., Fokkema M. R., Smiit E. N., van der Meulen J., Boersma E. R., Muskiet F. A. High contents of both docosahexaenoic and arachidonic acids in milk of women consuming fish from lake Tanganyika (Tanzania): targets for infant formulae close to our ancient diet? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Apr; 72 (4): 279–88. DOI: 10.1016/j.plefa.2004.12.001.
- Stratakis M., Gielen M., Margetaki K., Godschalk R. W., van der Wurff I., Rouschop S., Ibrahim A., Antoniou E., Chatzi L., de Groot R. H. M., Zeegers M. P. Polyunsaturated fatty acid levels at birth and child-to-adult growth: Results from the MEFAB cohort. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017 Nov; 126: 72–78. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.09.004.
- Eidelman A., Zedek S. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development. In: *Infant Nutrition 2000*. E. Lebenthal (ed.). Hebrew University Med. Center. 2002. P. 21–30.
- Koletzko B., Sauerwald U., Keicher U., Saule H., Wawatschek S., Böhles H., Bervoets K., Fleith M., Crozier-Willi G. Fatty acid profiles, antioxidant status, and growth of preterm infants fed diets without or with long-chain polyunsaturated fatty acids. A randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2003 Oct; 42 (5): 243–53. DOI: 10.1007/s00394-003-0418-2.
- Sambra V., Echeverria F., Valenzuela A., Chouinard-Watkins R., Valenzuela R. Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. *Nutrients*. 2021 Mar 18; 13 (3): 986. DOI: 10.3390/nu13030986.
- Yu J. Z., Wang J., Sheridan S. D., Perlis R. H., Rasenick M. M. N-3 polyunsaturated fatty acids promote astrocyte differentiation and neurotrophin production independent of cAMP in patient-derived neural stem cells. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep; 26 (9): 4605–4615. DOI: 10.1038/s41380-020-0786-5.

22. Cockburn F. Neonatal brain and dietary lipids. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Jan; 70 (1): F1–2. DOI: 10.1136/fn.70.1.f1.
23. Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids.* 2007 Mar; 42 (2): 117–22. DOI: 10.1007/s11745-006-3007-3.
24. Jørgensen M.H., Hernell O., Hughes E., Michaelsen K.F. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Mar; 32 (3): 293–6. DOI: 10.1097/00005176-200103000-00011.
25. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Nov; 47 Suppl 2: S41–4. DOI: 10.1097/01.mpg.0000338811.52062.b2.
26. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr.* 2005 Aug; 82 (2): 281–95. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.281.
27. Rosales F.J., Reznick J.S., Zeisel S.H. Understanding the role of nutrition in the brain and behavioral development of toddlers and preschool children: identifying and addressing methodological barriers. *Nutr Neurosci.* 2009 Oct; 12 (5): 190–202. DOI: 10.1179/147683009X423454.
28. Lucas A., Morley R., Cole T.J., Lister G., Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 1992 Feb 1; 339 (8788): 261–4. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91329-7.
29. Vobecky J., Iglesias J. Essential fatty acids requirements: Implication for neural development. In: *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures.* V. Preedy, G. Grimble (eds.). Greenwich Medical Media Ltd. 2001. P. 133–138.
30. Martins B.P., Bandarra N.M., Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60 (9): 1431–1446. DOI: 10.1080/10408398.2019.1573800.
31. Mocking R.J.T., Steijn K., Roos C., Assies J., Bergink V., Ruhé H.G., Schene A.H. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Perinatal Depression: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2020 Sep 1; 81 (5): 19r13106. DOI: 10.4088/JCP.19r13106.
32. Michalak Arkadiusz, Mosińska Paula, Fichna Jakub. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology.* 7, 2016. DOI: 10.3389/fphar.2016.00459. www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00459
33. Miles E.A., Childs C.E., Calder P.C. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jan 16; 13 (1): 247. DOI: 10.3390/nu13010247.
34. Heird W.C. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr Clin North Am.* 2001 Feb; 48 (1): 173–88. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70292-3.
35. Field C., Van Aerde J., Robinson L., & Thomas Clandinin M. (2008). Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *British Journal of Nutrition.* 99 (1), 91–99. DOI: 10.1017/S0007114507791845.
36. Lapillonne A., Pastor N., Zhuang W., Scalabrini D.M. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life. *BMC Pediatr.* 2014 Jul 2; 14: 168. DOI: 10.1186/1471-2431-14-168.
37. Kohlboeck G., Glaser C., Tiesler C., Demmelmaier H., Standl M., Romanos M., Koletzko B., Lehmann I., Heinrich J.; USAplus Study Group. Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: results from the USAplus Study. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec; 94 (6): 1592–9. DOI: 10.3945/ajcn.111.015800.
38. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017 Oct 15; 45 (5): 1105–1115. DOI: 10.1042/BST20160474.
39. Lin J., Zhang Y., Zhu X., Wang D., Dai J. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids during pregnancy on asthma or wheeze of children: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 May; 33 (10): 1792–1801. DOI: 10.1080/14767058.2018.1529161.
40. Furuhielm C., Warstedt K., Fagerås M., Fälth-Magnusson K., Larsson J., Fredriksson M., Duchén K. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Aug; 22 (5): 505–14. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01096.x.
41. Sausenthaler S., Koletzko S., Schaaf B., Lehmann I., Borte M., Herbarth O., von Berg A., Wichmann H.E., Heinrich J.; LISA Study Group. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb; 85 (2): 530–7. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.530.
42. Calvani M., Alessandri C., Sopo S.M., Panetta V., Pingitore G., Tripodi S., Zappala D., Zicari A.M.; Lazio Association of Pediatric Allergy (APAL) Study Group. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Mar; 17 (2): 94–102. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00367.x.
43. Willers S.M., Devereux G., Craig L.C., McNeill G., Wijga A.H., Abou El-Magd W., Turner S.W., Helms P.J., Seaton A. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* 2007 Sep; 62 (9): 773–9. DOI: 10.1136/thx.2006.074187.
44. Romieu I., Torrent M., Garcia-Esteban R., Ferrer C., Ribas-Fitó N., Antó J.M.w, Sunyer J. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2007 Apr; 37 (4): 518–25. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02685.x.
45. Fat, fatty acids, total fat, saturated fatty acids (SFA), monounsaturated fatty acids (MUFA), polyunsaturated fatty acids (PUFA), n-3 PUFA, n-6 PUFA, cholesterol, trans-fatty acids (TFA), conjugated linoleic acid (CLA), dietary requirements, blood lipids, EFSA Journal 2010; 8 (3): 1461.
46. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
Methodical recommendations MR 2.3.1.0253–21 'Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation', approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. (In Russ.) www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?elementid=18979
47. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Limanova O.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates: perspectives of complex use for nutritional support of pregnancy and prevention of developmental defects (literary review). *Ginekologiya.* 2013; 15 (2): 71–7. (in Russian)

Статья поступила / Received 02.03.22
Получена после рецензирования / Revised 15.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: orlova-sv@rudn.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

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Прокопенко Елена Валерьевна, эндокринолог, диетолог, методист лечебного отдела². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
²ООО «ИНВИТРО», Москва

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

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dept². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
²Invitro Co., Moscow, Russia

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

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Прокопенко Е.В. Еще раз об омега-3: влияние омега-3 ПНЖК на состав материнского молока и здоровье детей. *Медицинский алфавит.* 2022; (3): 34–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-34-38>.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Prokopenko E.V. Once again about omega-3: impact of omega-3 PUFAs on composition of mother's milk and health of children. *Medical alphabet.* 2022; (3): 34–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-34-38>.



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 ГИПОВИТАМИНОЗОВ¹

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

Для женщин с сопутствующими заболеваниями,
С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПОВИТАМИНОЗОВ¹

ИМТ ≥ 30 кг/м² / ОАГА / гемоглобин менее 120 г/л
Возраст старше 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
беременности⁹, 10;



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



поддерживает развитие
головного мозга, зрения
и иммунитета ребенка.

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), и течение всего периода беременности и грудного вскармливания. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз 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 или глюкозо-галактозная мальабсорбция, аллергическая реакция 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 см. в инструкции по применению. Баранов И.И. Индивидуальный подход к микроэlementной поддержке беременности // Акушерство и гинекология. 2020; № 6 (приложение): 14-16.

¹ «Элевит» 1 Планирование и Первый Триместр биологически активная добавка к пище, № RU.77.99.88.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017. Далее – «Элевит» 1х.

² WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016.

³ «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» 2х.

⁴ «Элевит» 3 Кормление биологически активная добавка к пище, № RU.77.99.11.003.E.001548.03.17 от 31.03.2017. Далее – «Элевит» 3х.

⁵ Согласно инструкции «Элевит» Пронаталь может применяться на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

⁶ Согласно инструкции «Элевит» Пронаталь может применяться на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

⁷ Creisel A.E. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities: for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2(6): 437-49.

⁸ Мозговая Е.В., Прокопенко В.М. и соавт. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса «Элевит» Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности // РМЖ. 2011; 19(1): 34-39.

⁹ По данным ежеквартального 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 (ЛПТ и БАД).

¹¹ L.R.MKT.CC.12.2020.3549

«ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ» – ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

«ЭЛЕВИТ® 1х», «ЭЛЕВИТ® 2х», «ЭЛЕВИТ® 3 КОРМЛЕНИЕ» – 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



Перспективы использования раман-флюоресцентных медицинских технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с целью повышения качества оказания медицинской помощи: краткий обзор и результаты собственных исследований

А. Б. Тимурзиева¹, И. С. Садилов²

¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва

²АО «Клиника К+31 на Лобачевского», Москва

РЕЗЮМЕ

Качество оказания медицинской помощи зависит от многих параметров, в том числе от эффективного использования высокотехнологичных медицинских вмешательств с целью ранней идентификации заболеваний. На сегодняшний день важно применение таких технологий, которые позволят провести неинвазивную высокоспецифичную, точную и высокочувствительную экспресс-диагностику в режиме реального времени. В данном случае интерес представляют раман-флюоресцентные медицинские технологии в диагностике патологии воспалительного и опухолевого генеза, включая заболевания головы и шеи. В данной статье представлен краткий обзор перспектив применения раман-флюоресцентной спектроскопии в совокупности с методами машинного обучения с целью ранней индикации заболеваний головы и шеи и приведены некоторые результаты собственных исследований. В основе использованной методики лежат феномены аутофлюоресценции тканей и рамановского рассеяния света. В статье представлены результаты применения раман-флюоресцентной спектроскопии для дифференциальной диагностики заболеваний уха и слюнных желез. В перспективе описанный метод при разработке специальных алгоритмов диагностики может быть использован в клинической медицине с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерно-флюоресцентная спектроскопия, раман-флюоресцентные медицинские технологии, раман-флюоресцентная спектроскопия, воспалительные и опухолевые заболевания, рамановское рассеяние света, флюоресценция, заболевания головы и шеи, мониторинг здоровья.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of Raman-fluorescent medical technologies as early detection of inflammatory and tumor head and neck diseases for improving quality of medical care: short review and original data

A. B. Timurzieva¹, I. S. Sadikov²

¹National Research Institute of Public Health n.a. N. A. Semashko, Moscow, Russia

²'K+31 Clinic on Lobachevsky', Moscow, Russia

SUMMARY

The quality of medical care depends on many parameters, including the effective use of high-tech medical interventions for the purpose of early identification of diseases. Today, it is important to use non-invasive, highly specific, accurate, highly sensitive, real-time express-methods of diagnostics. For such aim Raman fluorescent medical technologies can be used in detection of inflammatory and tumor diseases, including the head and neck pathology. This article provides a brief overview of the prospects of Raman fluorescence spectrometry in combination with machine learning methods for the early indication of head and neck diseases; also results of the study are presented. The technique is based on the phenomena of tissue autofluorescence and Raman light scattering. The article presents the results of the use of Raman fluorescence spectrometry for the differential diagnosis of ear diseases and salivary glands' pathology. In the future, the described method in case of special diagnostic algorithms' development can be used in clinical medicine for improving the quality of medical care.

KEY WORDS: laser fluorescence spectroscopy, Raman fluorescence medical technologies, Raman fluorescence spectrometry, inflammatory and tumor diseases, Raman scattering of light, fluorescence, head and neck diseases, health monitoring.

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

Введение

Повышение эффективности диагностики и лечения воспалительных и опухолевых заболеваний, включая заболевания головы и шеи, с использованием высокотехнологичных медицинских вмешательств с целью улучшения качества оказания медицинской помощи является одной из актуальнейших задач в системе практического здраво-

охранения. Разработка методов ранней дифференциальной, в том числе скрининговой диагностики, относится к важнейшим направлениям формирования общественного здоровья. С данной целью необходимо совершенствование развития системы здравоохранения с использованием инновационных технологий ранней диагностики и лечения воспалительных и опухолевых заболеваний.

Изучение проблемы возникновения рака различной локализации является одним из главных направлений в клинической практике [1–3]. Анализ данных Американского онкологического общества подтверждает факт ежегодного роста смертности от рака. В Соединенных Штатах Америки в 2022 году ожидается около 1 918 030 новых случаев и 609 360 смертей от рака. Согласно статистическим данным, с 1990 по 2017 год показатели заболеваемости раком ор-, гипофарингеальной области и губы повысились [4]. В соответствии с ежегодно публикуемыми данными ВОЗ, не менее распространенными в общей популяции являются воспалительные заболевания.

Помимо профилактических мер, направленных на предотвращение развития опухолевых и воспалительных заболеваний, на сегодняшний день необходима разработка методов ранней идентификации патологического процесса.

Одним из наиболее распространенных видов рака головы и шеи является плоскоклеточный рак, который поражает эпителий слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани и смежных анатомических областей. Помимо вредных привычек, таких как курение табака и злоупотребление алкоголем, важное значение в патогенезе заболевания имеет вирус папилломы человека (ВПЧ), в частности ВПЧ-16. Гистологическое исследование тканей часто демонстрирует переход патологических изменений тканей от клеточной атипии до различной степени развития плоскоклеточного рака головы и шеи еще до того, как клинически очевидные признаки его отсутствуют. Интерес представляют иммунобиологические аспекты развития данной патологии [5].

Изучению эпидемиологических особенностей воспалительных и опухолевых заболеваний уделяется пристальное внимание в современной медицине. В частности, согласно одному из исследований, проведенных в провинции Альберта (Канада), в 2015 году наиболее распространенным видом рака головы и шеи был плоскоклеточный рак полости рта и ротоглотки: 33,0 и 29,4% соответственно [6]. Данные цифры с каждым годом безнадёжно растут, хотя на сегодняшний день достигнут значительный прогресс в отношении борьбы с данной патологией [7].

Для своевременного определения наличия воспалительного или опухолевого процесса в области того или иного органа необходима ранняя диагностика. Диагноз – это искусство определения характера болезни, а постановка точного диагноза является одним из основных аспектов проведения рационального лечения. На сегодняшний день существует множество способов диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний, в том числе заболеваний головы и шеи. Методы иммуногистохимии и молекулярной биологии позволяют идентифицировать наиболее значимые маркеры заболевания. Степень поражения и распространенность воспалительного и опухолевого процесса позволяют оценить такие методы, как компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная то-

мография. Постановка правильного диагноза относится к ключевым аспектам оказания медицинской помощи соответствующего качества [8].

Современные методы диагностики должны обладать не только высокой чувствительностью, скоростью и специфичностью, но и точностью, неинвазивностью, возможностью применения *in vivo* и *in vitro* в режиме реального времени. В данном аспекте на сегодняшний день интерес представляют оптические методы диагностики в различных их модификациях [9].

Особого внимания заслуживает метод раман-флуоресцентной спектроскопии, описанный как в отечественной, так и в зарубежной литературе [10–14].

В связи с вышеизложенным, учитывая все преимущества метода раман-флуоресцентной спектроскопии, нами было проведено исследование.

Целью данного исследования явилось изучение возможности использования раман-флуоресцентной спектрометрии в диагностике заболеваний головы и шеи на примере индикации воспалительного и опухолевого процесса при заболеваниях уха и слюнных желез.

Материалы и методы

Проводилось изучение спектральных характеристик интактной ткани слизистой оболочки среднего уха ($n = 32$) и интактной ткани околоушной и поднижнечелюстной слюнных желез ($n = 22$) для сравнения с характеристиками ткани, вовлеченной в патологический процесс, где n – количество пациентов. Были проанализированы спектральные данные тканей при заболеваниях уха и слюнных желез: проведена оценка спектральных различий содержимого барабанной полости при хроническом гнойном среднем отите ($n = 20$; 400 спектров); формирующейся грануляционной ткани в среднем ухе при хроническом гнойном среднем отите ($n = 18$; 360 спектров); холестеатомы среднего уха ($n = 24$; 480 спектров); рубцовой ткани при адгезивном отите ($n = 13$; 260 спектров); тимпаносклероза ($n = 18$; 360 спектров); акустической невриномы ($n = 10$; 200 спектров); гломусной опухоли среднего уха ($n = 11$; 220 спектров); базально-клеточной карциномы наружного слухового прохода ($n = 6$; 120 спектров); плоскоклеточной карциномы околоушной слюнной железы ($n = 9$; 180 спектров); плеоморфной аденомы околоушной слюнной железы ($n = 8$; 160 спектров); ткани слюнной железы при хроническом сиалоадените ($n = 12$; 240 спектров). Для дифференциации тканей использовалось лазерное излучение длиной волны 532 нм, регистрировались и оценивались как флуоресцентный, так и рамановский сигналы. В качестве объекта сравнения была выбрана эталонная точка – интактная область слизистой оболочки среднего уха и ткань слюнной железы, прилежащие к ткани, вовлеченной в воспалительный или опухолевый процесс. Экспресс-идентификация патологического процесса проводилась путем измерения спектральных характеристик ткани в каждой исследуемой области: сравнение было выполнено в пределах одного вида

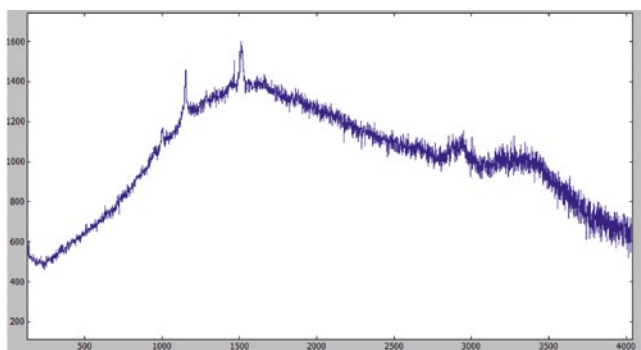


Рисунок 1. Спектральные характеристики intactной слизистой оболочки среднего уха. На оси абсцисс отмечены величины волновых чисел; на оси ординат – относительные единицы интенсивности сигнала. Отмечаются характерные рамановские пики на фоне сигнала флуоресценции.

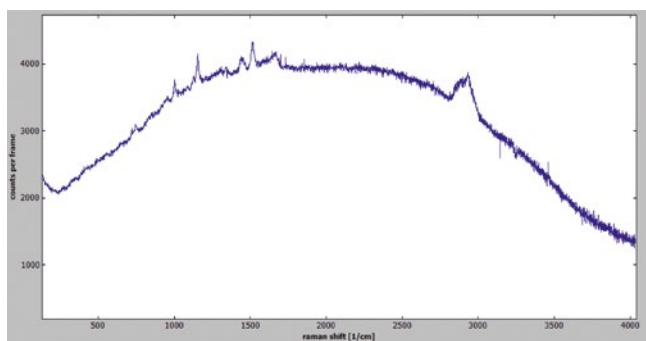


Рисунок 2. Спектральные характеристики акустической невриномы.

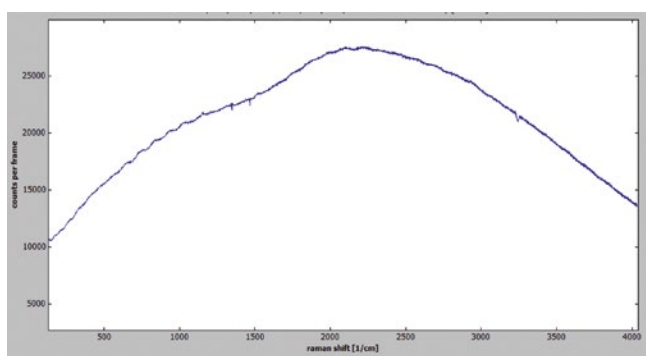


Рисунок 3. Спектральные характеристики холестеатомы среднего уха.

ткани. Клинический диагноз подтверждался методом гистологического исследования. Проводилась обработка спектральных характеристик тканей с использованием программного обеспечения.

Результаты и обсуждение

На рисунках ниже представлены спектры при некоторых заболеваниях уха и слюнных желез: флуоресцентная и рамановская составляющие.

Как видно на *рисунке 2*, наиболее выраженный пик флуоресценции отмечается на величине волнового числа 1510 см^{-1} ; сигнал флуоресценции менее выражен по сравнению с таковым при холестеатоме и тимпаносклерозе.

Как продемонстрировано на *рисунке 3*, по сравнению с intactной слизистой оболочкой среднего уха, при холестеатоме среднего уха отмечается более сглаженная кривая с выраженным сигналом флуоресценции.

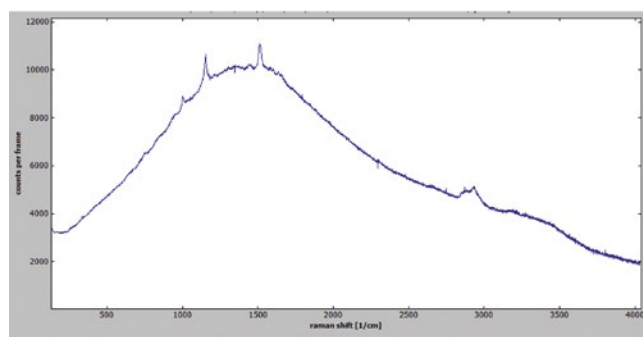


Рисунок 4. Спектральные характеристики патологического субстрата барабанной полости при хроническом гнойном среднем отите.

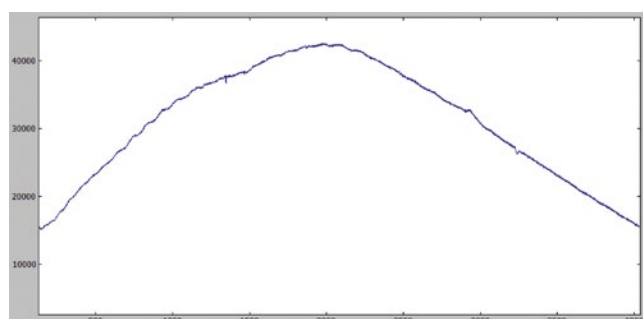


Рисунок 5. Спектральные характеристики рубцовой ткани при адгезивном отите.

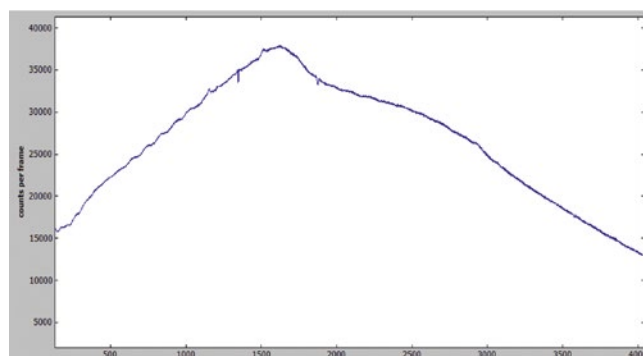


Рисунок 6. Спектральные характеристики гломусной опухоли среднего уха.

На *рисунке 4* отмечается более выраженный сигнал флуоресценции по сравнению с сигналом флуоресценции, полученным с поверхности intactной слизистой оболочки.

На *рисунке 5* проиллюстрировано, что в сравнении со спектрами при хроническом гнойном среднем отите, отмечается выраженное повышение интенсивности флуоресценции. Рамановских пиков не визуализируется в связи с выраженным сигналом флуоресценции.

Как видно на *рисунке 6*, спектральные характеристики гломусной опухоли среднего уха заключаются в том, что регистрируются рамановские пики на величинах волновых чисел 1050 см^{-1} , 1150 см^{-1} , 1500 см^{-1} в совокупности с высоким сигналом флуоресценции.

В соответствии с *рисунком 7*, при тимпаносклерозе отмечается двугорбый сигнал флуоресценции с двумя максимальными пиками флуоресценции при выраженной ее интенсивности по сравнению с intactной областью.

Как мы видим на *рисунке 8*, при формировании на раннем этапе грануляционной ткани в барабанной полости при хроническом среднем отите отмечается менее выра-

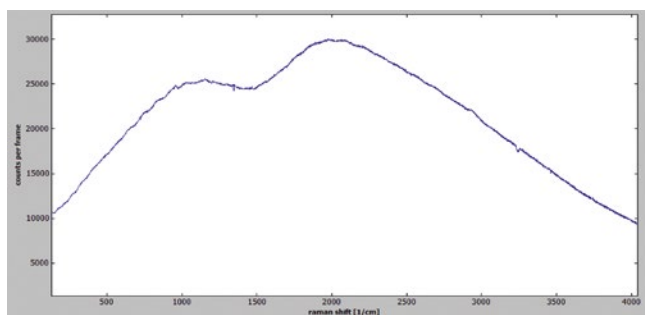


Рисунок 7. Спектральные характеристики содержимого барабанной полости при тимпаносклерозе.

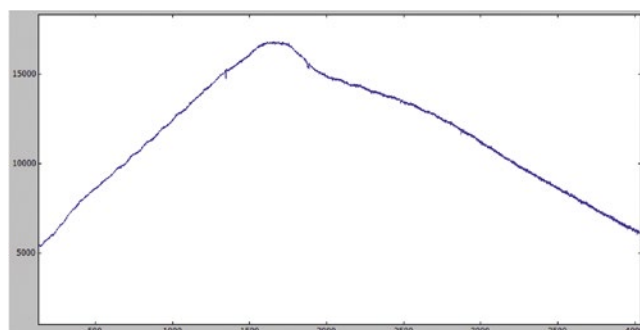


Рисунок 8. Спектральные характеристики формирующейся грануляционной ткани в среднем ухе.

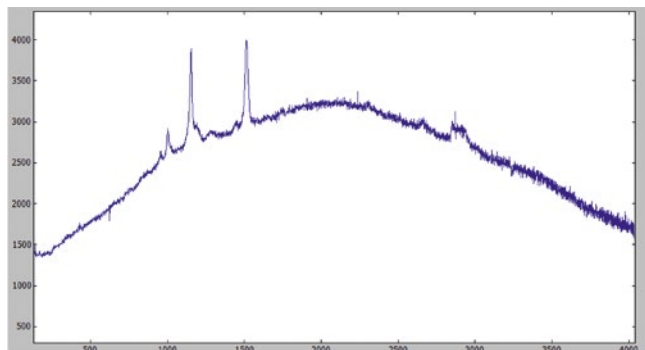


Рисунок 9. Спектральные характеристики плоскоклеточной карциномы околоушной слюнной железы.

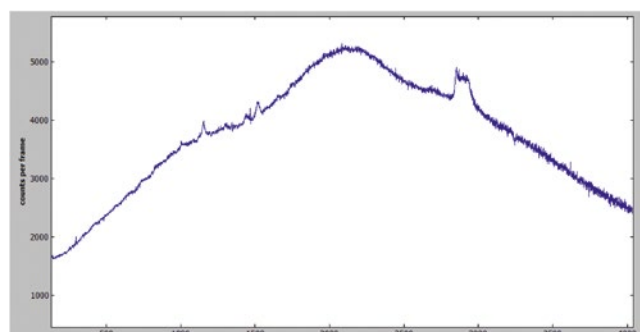


Рисунок 10. Спектральные характеристики плеоморфной аденомы околоушной слюнной железы.

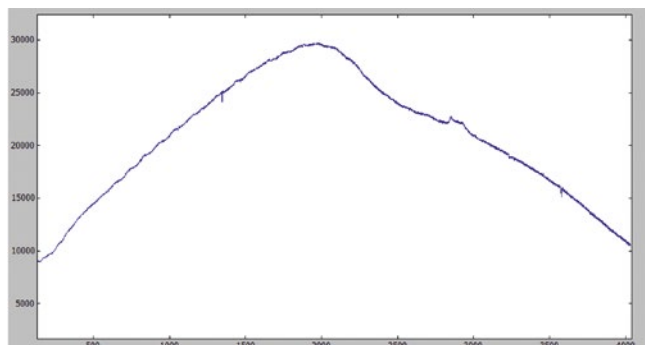


Рисунок 11. Спектральные характеристики поднижнечелюстной слюнной железы при хроническом воспалении.

женный сигнал флуоресценции по сравнению со спектрами с поверхности рубцовой ткани в среднем ухе при длительном процессе.

На *рисунке 9* отмечено, что при плоскоклеточной карциноме околоушной слюнной железы регистрируются рамановские линии на 1010 см^{-1} , 1150 см^{-1} , 1500 см^{-1} .

При плеоморфной аденоме околоушной слюнной железы, по сравнению со спектральными характеристиками при плоскоклеточной карциноме той же локализации (*рис. 9*), на *рисунке 10* регистрируются менее выраженные рамановские линии, отмечается сдвиг пика максимальной интенсивности флуоресценции вправо.

Как отмечается на *рисунке 11*, в отличие от спектров при плоскоклеточной карциноме и плеоморфной аденоме, при хроническом сиалоадените, отмечается выраженный сигнал флуоресценции; рамановских пиков не визуализируется ввиду высокой интенсивности сигнала флуоресценции.

В ходе проведенного исследования были зарегистрированы спектральные особенности при вышеперес-

численных нозологиях, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику тканей в пределах одного класса, однако для усовершенствования данной методики необходимо не только использование методов главных компонент, линейного дискриминантного анализа, принципа наименьших квадратов, а также применение машинного обучения и специальных программ и алгоритмов, позволяющих в автоматическом режиме оценивать происходящий в тканях процесс при различных заболеваниях в режиме реального времени со скоростью, оцениваемой в несколько секунд. В результате исследования проведена сравнительная оценка спектров при патологии со спектрами, полученными с поверхности интактной ткани; отмечены различия как во флуоресцентной, так и в рамановской составляющих при данных заболеваниях.

Результаты проведенного исследования свидетельствует о возможных перспективах применения метода в клинической оториноларингологии с целью повышения эффективности проводимой диагностики и повышения качества оказания медицинской помощи на раннем этапе развития патологического процесса. Полученные различия при заболеваниях головы и шеи позволяют не только выявить природу патологического процесса, но и выбрать соответствующую тактику лечения, кроме того, полученная информация может быть полезна при определении границ распространения воспалительного и опухолевого процессов интраоперационно для наиболее прецизионного удаления патологического очага.

Полученные данные коррелируют с данными мировой литературы. Оптические методы диагностики, такие как микроэндоскопия высокого разрешения, используют-

ся с целью дифференциации интактной ткани и ткани, вовлеченной в опухолевый процесс. Подобные методы диагностики являются неинвазивными и применяются с целью маркировки границ опухоли для проведения прицельной биопсии и контроля во время хирургического вмешательства. Согласно одному из исследований, при определении анатомической области, пораженной патологическим процессом, может применяться флюоресцентное контрастное вещество с последующим использованием фиброоптического зонда, помещаемого на поверхность слизистой оболочки. Несмотря на диагностические преимущества вышеупомянутого метода, существуют определенные недостатки, связанные с небольшой глубиной проникновения излучения и, как следствие, возможностью анализировать спектральные особенности ткани лишь на поверхности [15]. Спектроскопия комбинационного рассеяния в совокупности с методами машинного обучения является минимально инвазивным оптическим методом с многообещающими перспективами для проведения интраоперационной и скрининговой диагностики. Анализ рамановских спектров при различных заболеваниях показал дифференциальные особенности в качественном и количественном соотношении липидов, коллагена, ДНК и холестерина/фосфолипидов. Разработка подобных методов диагностики позволяет применять персонализированный подход и рациональную терапевтическую и хирургическую стратегию, в том числе при таргетной терапии *in situ* в отношении опухолевых заболеваний [16].

Рамановская спектроскопия в качестве неинвазивного метода может быть использована в качестве скрининговой методики для идентификации рака ротовой полости [17] и в отношении других заболеваний. Применение метода раман-флюоресцентной спектроскопии описано в идентификации изменений, возникающих в результате воспаления в барабанной перепонке при среднем отите. Наличие воспалительной реакции подтверждалось применением бинокулярной микроскопии и гистопатологического исследования [18].

Использование метода рамановской спектроскопии описано также в отношении диагностики COVID-19, как было продемонстрировано в одном из исследований, в котором анализировались параметры сыворотки крови. При новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом *SARS-CoV-2*, отмечалось увеличение липидов, соединений азота (мочевины и аминов/амидов) и нуклеиновых кислот, а также уменьшение белков и аминокислот (триптофана). Спектры были дифференцированы с чувствительностью 87 % и специфичностью 100 % [19].

При плоскоклеточной карциноме в качестве диагностического метода можно использовать метод поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии, позволяющей с чувствительностью 80,7 % и специфичностью 84,1 % оценить различия в норме и при патологии [20].

С использованием данного метода представляется возможным оценивать изменения, происходящие в сосудах при атеросклерозе, на уровне биомаркеров *in vivo* [21].

Для идентификации опухолевого и воспалительного процессов применяется не только рамановская, но и флюоресцентная спектроскопия. Флюоресцентная микроскопия полного внутреннего отражения обладает высокой чувствительностью, низким фоновым шумом и высококонтрастной визуализацией изображения клеточных структур, прилежащих к поверхности мембраны [22–24].

Сочетание рамановской и флюоресцентной спектроскопии с информационными технологиями, методами машинного обучения и автоматизированными системами, которые с огромной скоростью развиваются в современном мире, может быть использовано с целью повышения качества оказания медицинской помощи [25]. Вышеописанные характеристики раман-флюоресцентных медицинских технологий позволяют использовать их с целью ранней диагностики.

Методы глубокого обучения в совокупности с флюоресцентной визуализацией и спектроскопией комбинационного рассеяния могут рассматриваться в качестве высокочувствительных, высокоспецифичных и точных методов диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний, как это было продемонстрировано на примере рака молочной железы [26].

Использование раман-флюоресцентной спектроскопии в идентификации микроорганизмов также относится к важной составляющей рациональной диагностики, так как множество воспалительных заболеваний вызвано различными патогенными агентами, которые подлежат немедленной идентификации [27]. Эпидемия, вызванная новым коронавирусом *SARS-CoV-2*, продемонстрировала, что часто бывают необходимы системы, позволяющие оказать медицинскую помощь в дистанционном режиме, что мотивирует на разработку специальных аппаратно-программных комплексов, позволяющих проводить мгновенную диагностику в режиме реального времени, которую можно использовать в качестве скрининговой, в том числе, с использованием портативных устройств и мобильных приложений. Таким образом, врачи могут проводить диагностику заболеваний, используя вышеупомянутые модификации технологии, в дистанционном режиме [28–30]. Изучению радиогеномики и радиомики в совершенствовании диагностики уделяется пристальное внимание [1].

На данный момент активно развивается использование технических устройств искусственного интеллекта для определения физиологических параметров биологического объекта и осуществления мониторинга здоровья. Объединение технологии интернета вещей (IoT) с мониторингом состояния здоровья может служить мощным инструментом для оценки состояния здоровья человека. В данном случае речь идет об анализе информации о физиологических параметрах организма [31], что может быть использовано в комбинации с рамановской и флюоресцентной спектроскопией и реализовано посредством применения специальных аппаратно-программных комплексов и соответствующего программного обеспечения с целью ранней диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний.

Вывод

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что использование раман-флуоресцентной спектроскопии в сочетании с методами машинного обучения и определенными алгоритмами при проведении неинвазивной ускоренной дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний на различных стадиях патогенеза является перспективным направлением клинической медицины и может служить в дальнейшем не только в качестве интраоперационной экспресс-идентификации пораженного фрагмента ткани, но и скринингового определения патологического процесса в организме на раннем этапе его развития.

Список литературы / References

1. Огнерубов Н. А., Шатов А. В., Шатов И. А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. Вестник российских университетов. Математика. 2017; № 6–2. Ognrubov N. A., Shatov A. V., Shatov I. A. Radiogenomics and radiomics in the diagnosis of malignant tumors: a review of the literature. Bulletin of Russian Universities. Maths. 2017; No. 6–2.
2. Brady S. M., Highnam R., Irving B., Schnabel J. A. Oncological image analysis. Med Image Anal. 2016; 33: 7–12. DOI: 10.1016/j.media.2016.06.012.
3. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
4. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. Curr Opin Oncol. 2020; 32 (3): 178–186. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000629.
5. Johnson D. E., Burtneiss B., Leemans C. R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6. 92. https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3
6. Song J. S., Vallanc, P., Biron V. et al. Epidemiological trends of head and neck cancer survivors in Alberta: towards improved understanding of the burden of disease. J of Otolaryngol–Head & Neck Surg. 2020; 49, 46. https://doi.org/10.1186/s40463-020-00443-4
7. Guo K., Xiao W., Chen X., Zhao Z., Lin Y., Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. Biomed Res Int. 2021; 2021: 1738932. DOI: 10.1155/2021/1738932.
8. López F., Makić A., de Bree R., Franchi A., de Graaf P., Hernández-Prera J. C., Stojan P., Zidar N., Stojan Fležar M., Rodrigo J. P. et al. Qualitative and Quantitative Diagnosis in Head and Neck Cancer. Diagnostics. 2021; 11, 1526. https://doi.org/10.3390/diagnostics11091526
9. Baik F. M., Hansen S., Knoblaugh S. E., et al. Fluorescence Identification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and High-Risk Oral Dysplasia With BLZ-100, a Chlorotoxin-Indocyanine Green Conjugate. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 142 (4): 330–338. DOI:10.1001/jamaoto.2015.3617.
10. Андрияков Б. Г., Карпенко А. А., Матосова Е. В., Ляпун И. Н. Рамановская спектроскопия – современная диагностическая технология для изучения и индикации возбудителей инфекций (обзор). Современ. технол. мед. 2019; № 4. Andryukov B. G., Karpenko A. A., Matosova E. V., Lyapun I. N. Raman spectroscopy as a modern diagnostic technology for the study and indication of infectious agents (review). Modern technol. of Medicine. 2019; No. 4.
11. Cui S., Zhang S., Yue S. Raman Spectroscopy and Imaging for Cancer Diagnosis. J Healthc Eng. 2018.
12. Chi Zhang, Delong Zhang, Ji-Xin Cheng. Coherent Raman Scattering Microscopy in Biology and Medicine. Annual Review of Biomedical Engineering. 2015; 17: 415–445.
13. Kenny Kong, Catherine Kendall, Nicholas Stoneloa Notinger. Raman spectroscopy for medical diagnostics. From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection. Advanced Drug Delivery Reviews. 2015; 89. P. 121–134.
14. Sishan Cui, Shuo Zhang, Shuhua Yue. Raman Spectroscopy and Imaging for Cancer Diagnosis. Journal of Healthcare Engineering. 2018; P. 1–11.

15. Miles B. A., Patsias A., Quang T., Polydorides A. D., Richards-Kortum R., Sikora A. G. Operative margin control with high-resolution optical microendoscopy for head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2015; 125 (10): 2308–16. DOI: 10.1002/lary.25400.
16. Sciortino T., Secoli R., d'Amico E., Moccia S., Conti Nibali, M., Gay L., Rossi M., Pecco N., Castellano A., De Momi E., Fernandes B., Riva M., Bello L. Raman Spectroscopy and Machine Learning for IDH Genotyping of Unprocessed Glioma Biopsies. Cancers. 2021; 13, 4196. https://doi.org/10.3390/cancers13164196
17. Jeng M. J., Sharma M., Sharma L., Chao T. Y., Chao S. F., Chang L. B., Wu S. L., Chow L. Raman Spectroscopy Analysis for Optical Diagnosis of Oral Cancer Detection. J Clin Med. 2019; 8 (9): 1313. DOI: 10.3390/jcm8091313.
18. Singh S. P., Xia A., Tusty M., Victorovich Malkovskiy A., Easwaran M., Zarabanda D., Valdez T. A. Identification of early inflammatory changes in the tympanic membrane with Raman spectroscopy. Analyst. 2019; 144 (22): 6721–6728. DOI: 10.1039/c9an01772k.
19. Goulart A. C. C., Silveira L. Jr, Carvalho H. C., Dorta C. B., Pacheco M. T. T., Zangaro R. A. Diagnosing COVID-19 in human serum using Raman spectroscopy. Lasers Med Sci. 2022; 1–10. DOI: 10.1007/s10103-021-03488-7.
20. Tan Y., Yan B., Xue L., Li Y., Luo X., Ji P. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on gold nanoparticles for the diagnosis of the oral squamous cell carcinoma. Lipids Health Dis. 2017; 16 (1): 73. DOI: 10.1186/s12944-017-0465-y.
21. Noonan J., Asida S. M., Grassia G., MacRitchie N., Gracie K., Carson J., Moores M., Girolami M., Bradshaw A. C., Guzik T. J., Meehan G. R., Scales H. E., Brewer J. M., McInnes I. B., Sattar N., Faulds K., Garside P., Graham D., Maffia P. In vivo multiplex molecular imaging of vascular inflammation using surface-enhanced Raman spectroscopy. Theranostics 2018; 8 (22): 6195–6209. DOI: 10.7150/thno.28665.
22. Потапов А. А., Гаврилов А. Г., Горайнов С. А. и соавт. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2012; 76 (5). С. 3–12. Potapov A. A., Gavrilov A. G., Goryainov S. A. et al. Intraoperative fluorescent diagnostics and laser spectroscopy in surgery for glial brain tumors. Journal 'Issues of Neurosurgery' n.a. N. N. Burdenko. 2012; 76 (5). P. 3–12.
23. Бабкина А. С. Лазер-индуцированная флуоресцентная спектроскопия в диагностике тканевой гипоксии (обзор). Общая реаниматология. 2019; 15 (6). С. 50–61. Babkina A. S. Laser-induced fluorescence spectroscopy in the diagnosis of tissue hypoxia (review). General resuscitation. 2019; 15 (6). P. 50–61.
24. Dubey V., Ahmad A., Singh R., Wolfson D. L., Basnet P., Acharya G., Mehta D. S., Ahluwalia B. S. Multi-modal chip-based fluorescence and quantitative phase microscopy for studying inflammation in macrophages. Opt Express. 2018; 26 (16): 19864–19876. DOI: 10.1364/OE.26.019864.
25. Albokai N., Liu L., Alragawi A. and Albokai A. Improving the Quality of Healthcare by Using Information Technology System in the Hospitals of Yemen. Open Journal of Business and Management. 2019; 7, 728–754. DOI: 10.4236/ojbm.2019.72049.
26. Shang L. W., Ma D. Y., Fu J. J., Lu Y. F., Zhao Y., Xu X. Y., Yin J. H. Fluorescence imaging and Raman spectroscopy applied for the accurate diagnosis of breast cancer with deep learning algorithms. Biomed Opt Express. 2020; 11 (7): 3673–3683. DOI: 10.1364/BOE.394772.
27. Maruthamuthu M. K., Raffiee A. H., De Oliveira D. M., Ardekani A. M., Verma M. S. Raman spectra-based deep learning: A tool to identify microbial contamination. Microbiologyopen. 2020; 9 (11): e1122. DOI: 10.1002/mbo3.1122.
28. Taiwo O., Ezugwu A. E. Smart healthcare support for remote patient monitoring during COVID-19 quarantine. Inform Med Unlocked. 2020; 20: 100428. DOI: 10.1016/j.imu.2020.100428.
29. Mohammed K. I., Zaidan A. A., Zaidan B. B. et al. Real-Time Remote-Health Monitoring Systems: A Review on Patients Prioritisation for Multiple-Chronic Diseases, Taxonomy Analysis, Concerns and Solution Procedure. J Med Syst. 2019; 43, 223. https://doi.org/10.1007/s10916-019-1362-x
30. Shah S. S., Gvozdanovic A., Knight M., Gagnon J. Mobile App-Based Remote Patient Monitoring in Acute Medical Conditions: Prospective Feasibility Study Exploring Digital Health Solutions on Clinical Workload During the COVID Crisis. JMIR Form Res 2021; 5 (1): e23190. DOI: 10.2196/23190.
31. Kelly J. T., Campbell K. L., Gong E., Scuffham P. The Internet of Things: Impact and Implications for Health Care Delivery. J Med Internet Res. 2020; 22 (11): e20135. DOI: 10.2196/20135.

Статья поступила / Received 25.02.22
Получена после рецензирования / Revised 03.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Тимурзиева Алина Борисовна, к.м.н., врач-оториноларинголог, научный сотрудник отдела экономических исследований в здравоохранении¹. E-mail: alinko9977z@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1817-3228

Садиков Илья Сергеевич, врач-оториноларинголог, рук. клиники оториноларингологии². ORCID: 0000-0001-7522-7064

¹ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва
²АО «Клиника К+31 на Лобачевского», Москва

Автор для переписки: Тимурзиева Алина Борисовна. E-mail: alinko9977z@mail.ru

About authors

Timurzieva Alina B., PhD Med, otorhinolaryngologist, researcher at Dept of Economic Research in Healthcare¹. E-mail: alinko9977z@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1817-3228

Sadikov Ilya S., otorhinolaryngologist, head of clinic². ORCID: 0000-0001-7522-7064

¹National Research Institute of Public Health n.a. N. A. Semashko, Moscow, Russia
²K+31 Clinic on Lobachevsky', Moscow, Russia

Corresponding author: Timurzieva Alina B. E-mail: alinko9977z@mail.ru

For citation: Timurzieva A. B., Sadikov I. S. Prospects of Raman-fluorescent medical technologies as early detection of inflammatory and tumor head and neck diseases for improving quality of medical care: short review and original data. Medical alphabet. 2022; (3): 41–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-41-46.



Гипербарическая оксигенация в реабилитации больных, перенесших COVID-19

К. Н. Поляков¹, С. В. Левончук², М. А. Лаперишвили¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Тяжелыми осложнениями COVID-19 являются пневмония и развитие острого респираторного дистресс-синдрома, что сопровождается гипоксией. Гипоксия тканей усиливается на фоне воспалительных реакций и гиперкоагуляции. Гипербарическая оксигенация может эффективно снижать системную гипоксию, улучшать кровообращение, оказывает благотворное влияние на уменьшение выраженности воспалительного состояния путем модулирования окислительного стресса, включая перекисное окисление липидов, и увеличения антиоксидантных ферментов. Обзор клинических исследований, проведенных в разных странах, показывает общую эффективность системной поддерживающей терапии с включением гипербарической оксигенации, которая позволяет сократить использование искусственной вентиляции легких и снизить уровень смертности тяжелых пациентов с COVID-19. В статье представлены результаты собственных исследований по реабилитации 10 пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19. Включение в реабилитацию больных COVID-19 ежедневных сеансов гипербарической оксигенации в «мягких» режимах (1,4–1,6 ATA) в комплексе с дыхательной и физической гимнастикой показало положительный эффект и безопасность. У пациентов уменьшилась одышка, улучшились показатели сатурации крови, когнитивные функции, снизилась выраженность тревожности и депрессии, повысилась толерантность к физическим нагрузкам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипербарическая оксигенация, COVID-19, реабилитация, клиническое наблюдение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperbaric oxygen therapy in rehabilitation of patients after COVID-19

K. N. Polyakov¹, S. V. Levonchuk², M. A. Laperishvili¹

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Severe complications of COVID-19 are pneumonia and the development of acute respiratory distress syndrome, which is accompanied by hypoxia. Tissue hypoxia increases against the background of inflammatory reactions and hypercoagulation. Hyperbaric oxygenation can effectively reduce systemic hypoxia, improve blood circulation, has a beneficial effect on reducing the severity of the inflammatory condition by modulating oxidative stress, including lipid peroxidation, and increasing antioxidant enzymes. A review of clinical studies conducted in different countries shows the overall effectiveness of systemic maintenance therapy with the inclusion of hyperbaric oxygenation, which reduces the use of artificial ventilation and reduces the mortality rate of severely ill patients with COVID-19. The article presents the results of our own research on the rehabilitation of 10 patients who had a severe form of COVID-19. The inclusion in the rehabilitation of COVID-19 patients of daily sessions of hyperbaric oxygenation in 'soft' modes (1.4–1.6 ATA) in combination with respiratory and physical gymnastics showed a positive effect and safety. In patients, shortness of breath decreased, blood saturation indicators improved, cognitive functions decreased, the severity of anxiety and depression decreased, and exercise tolerance increased.

KEY WORDS: hyperbaric oxygenation, COVID-19, rehabilitation, clinical observation.

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

Кислород является важным компонентом нормального обмена веществ, жизненно необходимым для всех тканей организма, и успешно используется в терапевтических целях. Гипероксия улучшает оксигенацию тканей, оказывает противовоспалительное и антибактериальное действие, усиливает механизмы восстановления тканей [1]. По мнению экспертов, тканевая гипоксия приводит к системной воспалительной реакции, которая во многих случаях сопровождается полиорганной дисфункцией [2–4]. Гипербарическая оксигенация (ГБО) уменьшает выраженность воспаления путем модулирования окислительного стресса, включая перекисное окисление липидов и увеличение антиоксидантных ферментов [5, 6]. Протективное

действие ГБО на воспалительную реакцию и уровень цитокинов было продемонстрировано в исследованиях на животных [7, 8]. Предполагается, что гипербарический кислород оказывает влияние на регуляцию воспаления за счет повышения активности мезенхимальных стволовых клеток [9].

Исследования ГБО свидетельствуют об эффективности ее применения при церебральном ишемическом инсульте, интоксикации угарным газом, некротизирующих инфекциях мягких тканей, хронических язвах кожи, черепно-мозговых травмах и др. [10, 11]. В современной практике ГБО применяется для лечения заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.



Рисунок. Процедура гипербарической оксигенации.

Грипп, коронавирусная инфекция и другие острые респираторные вирусные инфекции являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, протекающими с поражением дыхательной системы [12–14]. Характерной особенностью COVID-19 является гипоксия из-за дисфункции легких при пневмонии, приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому. Гипоксия тканей усиливается на фоне воспалительных реакций и гиперкоагуляции. Оксигенотерапия играет важную роль в облегчении дыхательной недостаточности. Однако некоторые пациенты COVID-19 с тяжелой гипоксемией, несмотря на введение высоких фракций кислорода и проведение искусственной вентиляции легких, не могут быть адекватно насыщены кислородом [15]. ГБО – самая мощная из известных методов оксигенотерапии, который может быть эффективным у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Результаты исследований показывают, что пациенты с COVID-19 после гипербарического воздействия сохраняют улучшенный кислородный статус в течение нескольких часов [1].

Китайские исследователи провели лечение ГБО у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и пришли к выводу, что ГБО эффективно влияет на системную гипоксию, улучшает кровообращение и иммунную функцию. Раннее лечение ГБО тяжелых пациентов с COVID-19 может повысить общую эффективность системной поддерживающей терапии, сократить использование искусственной вентиляции легких и снизить уровень смертности [16]. Профессор P. G. Harch из Университета штата Луизиана в Новом Орлеане пришел к выводу, что всего 3–8 сеансов ГБО способствуют снижению риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [17].

На сайте *clinicaltrials.gov* опубликовано 11 исследований, посвященных изучению влияния ГБО на пациентов, инфицированных SARS-Cov-2. В публикации из Китая сообщалось об успешных результатах у пяти тяжелобольных пациентов, у которых ГБО предотвратила перевод на искусственную вентиляцию легких [16, 18]. S. A. Gorenstein и его коллеги сообщили об исследовании 20 пациентов, получавших ГБО, которая, по сравнению

с контрольной группой, показала свою эффективность и безопасность [19]. По результатам лечения пациентов D. Guo *et al.* также были сделаны выводы, что терапия ГБО может быстро улучшить прогрессирующую гипоксемию у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [20]. Исследования турецких ученых-медиков по использованию многоместной гипербарической камеры показали низкий риск возможного перекрестного инфицирования пациентов во время проведения процедур ГБО [21], что позволяет увеличить число пациентов, получающих это лечение.

Методические рекомендации по реабилитации пациентов после COVID-19 наряду с лекарственной терапией рекомендуют активное применение лечебной физкультуры и различных видов физиотерапевтических процедур, включая ГБО [22, 23]. Методические рекомендации МЗ РФ «Гипербарическая оксигенация в реаниматологии и интенсивной терапии» 2021 года выделяют следующие показания к применению ГБО: острая дыхательная недостаточность, снижение сатурации (SpO_2) ниже 94 %, нарушение микроциркуляции с образованием микротромбов, КТ-2–4, отлучение от НИВЛ, от масочного и высокопоточного кислорода, период ранней и отдаленной реабилитации. Лечение должно осуществляться в стационарных барокамерах в режиме 1,4–1,8 АТА (абсолютных атмосфер), время экспозиции – 40–90 мин [24].

В ГКБ № 13 (Москва) проводится реабилитация пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19, с поражением легочной ткани более 50 %. В курс входят ГБО «мягких» режимов (до 1,4 АТА) с последующей коррекцией давления (не выше 1,6 АТА), длительностью 45 мин, на аппарате БЛКС-303МК (см. рис.). За 2020 год ГБО прошли 80 пациентов, перенесших COVID-19. В комплексную программу реабилитации также входят ежедневные занятия физической и дыхательной гимнастикой.

Во время курса ГБО нежелательных явлений у пациентов выявлено не было. По окончании проведенного курса все переболевшие, которые участвовали в исследовании, отметили субъективно хороший результат – уменьшилась выраженность одышки, улучшилось общее самочувствие и эмоциональное состояние, повысилась работоспособность. После курса комплексной реабилитации, включая ГБО, проведено обследование 10 пациентов. Были отмечены объективные улучшения: 1) улучшились показатели сатурации кислорода (выше 98 %); 2) повысилась толерантность к физическим нагрузкам. Тест 6-минутной ходьбы: до реабилитации – $401,25 \pm 60,50$, после – $577,50 \pm 18,70$ м; 3) улучшились когнитивные функции (по тесту кратковременной памяти на слова); 4) госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): до реабилитации – субклинически выраженная депрессия ($8,25 \pm 1,70$) балла, после реабилитации наблюдалось отсутствие депрессии ($2,2 \pm 1,2$ балла); до реабилитации – субклинически выраженная тревога ($16,3 \pm 2,2$ балла), после реабилитации – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги ($3,2 \pm 1,2$ балла).

Выводы

Включение в реабилитацию больных COVID-19 ежедневных сеансов гипербарической оксигенации в «мягких» режимах (1,4–1,6 АТА) в комплексе с дыхательной и физической гимнастикой показало положительный эффект и безопасность.

Список литературы / References

- Paganini M., Bosco G., Perozzo F.A.G., Kohlscheen E., Sonda R., Bassetto F., et al. Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1289: 27–35. DOI: 10.1007/5584_2020_568.
- Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А., Пухальский А.А., Алексеева Е.Г., Горина О.Н. и др. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2008. Т. 86. № 1. С. 27–30. <https://medlit.ru/journal>
- Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А., Пухальский А.А., Алексеева Е.Г., Горина О.Н. Inflammatory reactions in patients with coronary heart disease with concomitant obesity and type 2 diabetes mellitus. *Clinical medicine.* 2008. V. 86. No. 1. P. 27–30. <https://medlit.ru/journal>
- Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Клепикова М.В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. *Лечебное дело.* 2010. № 4. С. 50–56. <https://cyberleninka.ru>
- Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Клепикова М.В. Study of inflammation factors in patients with metabolic syndrome. *Medical Business.* 2010. No. 4. P. 50–56. <https://cyberleninka.ru>
- 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. <https://cyberleninka.ru>
- Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В., Никонова А.С., Денисова Н.Н. New risk factors for coronary heart disease in women. *Medical business.* 2011. No. 2. P. 28–33. <https://cyberleninka.ru>
- Thom S.R., Bhopale V.M., Yang M., Bogush M., Huang S., Milovanova T.N. Neutrophil beta2 integrin inhibition by enhanced interactions of vasodilator-stimulated phosphoprotein with S-nitrosylated actin. *J Biol Chem.* 2011 Sep 16; 286 (37): 32854–65. DOI: 10.1074/jbc.M111.255778.
- Bosco G., Yang Z.J., Nandi J., Wang J., Chen C., Camporesi E.M. Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and anti-oxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischaemia and reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Jan-Feb; 34 (1–2): 70–6. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04548.x.
- Halbach J.L., Prieto J.M., Wang A.W., Hawisher D., Cauvi D.M., Reyes T., et al. Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019 Jul 1; 317 (1): R160–R168. DOI: 10.1152/ajpregu.00083.2019.
- Pedato A., Nandi J., Yang Z.J., Wang J., Bosco G., Oler A., et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lipopolysaccharide-induced shock in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003 Jul; 30 (7): 482–8. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2003.03865.x.
- Feldmeier J.J., Kirby J.P., Buckley J.C., Denham D.W., Evangelista J.S., Gelly H.B., et al. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med.* 2021 First-Quarter; 48 (1): 1–12. DOI: 10.22462/01.03.2021.1.
- Bouachour G., Cronier P., Gouello J.P., Toulemonde J.L., Talha A., Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma.* 1996 Aug; 41 (2): 333–9. DOI: 10.1097/00005373-199608000-00023. PMID: 8760546.
- Nemoto EM, Betterman K. Basic physiology of hyperbaric oxygen in brain. *Neurol Res.* 2007 Mar; 29 (2): 116–26. DOI: 10.1179/016164107X174138.
- Rusyniak D.E., Kirk M.A., May J.D., Kao L.W., Brizendine E.J., Welch J.L., et al. Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study.* *Stroke.* 2003 Feb; 34 (2): 571–4. DOI: 10.1161/01.str.0000050644.48393.d0.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. *Медицинский алфавит.* 2019. Т. 2. № 27 (402). С. 6–13. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-27\(402\)-6-13](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13)
- Nikiforov V.V., Suranova T.G., Orlova N.V., Kardonova E.V., Smetanina S.V. Algorithms for providing medical care to patients with ARVI. *Medical Alphabet.* 2019. Vol. 2. No. 27 (402). P. 6–13. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-27\(402\)-6-13](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13)
- Орлова Н.В., Чукаева И.И. Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2017. № 5. С. 58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-58-64>
- Orlova N.V., Chukaeva I.I. Modern approaches to the treatment of acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Medical Advice.* 2017. No. 5. P. 58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-58-64>
- Орлова Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта. *Трудный пациент.* 2013. Т. 11. № 4. С. 22–27. <https://t-patient.ru>
- Orlova N.V. Acute respiratory viral infections in the practice of a general practitioner. *Difficult patient.* 2013. V. 11. No. 4. P. 22–27. <https://t-patient.ru>
- Senniappan K., Jeyabalan S., Rangappa P., Kanchi M. Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19? *Indian J Anaesth.* 2020 Oct; 64 (10): 835–841. DOI: 10.4103/ija.IJA_613_20.
- Chen R.Y., Tang Y.C., Zhong X.L. Effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe patients with COVID-19 pneumonia. *AJ SMMU.* 2020. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1001.R.20200429.1212.002.html>. [In Chinese]
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med Gas Res.* 2020 Apr-Jun; 10 (2): 6–62. DOI: 10.4103/2045-9912.282177.
- Thibodeaux K., Speyrer M., Raza A., Yaakov R., Serena T.E. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care.* 2020 May 1; 29 (Sup. 5a): S4–S8. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.Sup5a.S4.
- Gorenstein S.A., Castellano M.L., Slone E.S., Gillette B., Liu H., Alsamraie C., et al. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. *Undersea Hyperb Med.* 2020 Third-Quarter; 47 (3): 405–413. DOI: 10.22462/01.03.2020.1.
- Guo D., Pan S., Wang M., Guo Y. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports. *Undersea Hyperb Med.* 2020 Second-Quarter; 47 (2): 181–187. DOI: 10.22462/04.06.2020.2.
- Ozgok-Kangal K., Zaman T., Koc B. The outcomes of COVID-19 measures in a hyperbaric oxygen therapy centre during the pandemic. *Int Marit Health.* 2021; 72 (3): 228–236. DOI: 10.5603/IMH.2021.0042.
- Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. <https://static-0.minzdrav.gov.ru>
- Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 dated February 22, 2022. <https://static-0.minzdrav.gov.ru>
- Бабушкина Г.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. Москва, 2013. 104 стр. <https://www.matrixmed.ru>
- Babushkina G.V., Moskvina S.V. Laser therapy in the complex treatment of patients with arterial hypertension. Moscow, 2013. 104 pp. <https://www.matrixmed.ru>
- Методические рекомендации МЗ РФ «Гипербарическая оксигенация в реаниматологии и интенсивной терапии» 2021 года. [anaesth.ru](https://www.anaesth.ru)
- Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Hyperbaric oxygenation in resuscitation and intensive care» 2021. [anaesth.ru](https://www.anaesth.ru)

Статья поступила / Received 28.02.22
Получена после рецензирования / Revised 11.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Поляков Константин Николаевич, зав. гипербарическим отделением¹. E-mail: levonchuk1111@yandex.ru
Левончук Сергей Вячеславович, врач-ординатор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: levonchuk1111@yandex.ru
Лапершвили Михаил Александрович, врач-терапевт¹. E-mail: shfxcgt@gmail.com

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

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

Автор для переписки: Левончук Сергей Вячеславович. E-mail: levonchuk1111@yandex.ru

Для цитирования: Поляков К.Н., Левончук С.В., Лапершвили М.А. Гипербарическая оксигенация в реабилитации больных, перенесших COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2022; (3): 47–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-47-49>.

About authors

Polyakov Konstantin N., head of Hyperbaric Dept¹. E-mail: levonchuk1111@yandex.ru

Levonchuk Sergey Vyacheslavovich, resident physician, Dept of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics². E-mail: levonchuk1111@yandex.ru

Laperishvili Mikhail A., therapist¹. E-mail: shfxcgt@gmail.com

¹City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

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

Corresponding author: Levonchuk Sergey V. E-mail: levonchuk1111@yandex.ru

For citation: Polyakov K.N., Levonchuk S.V., Laperishvili M.A. Hyperbaric oxygen therapy in rehabilitation of patients after COVID-19. *Medical alphabet.* 2022; (3): 47–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-47-49>.



МОСКВА, ЦМТ

8–9 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

VII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Отчеты Главных внештатных специалистов
Департамента здравоохранения Москвы
по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
и по детской анестезиологии и реаниматологии И.И. Афукова.

Организаторы:



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Сообщество
анестезиологов-
реаниматологов
столицы



Ассоциация
акушерских
анестезиологов-
реаниматологов
(АААР)

Конгресс-оператор

АНО ДПО
«Институт непрерывного
медицинского
образования»

Москва, Чонгарский
бульвар, д. 9

Тел. +7 (495) 174-70-01

www.inmo.org.ru

1. Роль анестезиолога-реаниматолога при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
2. Роль анестезиолога-реаниматолога у детей;
3. Цифровая реанимация;
4. Контроль температуры тела у реанимационного пациента;
5. Ультразвуковая навигация;
6. Управление гемодинамикой;
7. Вопросы респираторной терапии;
8. Инфекции и сепсис;
9. Экстракорпоральная детоксикация;
10. COVID-19;
11. Нутрициология;
12. Ранняя реабилитация больных;
13. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование.



СОЮЗ
РЕАБИЛИТОЛОГОВ
РОССИИ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ПО БОРЬБЕ
С ИНСУЛЬТОМ

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
НЕВРОЛОГОВ



НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ 2022

XIV Международный конгресс
6-7 июня 2022

ONLINE ●



<https://neurorehab.pro>



**20–21
АПРЕЛЯ
2022**

ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ,
**ПОСВЯЩЕННАЯ
30-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ**

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ
ФГБОУ ДПО РМАНПО
МИНЗДРАВА РОССИИ



23-й конгресс
**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
И НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ
(РОХМИНЭ)**

15-й Всероссийский конгресс
"КЛИНИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЯ"

VIII-я Всероссийская конференция
ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ ФМБА РОССИИ

Саранск
20-21 апреля 2022



INTERNATIONAL JOURNAL

**Вышел в свет первый номер
нового сетевого журнала на английском языке**

Научный журнал о новейших достижениях мировой медицины. Статьи содержат информацию об инновационных технологиях, проводимых исследованиях, достижениях в различных областях медицины.

Журнал призван объединить разные группы специалистов для повышения уровня научных знаний и улучшить обмен информацией.

Всем публикациям журнала присваивается код DOI международным регистрационным агентством Crossref.

Журнал входит в индекс «научного цитирования» (РИНЦ), в открытом доступе в Электронной научной библиотеке (НЭБ)

https://www.elibrary.ru/title_about_new.asp?id=78850
www.cyberleninka.ru, а так же размещен в библиотеках и различных базах данных.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; 3.2. Профилактическая медицина; 3.03. Медико-биологические науки.

Сайт журнала: www.ij-im.com

E-mail: journalimed@gmail.com

Приглашаем к сотрудничеству

•f

INNOVATIVE MEDICINE

'International journal of innovative medicine' (IJIM)

The Scientific journal about the latest achievements of world medicine.

The articles contain information about innovative technologies, ongoing research, and achievements in various fields of medicine.

The journal aims to unite different groups of specialists to increase the level of scientific knowledge and improve the exchange of information.

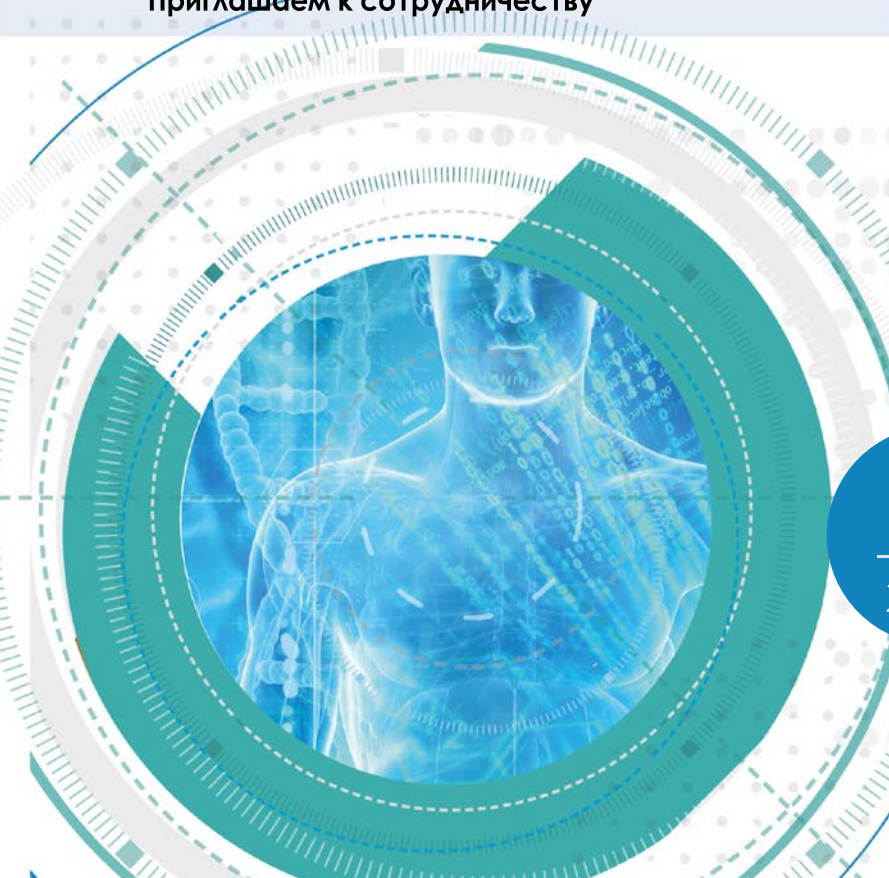
The journal is intended for large medical centers, for doctors of all specialties, health care organizers and researchers of medical and educational organizations.

Scientific editors and authors of the journal «International journal of innovative medicine» (IJIM) are leading specialists in their specialties.

The journal publishes original articles with the results of original and fundamental studies with clinical significance, modern analytical reviews, as well as materials of clinical cases.

Thematic issues of the journal are edited by leading experts in the field of medicine.

2
2022



14-15
апреля 2022

Здание
Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

II конгресс с международным участием

МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



Уважаемые коллеги!

14-15 апреля 2022 года в Москве пройдет II конгресс с международным участием «Московская ревматология»

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

Научный организатор



При поддержке



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

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровней, ведущие международные эксперты и представители медицинской науки.

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

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

Адрес и место проведения

г. Москва, ул. Новый Арбат, дом 36, здание Правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам

Конгресс сопровождается онлайн трансляцией на сайте www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д.25, стр.1, тел.: (495)797-62-92, (499)750-07-27

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

Менеджеры проекта: Мигунова Нина, e-mail: nina@imfd.ru / тел. доб.:120

Беляева Мила, e-mail: mila@imfd.ru / тел. доб.:122



Сайт: www.imfd.ru

Подписка на журнал 2022 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника»

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

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

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

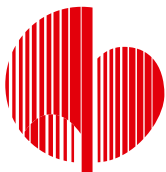
Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» (2 выпуска в год).

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».

КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2022



Ежегодная Всероссийская
научно-практическая конференция и 62-я сессия
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России



Коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2022» и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников конференции 2 000 человек.

7–9 июня 2022
Москва

Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 А.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Информация о мероприятии:
cardioweb.ru/conference

Нооцил®



самые БОЛЬШИЕ в России

- ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ
- ДОСТУПНАЯ СТОИМОСТЬ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ*
- ХВАТАЕТ НА 3 НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ**



Новые времена – новые решения

* Средне розничные цены по данным Альфарм I кв. 2022г.

** При схеме приема 1000 мг 1 раз в день.

Форма выпуска: Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 240 мл № 1.

Состав: В 1 мл содержится активное вещество: цитиколин натрия – 104,50 мг, эквивалентно цитиколину – 100,00 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Ноотропное средство.

Показания к применению:

- Острый период ишемического инсульта (инфаркта мозга) (в составе комплексной терапии).
- Восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта.
- Черепно-мозговая травма (ЧМТ): острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период.

- Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата,
- пациенты с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы),
- дети до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных).

Условия отпуска из аптек. Отпускают по рецепту.

РУ: ЛП-005112

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ